

# PHARMAINFORMATION

## UNABHÄNGIGE INFORMATION FÜR ÄRZTE/INNEN



BEGRÜNDET VON DER ÄRZTEKAMMER FÜR TIROL IM JAHRE 1986 unter Präsident OMR Dr. J.M. Kapferer und geleitet als Editor in Chief bis 2017 von Univ.-Prof. DDr. Hans Winkler (Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck). Herausgeber, Verleger, Medieninhaber: Verlagshaus der Ärzte GmbH, 1010 Wien, Nibelungengasse 13. Redaktion: Andrea Laslop (Pharmakologie), Christian Marth (Frauenheilkunde), Christian Prior (Pneumologie), Gudrun Ratzinger (Dermatologie), Irene Virgolini (Nuklearmedizin), Günter Weiss (Innere Medizin); Medizinische Universität Innsbruck; Jörg Striessnig (Pharmakologie); Universität Innsbruck; Markus Müller (Klinische Pharmakologie), Wolfgang Schütz (Pharmakologie), Markus Zeitlinger (Klinische Pharmakologie); Medizinische Universität Wien; Peter Marschang (Innere Medizin); Krankenhaus Bozen. Für den Inhalt verantwortlich und Korrespondenzadresse: Jörg Striessnig, Pharmakologie und Toxikologie, Innrain 80/82, 6020 Innsbruck. Druck: Ferdinand Berger & Söhne Ges.m.b.H., 3580 Horn. Erscheint vierteljährlich (März, Juni, September, Dezember). Auflage: 43.500.



<http://www.i-med.ac.at/pharmakologie/pharmainfo>

Mitglied der International Society of Drug Bulletins (ISDB)

Jahrgang 36/Nr. 2

Innsbruck

Juni 2021

### Postinfektiöser Husten: Asthmamedikamente auf Abwegen

Über die symptomatische Therapie mit Antitussiva, Mukolytika und Mukoregulatoren haben wir vor längerer Zeit berichtet (Pharmainfo XXVIII/1/2013). Gibt es in der Behandlung von „Husten“ auch gesicherte Indikationen für antiinflammatorische Substanzen oder Bronchodilatoren, insbesondere beim klinisch bedeutsamen Krankheitsbild des „postinfektiösen Hustens“?

Hustenepisoden werden bei Erwachsenen in akute (bis drei Wochen Dauer), subakute (drei bis acht Wochen) und chronische (über acht Wochen) eingeteilt (1); bei Kindern spricht man ab vier Wochen von chronischem Husten (2).

Ein **postinfektiöser Husten**, d.h. eine protrahierte Hustenepisode nach einem Atemwegsinfekt, verläuft bei Erwachsenen typischerweise subakut (1–3), nur nach Pertussis- und Mykoplasmeninfektionen wird häufig eine Beschwerdedauer von über acht Wochen beobachtet (4).

Pathogenetisch werden für den postinfektiösen Husten die Exposition von Hustenrezeptoren gegenüber externen Stimuli durch Infekt-bedingte Defekte des respiratorischen Epithels, eine persistierende Infekt-induzierte Entzündung der Bronchialschleimhaut und/oder eine Infekt-induzierte, zeitlich begrenzte Phase der bronchialen Hyperreagibilität diskutiert (4).

Zur Therapie des durch Entzündung oder bronchialer Hyperreagibilität verursachten postinfektiösen Hustens wird in einer deutschen Leitlinie (4) eine Therapie mit **inhalativen Corticosteroiden (ICS)** empfohlen, da der Pathomechanismus dem eines Asthma bronchiale ähnelt. Die Empfehlung beruht auf einer älteren randomisierten Placebo-kontrollierten Studie an nur 70 PatientInnen (Verum: n=32; Placebo: n=38) mit einer Hustendauer von 3–14 Tagen (5). PatientInnen in der Verumgruppe erhielten Beclomethason 2 × 400 µg/Tag für eine Woche, anschließend 2 × 200 µg/Tag für vier Tage. Primärer Endpunkt war die Zahl der Hustenepisoden pro Stunde (gemessen mit einem Hustenrekorder) zwischen Tag 1 und Tag 11. Diese war nach Beclomethason signifikant niedriger als nach Placebo (AUC 605,8 vs. 847,9; p<0,05). Im Gegensatz dazu zeigte die von den PatientInnen empfundene Hustenintensität (gemessen anhand einer visual analogue scale, VAS) **keinen Unterschied** zwischen Verum und Placebo. Die Aussagekraft der Studie ist durch die kleine Zahl an ProbandInnen und die kurze Beobachtungsdauer von elf Tagen deutlich eingeschränkt.

Der Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-Antagonist **Montelukast (Singulair, Generika)** wurde ebenfalls auf seine Wirkung bei postinfektiösem Husten in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie geprüft (6). 25 % der eingeschlossenen PatientInnen litten an Pertussis, die Hustendauer vor Studienbeginn betrug 2–8 Wochen, die Therapiedauer zwei Wochen. Der primäre Endpunkt war die durch den Husten beeinflusste Lebensqualität, gemessen mittels des *Leicester Cough Questionnaire*. Nach zwei Wochen Therapie mit Montelukast 10 mg bzw. Placebo zeigte sich zwar eine Differenz zu

gunsten von Montelukast, **diese erreichte jedoch nicht den klinisch relevanten Unterschied** (minimum clinically important difference) von 1,3 Punkten. Ein Review von 14 randomisierten kontrollierten Studien an insgesamt 1.372 PatientInnen (7) kommt zum Schluss, dass Montelukast zwar in der Lage sein könnte, die Zeitdauer des Hustens zu verkürzen, die Intensität des Hustens zu mindern und die Lebensqualität zu verbessern, dass aber aufgrund der mangelhaften Qualität der zugrundeliegenden Studien **keine ausreichend sichere Aussage** möglich sei.

Auch bei anderen Krankheitsbildern, die mit subakutem oder chronischem Husten einhergehen und die nicht dem Vollbild eines Asthma bronchiale entsprechen, werden häufig Asthmamedikamente eingesetzt.

**Cough variant asthma** ist gekennzeichnet durch trockenen Husten, Fehlen von Atemnot und Giemen, normale Lungenfunktion und einen positiven unspezifischen inhalativen Provokationstest (8). Therapeutisch werden in Leitlinien und Expertenberichten neben ICS auch inhalative β2-Adrenozeptor-Agonisten (in Kombination mit ICS) und Montelukast empfohlen (4,8), die Wirksamkeit dieser Präparate ist jedoch bei dieser Unterart eines Asthma bronchiale noch nicht ausreichend geprüft (2).

Besteht ein chronischer Husten mit Eosinophilie im Sputum (>3 %), jedoch ohne Bronchialobstruktion und ohne unspezifische bronchiale Hyperreagibilität, spricht man von **eosinophiler Bronchitis** (9). Die Prognose ist günstig, der Verlauf zum Teil selbstlimitierend (10). In einer kleinen Fallserie (n=12) wurde ein gutes Ansprechen auf inhalative Corticosteroide beobachtet (11), größere Studien fehlen jedoch.

Bei **chronischem Husten ohne Hinweise auf eine zugrundeliegende Diagnose** (wie auch eine vorausgegangene Infektion) wird in einer europäischen Leitlinie (2) ein Therapieversuch mit ICS empfohlen, die Datenlage hierzu – zwei Kleinserien mit 88 bzw. 44 ProbandInnen – ist jedoch widersprüchlich (12, 13).

**Fazit:** Für Asthma bronchiale zugelassene Medikamente werden in der klinischen Praxis auch bei anderen Krankheitsbildern eingesetzt, **wobei Studien von ausreichender Qualität und Größe für diese Indikationen fehlen**. Dies gilt etwa für die Therapie des postinfektiösen Hustens mit ICS oder Montelukast. Für die Behandlung des *cough variant asthma* werden die allgemeinen GINA-Therapieempfehlungen für Asthma bronchiale

<b>Inhalt</b>	Postinfektiöser Husten: Asthmamedikamente auf Abwegen
	Gicht: Kardiovaskuläres Risiko und Nebenwirkungen von Febuxostat versus Allopurinol, Markrücknahme von <b>Lesinurad</b>
	Romosozumab ( <b>Evenity</b> ) in der Therapie der Osteoporose
	Arzneitherapie des Reizdarmsyndroms – Update

[www.ginasthma.org] herangezogen. Die eosinophile Bronchitis scheint gut auf ICS anzusprechen, verläuft aber häufig selbstlimitierend. Zur Frage der empirischen Therapie von nicht näher definiertem chronischem Husten mit ICS sind die Daten widersprüchlich. In Ermangelung von Alternativen (einschließlich fraglich wirksamer Antitussiva) und in **Anbetracht der geringen zu erwartenden Nebenwirkungen** erscheinen bei entsprechendem Leidensdruck (off-label) Therapieversuche mit Asthmamedikamenten (insbesondere ICS und/oder Montelukast) für den kürzest nötigen Zeitraum bei den genannten Indikationen gerechtfertigt. Auf die Möglichkeit eines häufig durch ACE-Inhibitoren ausgelösten chronischen Hustens sollte geachtet werden.

#### Literatur

- (1) Irwin RS et al. Chest 153, 196, 2018
- (2) Morice AH et al. Eur Respir J 55, 1901136, 2019
- (3) De Blasio F et al. Cough 7, 2011
- (4) Kardos P et al. Pneumologie 64, 336, 2010
- (5) Gillisen A et al. J Physiol Pharmacol 58 (Suppl 5), 223, 2007
- (6) Wan K et al. Lancet Respir Med 2, 35, 2014
- (7) Dong S et al. West Indian Med J 65, 350, 2015
- (8) Corrao WM. Allergy Asthma Proc 39, 466, 2018
- (9) Gibson PG et al. Lancet 1, 1346, 1989
- (10) Hancox RJ et al. Lancet 358, 1104, 2001
- (11) Brightling CR et al. Am J Respir Crit Care Med 160, 406, 1999
- (12) Chaudhuri R et al. J Allergy Clin Immunol 113, 1063, 2004
- (13) Pizzichini MM et al. Can Respir J 6, 323, 1999

## Gicht: Kardiovaskuläres Risiko und Nebenwirkungen von Febuxostat versus Allopurinol, Marktrücknahme von Lesinurad

Wir haben berichtet (Pharmainfo XXXIV/3/2019), dass in der großen CARES-Studie (n=6190; 1) bei PatientInnen mit kardiovaskulärem Risiko (u. a. 38 % mit einem vorangegangenen Herzinfarkt) **Febuxostat (Adenuric, Generika) im Vergleich zu Allopurinol (Urosin, Zyloric, Generika)** im Verlauf von 32 Monaten den **Primärparameter** (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und instabile Angina) nicht beeinflusst hat (1,03; 95 % CI 0,87–1,23), aber die **kardiovaskuläre Mortalität** von 3,2 % auf 4,3 % (p=0,03) und die **Gesamtmortalität** (von 4,8 % auf 6,4 %; p=0,04) signifikant erhöht wurden. Dies führte zu einem „black box“ warning der FDA und zu Warnhinweisen in der Fachinformation. Da das kardiovaskuläre Risiko von Febuxostat zum Zulassungszeitpunkt nicht eindeutig war (siehe Primärparameter), **verlangte die europäische Behörde eine eigene Studie**. Dazu stellten wir fest „diese Studie könnte dieses Ergebnis noch modifizieren“ (Pharmainfo XXXIV/3/2019).

Diese FAST-Studie ist nun publiziert (2). PatientInnen (n=6.128) ≥60 Jahren mit symptomatischer Gicht, zumindest einem kardiovaskulären Risikofaktor und Allopurinolbehandlung erhielten Febuxostat bzw. Allopurinol mit Beobachtung über im Median 3,6 Jahre. Der kombinierte **primäre Endpunkt** (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Schlaganfall) war für Febuxostat numerisch niedriger (5,6 % versus 7,9 %; HR 0,85; 95 % CI 0,70–1,03) und bestätigte die **Nicht-Unterlegenheit**. Auch waren die Werte für alle **kardiovaskulären Einzelparameter und die Gesamtmortalität** für Febuxostat numerisch niedriger. Harnsäurespiegel waren in der Febuxostatgruppe um ca. 30 % niedriger, Gichtanfalle ähnlich häufig. Durch das aus ethischen Gründen bedingte Fehlen einer Placebogruppe muss die Frage, ob Behandlung mit diesen Substanzen einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hat, weiter unbeantwortet bleiben.

Eine weitere rezente Studie (3) untersuchte die „carotid-femoral pulse wave velocity“, ein Maß für „arterial stiffness“, als Marker für kardiovaskuläres Risiko. Nach 36 Wochen (n=197) war diese vergleichbar für Febuxostat und Allopurinol (9,00 versus 9,05 m/s).

**Die Gesamtheit der Daten spricht nicht dafür, dass Febuxostat ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Allopurinol (siehe auch 4) hat.**

In den **rezenten Guidelines (5) des American College of Rheumatology** aus dem Jahre 2020 ist diese Studie noch nicht berücksichtigt und es wird noch auf das kardiovaskuläre Risiko von Febuxostat hingewiesen. Es ist abzusehen, dass Guidelines und Fachinformationen nun entsprechend geändert werden.

Es sei daran erinnert, dass wir für **asymptomatische Hyperurikämie keine Indikation** für Urikostatika sehen (siehe Pharmainfo XXIX/4/2014, XXXIV/3/2019). Auch die obigen Guidelines stellen fest, dass eine Urikostatika-Therapie bei asymptomatischer Hyperurikämie nicht generell zu empfehlen ist. Auch bei einem Harnsäurespiegel von über 9 mg/dl kommt es innerhalb von fünf Jahren nur bei 20 % zu einem Gichtanfall – 80 % würden eine nicht notwendige Therapie erhalten (mit Nebenwirkungen und Kosten). Wenn es daher in der Fachinformation (z. B. für Allopurinol) als Indikation heißt: „*Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 9 mg/ml*“ ist **dies nicht im Einklang mit dieser Guideline**. Die sehr hohen Verschreibungszahlen für Österreich sprechen dafür, dass Allopurinol auch bei asymptomatischer Hyperurikämie verschrieben wird.

Eine **korrekte Indikationsstellung** ist auch deswegen von Bedeutung, weil Allopurinol sehr seltene, aber **lebensbedrohliche Nebenwirkungen** in Form kutaner Allergien wie Toxische Epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson und DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)-Syndrom auslösen kann (6). Die Mortalität schwerer kutaner Nebenwirkungen wird bei Allopurinol mit bis zu 25 % geschätzt (6, Pharmainfo XXXIV/3/2019).

Die **Inzidenz dieser Nebenwirkungen** liegt im Bereich von 0,1–0,4 % aller mit Allopurinol Behandelten (siehe umfassenden Review und Metaanalyse: 6). Sie unterscheidet sich aber deutlich bei **verschiedenen Populationen**. Dies ist dadurch bedingt, dass sie von einer genetischen Disposition abhängt, nämlich dem Vorliegen des **HLA-B\*5801-Allels** (6). Dieses hat bei EuropäerInnen und JapanerInnen eine Prävalenz von 1–2 %, bei Individuen mit Han-chinesischer, thailändischer und koreanischer Herkunft aber 10–14 % (bei EinwohnerInnen von Sardinien allerdings als europäische Ausnahme von 6,5 %: 6). Dementsprechend liegt dieses Risiko-Allel auch mit unterschiedlicher Häufigkeit bei Fällen mit diesen schweren Nebenwirkungen vor: in 80–100 % bei der Han-chinesischen und auch in der sardischen Bevölkerung, bei EuropäerInnen und JapanerInnen nur bei 50–60 % (6). Für Populationen mit hoher HLA-B\*5801-Häufigkeit wird daher ein genetischer Test vor einer Allopurinol-Therapie empfohlen (5, Fachinformation für Arzneispezialitäten mit Allopurinol).

#### Wie ist dazu die Situation für Febuxostat?

Wir haben bereits in Pharmainfo XXXIV/3/2019 auf das geringere Risiko schwerer Hautreaktionen für Febuxostat hingewiesen. Zumindest für die taiwanesischen Bevölkerung gibt es eine relativ verlässliche Aussage mit Daten von über 600.000 PatientInnen mit über 500 Fällen dieser schweren Nebenwirkungen (7). Die Inzidenz war bei erstmaliger Anwendung für **Allopurinol 9,98 Fälle pro 1.000 Personenjahre** (davon 2,2 letal), **für Febuxostat aber nur 0,89 (0,27 letal)**. In einer kleinen prospektiven Studie mit 39 HLA-B\*5801-positiven PatientInnen traten keine kutanen Unverträglichkeitsreaktionen mit Febuxostat auf (8). Trotzdem schließt das auch schwere Hautreaktionen für Febuxostat (wahrscheinlich über einen HLA-B\*5801-unabhängigen Mechanismus) nicht aus. So wurde ein Fall von Stevens-Johnson-Syndrom auch nach Wechsel von Allopurinol zu Febuxostat berichtet (9). Eine Studie aus Japan (10), in einer Bevölkerung, die bezüglich der Allel-Häufigkeit mit Europa vergleichbar ist, bestätigt eine Auswertung der *Japanese Adverse Drug Event Report* Datenbank weniger schwere kutane Nebenwirkungen für Febuxostat als für Allopurinol, jedoch ein leicht erhöhtes Risiko **für das DRESS-Syndrom** bei Febuxostat.

Diese Daten zeigen, dass für Febuxostat in einer Population mit hoher Allel-Frequenz das Risiko von schweren kutanen Nebenwirkungen geringer ist als von Allopurinol und möglicherweise die genetische Disposition für diese Substanz eine geringe Rolle spielt.

**Zusammenfassend:** Insgesamt zeigen diese neuen Studien für Febuxostat ein besseres Ergebnis: gegenüber Allopurinol kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und für schwere kutane Nebenwirkungen ein geringeres Risiko. Vorbehaltlich einer entsprechenden Änderung der Fachinformation stellt **Febuxostat somit bei Allopurinol-Unverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirksamkeit** weiterhin auch eine Therapieoption für PatientInnen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen dar.

## Lesinurad (Zurampic, Duzallo)

Wir haben dieses Urikosurikum in Pharmainfo XXXIV/3/2019 besprochen. Es wurde 2016 von der EMA in Kombination mit einem Xanthin-Oxidase-Inhibitor für die begleitende Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Gicht-PatientInnen, die den Harnsäurezielwert im Serum mit einer adäquaten Dosis eines Xanthin-Oxidase-Inhibitors allein nicht erreicht haben, zugelassen. Wir haben kritisch festgestellt, dass **keine belastbaren Daten zur Reduzierung der Zahl der Gichtanfälle** gegenüber der Monotherapie vorliegen, ein erhöhtes nierenschädigendes Potenzial wahrscheinlich ist und „*bei optimaler Allopurinol-Therapie bei vielen PatientInnen die zusätzliche Gabe dieses viel teureren Medikaments vermieden werden kann*“. Diesem Präparat wurde im Juli 2020 auf Antrag der Firma von der EMA die Zulassung entzogen. Die mangelnde Akzeptanz bei PatientInnen, ÄrztInnen und Sozialversicherungen hat sich aus den Studiendaten mit absehbar zweifelhaftem Nutzen-Risiko- und Kosten-Nutzen-Verhältnis abgezeichnet.

## Literatur

- (1) White WB et al. N Engl J Med 378, 1200, 2018
- (2) Mackenzie IS et al. Lancet 396, 1745, 2020
- (3) Desideri G et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother pvaa144, 2021. Online (ahead of print)
- (4) Choi HK et al. Arthritis Rheumatol 2021. Online (ahead of print)
- (5) FitzGerald JD et al. Arthritis Rheumatol 72, 879, 2020
- (6) Yu KH et al. Int J Rheum Dis 20, 1057, 2017
- (7) Lin C-W et al. Int J Clin Pract 73, e 13316, 2019
- (8) Park H-W et al. J Allergy Clin Immunol 7, 1271, 2019
- (9) Qulisi N et al. Ann Rheum Dis, 2020 Jul 2, annrheumdis-2020-218226. Online (ahead of print)
- (10) Wakabayashi T et al. Int J Clin Pharm Ther 59, 372, 2021

## Romosozumab (Evenity) in der Therapie der Osteoporose

Über die Möglichkeiten der Therapie und auch Prävention der manifesten postmenopausalen Osteoporose wurde im Rahmen der „Pharmainformation“ bereits mehrfach berichtet, zusammenfassend zuletzt in Pharmainfo XXII/1/2007. Es stehen einerseits mehrere Bisphosphonate, Raloxifen (**Evista, Generika**), ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, und – als neueste Entwicklung – Denosumab (**Prolia**), ein gegen RANKL gerichteter monoklonaler Antikörper, der dadurch die Aktivierung von Osteoklasten verhindert (Pharmainfo XXV/4/2010), als **antiresorptive**, d.h. den Knochenabbau hemmende Wirkstoffe zur Verfügung. Andererseits stand bisher mit Teriparatid (**Forsteo, Biosimilars**), einem rekombinanten humanen Parathormon-Fragment, das in der EU einzig verfügbare **anabole** (d.h. den netto Knochenaufbau stimulierende) Osteoporosemittel zur Verfügung.

Im Dezember 2019 wurde mit **Romosozumab (Evenity)** ein weiterer humaner monoklonaler Antikörper EU-weit zugelassen, der zwischenzeitlich auch in Österreich verfügbar ist. Es **blockiert die Wirkung von Sklerostin**, einem in Osteozyten gebildeten, die Knochenbildung hemmenden und die Knochenresorption stimulierenden Glykoprotein (1, 2). Romosozumab wirkt demnach **nicht nur anabol, sondern hemmt**

**auch, in etwas geringerem Ausmaß, die Knochenresorption**. Es ist damit der erste durch einen „dualen“ Effekt auf den Knochen charakterisierte Wirkstoff (3). Es ist für die Behandlung der **manifesten, mit hohem Frakturrisiko** verbundenen Osteoporose bei postmenopausalen Frauen angezeigt. Die Behandlung erfolgt über zwölf Monate und soll danach mit einem Antiresorptivum fortgesetzt werden.

Die **Pharmakokinetik** von Romosozumab entspricht der Pharmakokinetik für monoklonale Antikörper (4). Romosozumab wird nach subkutaner Verabreichung über die Lymphe abtransportiert, verteilt sich intravasal und im interstitiellen Raum, wo es einem sukzessiven Proteinkatabolismus unterliegt. Die Clearance erfolgt über einen schnellen, sättigbaren Eliminationspfad (Abbau des Romosozumab-Sklerostin-Komplexes), gefolgt von einer langsamen unspezifischen Elimination. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 12,8 Tage, ein Steady-State des Plasmaspiegels wird bei der vorgesehenen monatlichen Verabreichung von 210 mg im dritten Monat erreicht. Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sowie dialysepflichtige Patientinnen benötigen zwar keine Dosisanpassung, aber eine Hypokalzämie-Überwachung.

## Klinische Prüfungen

Für die Beurteilung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Romosozumab relevant sind drei Phase-III-Studien, zwei wurden doppelblind (ARCH, FRAME) und eine offen durchgeführt (STRUCTURE). Inkludiert waren postmenopausale Patientinnen mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko bzw. bereits vorausgegangenen Fragilitätsfrakturen. Das klinische Studienprogramm schloss Head-To-Head-Studien mit Teriparatid und Alendronat (**Fosamax, Generika**) mit ein.

In **FRAME** wurden 7.180 Frauen (Durchschnittsalter 70,9 Jahre) über zwölf Monate mit einer monatlichen subkutanen Dosis von 210 mg Romosozumab behandelt (5). Dabei senkte Romosozumab gegenüber Placebo die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen innerhalb des ersten Jahres um 73 % (16 Frakturen traten in der Verum-Gruppe auf, 59 in der Placebo-Gruppe,  $p < 0,001$ ). Klinisch diagnostizierte Frakturen, seien sie vertebral oder nicht-vertebral, traten bis zu diesem Zeitpunkt bei 58 Frauen in der Romosozumab-Gruppe und bei 90 in der Placebo-Gruppe auf ( $p < 0,008$ ), bei radiologisch diagnostizierten nicht-vertebralen Frakturen war die Differenz zwischen den beiden Gruppen hingegen nicht signifikant (56 vs. 75 Frauen). Die Überlegenheit von Romosozumab gegenüber Placebo blieb auch erhalten, wenn die Frauen beider Gruppen für das darauffolgende Jahr auf das ausschließlich antiresorptiv wirkende Denosumab (60 mg s.c. alle sechs Monate) umgestellt wurden.

In einer ergänzenden Auswertung wurde auch der Zuwachs an Knochendichte gemessen (6). In der Romosozumab-Gruppe zeigten nach zwölf Monaten 96 % der Patientinnen einen  $\geq 3$ -%igen Zuwachs der Knochendichte in den Lumbalwirbeln (22 % in der Placebo-Gruppe) und 78 % hatten einen  $\geq 3$ -%igen Zuwachs in der Hüfte (16 % in der Placebo-Gruppe). Bezogen auf den mittels absolutem T-Score in Lumbalwirbeln gemessenen durchschnittlichen Ausgangswert in beiden Gruppen (2,7) hatte sich dieser nach 12 Monaten in der Romosozumab-Gruppe um 0,88, nach 24 Monaten um 1,11 verbessert (Placebo-Gruppe 0,03 bzw. 0,38). In der Gesamthüfte (Ausgangswerte 2,5) verbesserte sich der T-score nach zwölf Monaten in der Romosozumab-Gruppe um 0,32, nach 24 Monaten um 0,45 (Placebo-Gruppe 0,01 bzw. 0,17). Mit der 12-monatigen Gabe von Romosozumab gefolgt von einer 12-monatigen Gabe von Denosumab wurden (im indirekten Vergleich) T-Scores erreicht, wofür mit Denosumab alleine – im Rahmen einer Zehnjahresstudie (FREEDOM) – sieben Jahre erforderlich waren (7). Bei einer ausreichend langen vorherigen Verabreichung einer den Knochen **aufbauenden** Substanz wird von den AutorInnen daher von einer Art „*Grundsteinlegung*“



(„*foundation effect*“) für die Erhöhung der Knochendichte durch eine anschließend gegebene, den Knochenabbau hemmende Substanz gesprochen.

Diese These wird durch eine Phase-II-Studie gestützt, die an 419 Patientinnen zur Dosisfindung von Romosozumab durchgeführt wurde: nach einer 24-monatigen Behandlung mit Romosozumab (210 mg/Monat) bewirkte eine Umstellung für ebenfalls 24 Monate auf das antiresorptiv wirkende Denosumab eine weitere Zunahme der Knochendichte (+ 19,4 % in der Lumbalwirbelsäule, + 7,1 % in der Gesamthüfte); eine Umstellung auf Placebo für zwölf Monate führte hingegen wieder zu einer Abnahme (8).

In FRAME beobachtete unerwünschte Wirkungen waren in Verum- und Placebo-Gruppe vergleichbar: Hyperostose, kardiovaskuläre Reaktionen, Osteoarthritis und Karzinome. Allerdings kam es in der Romosozumab-Gruppe zu einer atypischen femoralen Fraktur und bei zwei Patientinnen zu einer **Osteonekrose des Unterkiefers**. Eine trat nach Zahnextraktion und darauffolgender Osteomyelitis auf, die andere erst während der zweiten Phase unter Denosumab.

In ARCH wurden an 4.093 ebenfalls postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (Durchschnittsalter 74,3 Jahre, T-score in den Lumbalwirbeln 2,96) Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab (210 mg/Monat s. c.) gegenüber dem Bisphosphonat Alendronat (70 mg/Woche oral) untersucht (9). Die eine Gruppe erhielt über ein Jahr Romosozumab und über ein zweites Jahr Alendronat, die andere Gruppe über zwei Jahre durchgehend Alendronat. Für diese zwei Jahre war das Risiko, weitere vertebrale Frakturen zu erleiden (Ausgangs-T-score 2,99 bzw. 2,94), in der Romosozumab/Alendronat-Gruppe um 48 % geringer ( $p < 0,001$ ), für klinische Frakturen um 27 % ( $p < 0,001$ ), für nicht-vertebrale Frakturen um 19 % ( $p < 0,04$ ) und für Hüftfrakturen um 38 % ( $p < 0,02$ ). Diese deutliche relative Risikoreduktion entspricht unter Berücksichtigung der absoluten Risikoreduktion einer Number Needed To Treat (NNT) von 18, 30, 53 bzw. 83. Ebenso war die Zunahme der Knochendichte in der Romosozumab/Alendronat-Gruppe höher ( $p < 0,001$ ) als in der Alendronat-Gruppe, und zwar sowohl in der Lendenwirbelsäule als auch in Gesamthüfte und Oberschenkelhals. So betrug nach 24 Monaten, als Beispiel, die Zunahme in der Lendenwirbelsäule in der Romosozumab/Alendronat-Gruppe 14,0 % (95 %-Konfidenzintervall 13,6–14,4), in der Alendronat-Gruppe 7,2 % (6,9–7,5).

Unerwünschte Wirkungen waren Osteonekrosen des Unterkiefers erst im zweiten Studienjahr, in dem kein Romosozumab mehr verabreicht wurde (4 vs. 2 Frauen), und in je einem Fall pro Gruppe trat eine femorale Fraktur auf. Mit der Alendronat-Gruppe nicht vergleichbar waren allerdings **schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen (kardial und zerebral)**, die sich in der Romosozumab/Alendronat-Gruppe – und zwar innerhalb des ersten Jahres, wo eben auch Romosozumab verabreicht wurde – signifikant häufiger manifestierten: bei 50 Frauen (2,5 %) im Romosozumab-Arm und bei 38 (1,9 %) im Alendronat-Arm (odds ratio 1,31; 95 % CI 0,85–2,00). Diese Ereignisse traten bei Patientinnen mit und ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese auf. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle betrafen 17 Frauen (0,8 %) in der Romosozumab-Gruppe und 12 Frauen (0,6 %) in der Alendronat-Gruppe. Aufgrund dieses Sicherheitsaspekts wurde Romosozumab die **Zulassung durch die EMA zuerst versagt und erst in einem zweiten Verfahren bewilligt**, allerdings mit entsprechenden Sicherheitshinweisen in der Fachinformation bezüglich vorbestehendem kardiovaskulärem Risiko und Kontraindikationen (Myokardinfarkt, Schlaganfall), sowie eine Verschreibung nur durch erfahrene FachärztInnen und mit entsprechenden Pharmakovigilanz-Auflagen (*Evenity – European Public Assessment Report*).

Künftig verlässliche Daten zum kardiovaskulären Risikoprofil von Romosozumab zu bekommen könnte sich allerdings als

schwierig erweisen, da in zukünftigen Placebo-kontrollierten Studien Patientinnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko aus ethischen Gründen ausgeschlossen werden dürften. Auch in prospektiven Kohortenstudien ist Bias dadurch zu erwarten, dass für Patientinnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko Romosozumab kontraindiziert ist. Aufgrund der hohen Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse in postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wird sich eine entsprechende Antwort auch aus den Pharmakovigilanzdaten wohl erst nach vielen Jahren ergeben.

In der **STRUCTURE**-Studie wurden Patientinnen nach unbefriedigender Alendronat-Therapie auf eine anabole Therapie umgestellt. Dafür erhielten 436 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 71,5 Jahren, die zumindest drei Jahre (im Durchschnitt 6,2 Jahre) mit Alendronat behandelt wurden, Romosozumab (210 mg/Monat s. c.) oder Teriparatid (20 µg/d s. c.) für die folgenden zwölf Monate (10). Der mittlere Ausgangswert des T-Scores für die Knochendichte war 2,2 (Gesamthüfte) oder niedriger (Lendenwirbel, Oberschenkelhals). Primärer **Surrogat-Endpunkt** war die prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Gesamthüfte in Monat zwölf gegenüber dem Ausgangswert. Dabei nahm die Knochendichte nur in der Romosozumab-Gruppe zu (+ 2,6 %; 95 % CI 2,2–3,0), die Veränderung in der Teriparatid-Gruppe betrug 0,6 % (1,0–0,2;  $p < 0,0001$ ). Ähnlich waren die Veränderungen im Oberschenkelhals. In den Lendenwirbeln führte auch Teriparatid, wenngleich in geringerem prozentuaalem Ausmaß als Romosozumab (+ 5,4 % vs. + 9,8 % nach zwölf Monaten) zu einer Zunahme der Knochendichte. Es traten sieben Frakturen im Romosozumab-Arm und neun Frakturen im Teriparatid-Arm auf. Am häufigsten auf die Behandlung zurückzuführende unerwünschte Wirkungen waren Nasopharyngitis (13 % vs. 10 %), Arthralgien (22 % vs. 13 %) und Hyperkalzämie (1 % vs. 10 %). Allerdings war auch in dieser Studie ein numerischer Unterschied betreffend kardiovaskulärer Ereignisse zu beobachten: EPAR: *„Serious cardiac disorders were reported in 2.3 % for romosozumab and 0.9 % for teriparatide.“*

### Stellenwert von Romosozumab in der Osteoporose-Therapie

Romosozumab stellt mit seinem neuen, innovativen molekularen Wirkmechanismus einen Fortschritt in der Behandlung der Osteoporose dar, dessen Wirksamkeit bezüglich Reduktion des Frakturrisikos auch an einer großen Patientinnenzahl und im Vergleich sowohl zu Placebo als auch zu einem Bisphosphonat (Alendronat) verifiziert werden konnte. Sein endgültiger Stellenwert in der Therapie im Rahmen kostengünstigerer therapeutischer Alternativen ist derzeit noch unklar. Eine anabole Therapie bietet sich vor allem für Patientinnen mit sehr hohem Frakturrisiko an, einschließlich solcher, die unter Bisphosphonaten eine Fraktur erleiden oder bei denen Bisphosphonate trotz guter Adhärenz eine ungenügende Wirkung auf die Abnahme der Knochendichte zeigen. Dafür stehen bereits **kostengünstige Biosimilars** von Teriparatid zur Verfügung. Für Teriparatid hat die VERO-Studie (11) eine Überlegenheit gegenüber oralem Risedronat für die Verhinderung vertebraler und klinischer Frakturen bei großteils mit Bisphosphonaten vorbehandelten Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko gezeigt. Dies ist in Übereinstimmung mit der Beobachtung einer Zunahme der Knochendichte in Lendenwirbeln auch unter Teriparatid in der STRUCTURE-Studie (10). Diese Studie suggeriert allerdings **aufgrund der Veränderung der Knochendichte** einen Vorteil für Romosozumab. So könnte auch die rasche Zunahme der Knochendichte in der Gesamthüfte und im Oberschenkelhals unter Romosozumab, die für Teriparatid nicht beobachtet wurde, das Knochenbruchrisiko insbesondere an diesen Stellen im Vergleich zu Teriparatid im ersten Jahr nach Umstellung von einem Bisphosphonat günstiger beeinflussen. Aufgrund der unterschiedlichen Effekte auf

den Knochenumbau dieser Wirkstoffe bleibt aber die Bedeutung der Unterschiede auf die Veränderung der Knochendichte in Hinblick auf die Knochenstabilität noch unbeantwortet, denn das **Frakturrisiko wurde in dieser vergleichsweise kleinen Studie nicht untersucht**.

Die **beobachteten kardiovaskulären Reaktionen** schränken allerdings das Einsatzgebiet von Romosozumab, da es für betagte Patientinnen vorgesehen ist, beträchtlich ein. Ein vorausgegangener Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall stellen eine Kontraindikation dar, bei präexistensten kardiovaskulären Risikofaktoren ist eine Nutzen-Risiko-Abschätzung essentiell. Erleidet eine Patientin während der Therapie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall, muss die Behandlung mit Romosozumab abgebrochen werden. Die Ursache für diese mögliche schwerwiegende unerwünschte Wirkung kennt man bisher nicht. Ebenso muss offen bleiben, ob Romosozumab ähnlich wie die Hemmstoffe der Knochenresorption Unterkiefernekrosen und femorale Frakturen, die vereinzelt auch in den beiden großen Studien FRAME und ARCH auftraten, verursachen kann, worauf in einem Editorial zu FRAME eigens hingewiesen wird (12).

**Fazit:** In der Erstlinienbehandlung bei Patientinnen mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko besteht für Romosozumab zwar ein Vorteil gegenüber oralem Alendronat (mit einer NNT von 30 für klinische Frakturen), direkte Vergleiche mit intravenösem Zoledronat (**Aclasta, Generika**) und Denosumab wurden bisher aber nicht vorgelegt. Somit ist sein Stellenwert hier noch unklar. Romosozumab stellt wie Teriparatid eine anabole Therapiealternative bei Patientinnen **mit schwerer Osteoporose und sehr hohem Frakturrisiko** dar, insbesondere auch nach Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für eine Therapie mit oralen oder intravenösen (Zoledronat) Bisphosphonaten. Vorteile gegenüber Teriparatid sind eine einfachere Anwendung (einmal monatliche statt täglicher subkutaner Gabe), eine kürzere Dauer der anabolen Therapie (ein anstatt zwei Jahre), sowie ein geringeres Hyperkalziämie-Risiko (jedoch treten sehr selten Hypokalziämien auf). Vergleichende Frakturdaten mit Teriparatid fehlen jedoch in diesem Kollektiv. Dem stehen ein noch **unklares kardiovaskuläres Gefahrenpotential und noch fehlende Langzeiterfahrungen** gegenüber. Auch unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte sollte bei einer Indikation für eine anabole Therapie derzeit Teriparatid der Vorzug gegeben werden.

#### Literatur

- (1) Padhi D et al. J Bone Miner Res 26, 19, 2011
- (2) McClung MR et al. N Engl J Med 370, 412, 2014
- (3) Lewiecki EM. Ann Transl Med 8, 974, 2020
- (4) Keizer RJ et al. Clin Pharmacokinet 49, 493, 2010
- (5) Cosman F et al. N Engl J Med 375, 1532, 2016
- (6) Cosman F et al. J Bone Miner Res 33, 1219, 2018
- (7) Bone HG et al. Lancet Diabetes Endocrinol 5, 513, 2017
- (8) McClung MR, J Bone Miner Res 33, 1397, 2018
- (9) Saag KG et al. N Engl J Med 377, 1417, 2017
- (10) Langdahl BL. Lancet 390, 1585, 2017
- (11) Kendler et al. Lancet 391, 230, 2018
- (12) Rosen CJ, Ingelfinger JR. N Engl J Med 375, 1583, 2016

## Arzneitherapie des Reizdarmsyndroms – Update

Das Reizdarmsyndrom (RDS), *Colon irritabile*, wird – wie auch eine Reihe anderer Syndrome (z. B. Restless Legs, Sozialphobie) – gerne mit dem Schlagwort „**disease mongering**“ versehen (1, sh. auch Pharmainfo XXII/3/2007). Darunter versteht man aber weniger, dass man eine Krankheit erfindet, sondern vielmehr deren **Ausbreitung auf möglichst viele PatientInnen** (10 bis 20 % der Bevölkerung), verbunden mit dem Ziel, durch Propagieren der Krankheit möglichst viele Medikamente dagegen zu verkaufen. Komplizierend ist das Fehlen Krankheits-spezifischer Biomarker und das noch eingeschränkte Verständnis der Pathophysiologie. Man geht heute von einer genetischen Prädisposition aus, welche durch zusätzliche

Trigger, wie psychologische Faktoren, gastrointestinale Infektionen und Malabsorption von Gallensäuren zu einer Störung der **motorischen** (Darmtätigkeit) und **sensorischen** (viszerale Hyperalgesie) Funktion des neurophysiologisch komplexen enteralen Nervensystems führen (2). Entsprechend schwierig entpuppt sich die Entwicklung neuer Arzneimittel mit überzeugendem Nutzen-Risiko- und Kosten-Nutzen-Profil.

Dazu sei auf das in Pharmainformation XXIX/2/2014 bei mit vorherrschender **Obstipation einhergehendem RDS (RDS-O)** zum Einsatz kommenden **Linaclotid (Constella)** verwiesen: trotz eines als innovativ gepriesenen Wirkungsmechanismus (ein Guanylatcyclase-C-Agonist in Darmepithelzellen) erreichen in den rigoros durchgeführten klinischen Studien nur etwa ein Drittel der PatientInnen einen klinisch relevanten Endpunkt (3) und nach Berücksichtigung der Responder im Placeboarm profitiert sogar nur etwa ein Fünftel vom Wirkstoff selbst (NNT=5). Zusammenfassend haben wir damals festgestellt, „*dass Daten aus Vergleichsstudien mit osmotischen Laxantien fehlen und daher für Linaclotid kein Zusatznutzen gegenüber dieser Therapie feststellbar ist*“. Daran hat sich bis heute nichts geändert, Linaclotid bleibt Mittel zweiter Wahl, es ist auch nur unter dieser Bedingung auf Kosten der Krankenversicherungs-träger erstattungsfähig. Erste Wahl zur Stuhlregulierung bleiben demnach Quellmittel und osmotische Laxantien auf Polyethylenglykol-Basis, wie Macrogol (**Molaxol, Laxogol**).

### Der Einfluss von Placebo

Wie bei anderen Schmerzerkrankungen entpuppt sich bei RDS der **hohe Placeboeffekt als komplexer Faktor**, der klinische Studien erschwert. Eine rezente, sehr rigorose Studie aus der *Harvard Medical School* (4) konnte jüngst sogar in einem dreiarmligen Ansatz nachweisen, dass nicht nur doppelblindeg Placebo, sondern sogar **open-label Placebo** (die PatientInnen wurden über dessen fehlende wirksame Inhaltsstoffe aufgeklärt) im Vergleich zur alleinigen Weiterführung der bisherigen Therapie („*no pill control*“) über sechs Wochen eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung brachte (NNT=6). Der hohe Placeboeffekt nach mehreren Wochen Therapie (je nach Einschlusskriterien und primärem Endpunkt bis zu ca. 50 % Responder, 5) führt daher zu einem **subjektiven Therapieerfolg sowohl bei PatientInnen als auch bei TherapeutInnen**. Dieser Erfolg ist daher nur zum Teil dem eigentlichen Wirkstoff zuzuordnen. Mit entsprechend aggressiver Werbung lassen sich somit auch sehr wirkungsarme Mittel verkaufen. Der globale Markt für die Behandlung des RDS wird auf über eine Milliarde USD jährlich geschätzt, mit Nordamerika als primärem Wachstumsmarkt. Als innovative Produkte gelten dabei unter anderem **Linaclotid** und **Eluxadolin** (6).

### Eluxadolin

Was aus wirtschaftlicher Sicht in den USA als innovativ gilt, findet aber offensichtlich keinen ausreichenden Markt in Europa: Eluxadolin (**Truberzi**) wurde mit der Entscheidung der EMA auf Antrag des Unternehmens „*for commercial reasons*“ kürzlich (7) in der EU vom Markt genommen. Dies reflektiert wohl die mit Recht zurückhaltende Verordnung durch ÄrztInnen, den geringen Nutzen aus Sicht der PatientInnen und die aufgrund der Datenlage und der Kosten restriktive Erstattung durch die Sozialversicherungen. Somit lohnt sich ein kritischer Blick auf Wirksamkeit und Sicherheit dieses Produkts, um zu verstehen, was als sogenanntes innovatives Arzneimittel angepriesen wurde bzw. (in anderen Ländern) wird.

Es wurde als Mittel gegen ein **mit Diarrhoen einhergehendes RDS (RDS-D)** von EMA und FDA zugelassen. Es handelt sich um einen peripher wirksamen  $\mu$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Agonisten und  $\delta$ -Opioidrezeptor-Antagonisten (8). Wie bei Loperamid (ebenfalls ein  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonist) erfolgt seine Wirkung aufgrund geringer systemischer Bioverfügbarkeit hauptsächlich lokal im Darm. In zwei Placebo-kontrollierten Phase-III-Doppelblindstudien an zusammen 2.427 PatientInnen

mit mittels Rom-III-Kriterien diagnostiziertem RDS-D erreichten in der Eluxadolin-Gruppe hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr PatientInnen, sowohl in einer täglichen Dosierung von  $2 \times 75$  mg als auch von  $2 \times 100$  mg, den kombinierten primären Endpunkt (entsprechend der EMA-Guideline), nämlich tägliche Abnahme von Abdominalschmerz ( $\geq 30$  %) und Verbesserung der täglichen Stuhlkonsistenz an mindestens 50 % der Tage über einen Zeitraum von 26 Wochen (9): 26,7 % (75 mg) bzw. 31,0 % (100 mg) gegenüber 19,5 % (Placebo). Die Placebo-bereinigte NNT von fast 9 nimmt sich für diesen Endpunkt jedoch eher bescheiden aus.

Die häufigsten bis zu 52 Wochen gemessenen und sich von Placebo unterscheidenden Nebenwirkungen waren Nausea (8,1 % und 7,5 % vs. 5,1 %), Obstipation (7,4 % und 8,6 % vs. 2,5 %) und abdominelle Schmerzen (5,8 % und 7,2 % vs. 4,1 %). In 5 der 1.666 PatientInnen in der Behandlungsgruppe kam es zu einer **Pankreatitis**, die daher als Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen wurde. Zusätzlich gelten die für Opioide typischen Warnhinweise: Spasmus des M. sphincter Oddi, Obstipation, Somnolenz und Arzneimittel-Abhängigkeit.

Als Vorteil von Eluxadolin wurde angeführt, dass es bei PatientInnen mit unzureichender Wirkung einer Vortherapie mit **Loperamid (Imodium, Imosec, Generika)** ebenfalls wirksam ist. Dies wurde in einer rezenten Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie untersucht (10), in welche PatientInnen eingeschlossen wurden, welche nach einer 12-monatigen Gabe von Loperamid über keine adäquate Symptomkontrolle berichteten. Bei Auswertung desselben kombinierten primären Endpunkts (Abdominalschmerz und Stuhlkonsistenz, allerdings nach nur zwölf Wochen) waren mit Placebo 13,8 % Responder und mit 100 mg Eluxadolin zweimal täglich 26,2 %. Der tatsächliche Vorteil blieb jedoch unklar, weil die meisten PatientInnen Loperamid nur bei Bedarf einnahmen und eine Vortherapie mit Loperamid unter kontrollierten Bedingungen zur Identifizierung von Therapieversagern eben nicht erfolgte. Als weiterer Nachteil von Loperamid wurde **dessen fehlende Wirkung auf die Schmerzsymptomatik** (bei in früheren Studien dokumentierter nachweislicher Wirksamkeit bezüglich Verringerung der Stuhlfrequenz) hervorgehoben. Eine von der Firma selbst unterstützte post-hoc Analyse der Wirkung von Eluxadolin aus den Daten der beiden oben beschriebenen Phase-III-Studien auf die abdominelle Schmerzsymptomatik allein war (erst fast drei Jahre später publiziert, 11) allerdings ernüchternd: zweimal täglich 100 mg Eluxadolin erhöhte die Responderrate (definiert als tägliche Abnahme von Abdominalschmerz  $\geq 30$  % an mindestens 50 % der Tage über einen Zeitraum von 26 Wochen) von beachtlichen 44 % im Placeboarm nur auf 48,3 % (Unterschied nicht signifikant). In beiden Gruppen war der mittlere tägliche Schmerzscore zu Therapiebeginn bei ca. 5,9 und fiel nach 26 Wochen um 3,4 Punkte unter Verum und um 3,0 Punkte im Placeboarm, ein signifikanter ( $p = 0,002$ ; 11) aber geringer Unterschied.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich daher der Schluss ziehen, dass bei Opioidrezeptoragonisten (wie Eluxadolin und Loperamid), trotz günstiger Wirkung auf Stuhlfrequenz und -konsistenz (12), deren periphere Opioidrezeptorwirkung für eine klinisch relevante Kontrolle der (schwerer zu beherrschenden) **abdominellen Schmerzsymptomatik** über den Placeboeffekt hinaus nicht ausreicht. Auch für Linaclotid bei RDS-O ist die Wirkung auf den abdominalen Schmerz ( $\geq 30$  % Abnahme an mindestens 50 % der Tage über einen Zeitraum von zwölf Wochen) mit einer NNT von 7 (Responder 48,9 % mit Linaclotid versus 34,5 % unter Placebo) schwächer als auf die gastrointestinale Aktivität (Zunahme um  $\geq 1$  Stuhlgang pro Woche) mit einer NNT von 4 (47,6 % versus 22,6 %). Auch Polyethylenglykol-Laxantien verbessern die Darmtätigkeit bei RDS-O, haben jedoch **kaum Wirkungen auf die Schmerzsymptomatik** (13).

## Rifaximin (Colidimin)

Das schon lange verfügbare bakterizid wirkende Breitbandantibiotikum wird aufgrund seiner Pyridoimidazolstruktur nach oraler Gabe nicht resorbiert und kommt daher nur im Darmlumen zur Wirkung. Seine wesentliche Indikation ist die Reisediarrhoe, kürzlich wurde es durch die amerikanische FDA (bisher nicht durch die EMA) für die Behandlung von **RDS ohne Obstipation** für die Kurzzeitbehandlung (zwei Wochen, maximal zwei weitere Nachbehandlungen) zugelassen. Die NNT ist ebenfalls hoch (ca. 10; 14) und Rifaximin sollte daher als **off-label**-Behandlung nur in Ausnahmefällen erwogen werden.

## Butylscopolamin

Als stark beworbenes und rezeptfreies Spasmolytikum steht orales Butylscopolamin (**Buscopan**) zur Verfügung. Dieser muskarinische Acetylcholinrezeptorantagonist ist für leichte bis mäßige Krämpfe vorwiegend des Magen-Darm-Traktes zugelassen. Aufgrund seiner schlechten oralen und rektalen Bioverfügbarkeit ( $< 1$  %) ist die Behandlung von viszeralen Krämpfen, Kolikschmerzen und dysmenorrhoeischen Beschwerden, für die eine **systemische Exposition** notwendig ist, **nur durch parenterale Gabe** zu erreichen. Mögliche spasmolytische Wirkungen auf den Darm könnten jedoch durch lokale Wirkungen erklärt werden. In der größten Studie dazu (circa 400 PatientInnen pro Studienarm; 15) wurde die Wirkung von 10 mg dreimal täglich mit Paracetamol (500 mg dreimal täglich) und in Kombination (entspricht Buscopan Plus) gegen Placebo in PatientInnen mit wiederkehrenden krampfartigen Abdominalschmerzen über eine Therapiedauer von (nur) drei Wochen verglichen. Eine formale Diagnose auf RDS (ROM-Kriterien) fand nicht statt. Die auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 cm gemessenen Schmerzen (primärer Endpunkt) verbesserten sich von einem Ausgangswert von 5,1 (nach einwöchiger Placebobehandlung) signifikant auf 2,5–2,6 in den beiden Verumgruppen und auf 3,1 in der Placebogruppe. Es ergab sich somit dieselbe Wirksamkeit wie für Paracetamol und somit auch **keine additive Wirkung**. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds von 0,5 cm zu Placebo bleibt daher unklar und steht in deutlichem Widerspruch zu der in der Werbung suggerierten Wirkung bei Darmbeschwerden.

## Pfefferminzöl (Buscomint, Colpermin, Dr. Böhm Pfefferminzöl)

Für Pfefferminzöl gibt es zunehmend pharmakodynamische, pharmakokinetische und klinische Studiendaten, die eine Bewertung erlauben. **Menthol** ist mit bis zu 50 % der Hauptbestandteil von Pfefferminzöl. Es aktiviert **TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8)-Ionenkanäle**, welche als **Kälterezeptoren auf Nervenfasern** für die kühlende Wirkung topisch applizierten Menthols verantwortlich sind. Auf enterale Schmerzfasern kann die Aktivierung von TRPM8-Kanälen eine antinozizeptive Wirkung ausüben (16). Auch relaxierende Effekte von Pfefferminzöl auf die Darmmuskulatur wurden beschrieben (17). Menthol wird nach Resorption rasch glukuronidiert, sodass einer lokalen Wirkung vermutlich eine bedeutende Wirkung beizumessen ist (17). Zahlreiche Studien der letzten Jahrzehnte mit im Dünndarm freigesetztem Pfefferminzöl (meist mit der üblichen Dosis von ca. 200 mg dreimal täglich) weisen auf eine Wirksamkeit bei RDS hin, die meisten waren jedoch zu klein, mit methodischen Mängeln und ohne validierte Einschlusskriterien (18, 19). Aus den USA oder Europa gibt es zwei Placebo-kontrollierte Studien (beide positiv) über mindestens vier Wochen, in die PatientInnen aufgrund von Rom-Kriterien eingeschlossen wurden (20, 21). Mit jeweils  $< 40$  PatientInnen pro Behandlungsarm waren diese ebenfalls klein und verwendeten auch keinen von EMA oder FDA vorgeschlagenen Endpunkt. Metaanalysen von insgesamt weniger als 350 PatientInnen postulierten einen deutlichen Effekt für globale Symptombesserung (NNT=3)



und für die Besserung von abdominalem Schmerz (NNT=4; 18). Allerdings **gelingt es** der sorgfältiger konzipierten rezenten PERSUADE-Studie (17) **nicht**, diese Wirksamkeit zu bestätigen. Diese kontrollierte Prüfung verglich die dreimal tägliche Gabe von 182 mg Pfefferminzöl (mit verzögerter Freisetzung) mit Placebo. 190 PatientInnen wurden aufgrund der Rom-IV-Kriterien eingeschlossen und als primärer Outcomeparameter wurde ein FDA-konformer Responder-Endpunkt gewählt, nämlich 30 % Abnahme von wöchentlichem Abdominalschmerz an mindestens 50 % des Behandlungszeitraums nach vier und nach acht Wochen. Ko-primärer Endpunkt waren Responder für teilweise oder komplette Abnahme von RDS-Symptomen („*global relief*“) auf einer validierten 7-Punkte-Likert-Skala nach mindestens vier Wochen. Beide primären Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich von Placebo, wenngleich Pfefferminzöl dem Placebo numerisch überlegen war (Responder Abdominalschmerz: Placebo 34,4 %, Verum 46,8 %; Responder globale Symptomatik: Placebo 4,7 %, Verum 9,7 %). Eine Studie mit mehr PatientInnen wäre nötig um diese (geringen) therapeutischen Effekte (NNTs von 8 bzw. 20) zu bestätigen. Erstmals legt diese Studie auch eine detailliertere Analyse von **Nebenwirkungen** vor. So waren in der Pfefferminzölgruppe Refluxsymptome und Aufstoßen (etwa 50 % der PatientInnen), sowie Sensationen bei Stuhlgang und Wasserlassen (ca. 35 %) doppelt so häufig wie bei Placebo. In der Verumgruppe nahmen 29 % einen Pfefferminzgeruch im Stuhl wahr, was die Verblindung beeinträchtigen könnte.

Da **Langzeitdaten zur Sicherheit fehlen**, wird von einer Langzeittherapie abgeraten, da eine Langzeittoxizität aufgrund bestimmter Inhaltsstoffe (Pulegon, Menthofuran) nicht ausgeschlossen werden kann und deshalb von Seiten der EMA einer **regulatorischen Kontrolle** unterliegt (19). Die Fachinformationen empfehlen daher eine kurzfristige Anwendung bis zu maximal drei Monaten. Es existieren Hinweise für Arzneimittelinteraktionen über CYP3A4-Enzyminhibition.

## Iberogast Tropfen

Gegen (lt. Fachinformation) „*funktionelle und motilitätsbedingte Magen-Darmerkrankungen, wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom*“ steht **Iberogast** in Form von Tropfen als Phytotherapeutikum rezeptfrei zur Verfügung. Die standardisierte Kombination STW 5 enthält neun Flüssigextrakte (30–50 % Alkohol: Bittere Schleifenblume, Angelika und Süßholzwurzel, Kamillenblüten, Kümmel, Mariendistelfrüchte, Melissen und Pfefferminzblätter sowie Schöllkraut). Die Wirksamkeit von **STW 5** bei **RDS** wurde in einer älteren, kleinen Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie über vier Wochen untersucht (ca. 50 PatientInnen pro Gruppe; 22, 23). Aus einer Abbildung (jedoch ohne genaue numerische Angaben) lässt sich erkennen, dass es von einem Ausgangswert von im Mittel 5,0–5,5 auf der „*irritable bowel symptom scale*“ (max. Score von 12) zu einer signifikanten Abnahme mit Placebo um ca. 1,9 und mit STW 5 um ca. 3,2 Punkte nach 28 Tagen kam. Ein ähnlich bescheidener Effekt gegenüber Placebo fand sich für die Abnahme (Placebo: –2,2, STW 5: –3,8) auf der „*abdominal pain scale*“ (max. Score von 21, Ausgangswert ca. 7). Eine später durchgeführte weitere Placebo-kontrollierte Studie in PatientInnen mit RDS (n = 243, EU Clinical Trials Register 2011-002613-10; vier Wochen, FDA-konformer Schmerz-Responder-Endpunkt) **war negativ** und wurde bislang nicht in einem Journal mit Peer-Review publiziert (Studienende 2017).

Die Sicherheit von STW 5 bei RDS wurde in einer Reihe von Anwendungsbeobachtungen an über 3.000 PatientInnen – darunter auch an Kindern – bestätigt, als unerwünscht wurde bei wenigen PatientInnen über gastrointestinale Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (23). Dass bei einer der enthaltenen neun „Heilpflanzen“, dem Schöllkraut (*Chelidonium majus*), eine **Hepatotoxizität** bekannt ist, wird mit dem Hinweis relativiert, die Alkaloid-Tagesdosis in Iberogast von 0,3 mg sei

dafür zu gering. Tatsächlich sind Schöllkraut-haltige Zubereitungen bei einer Tagesdosis von > 2,5 mg deshalb schon lange verboten (24). Da es sich bei der Schöllkraut-Toxizität sehr wahrscheinlich um eine **Idiosynkrasie** handelt (25, 26), also um eine **dosिसunabhängige** Überempfindlichkeitsreaktion, ist diese behördlich vorgegebene Grenzdosis zwischenzeitlich zu hinterfragen. Dies umso mehr als sich die Verdachtsfälle einer möglichen Lebertoxizität von Iberogast häuften und auch in der Laienpresse widerspiegeln (27). Erst als in der Fachliteratur zwei rezente Fälle berichtet wurden, wo sich nach Iberogast-Einnahme eine Lebertransplantation als notwendig erwies (26, 28), wobei ein Patient nach der Transplantation verstarb (der kausale Zusammenhang wurde unter anderem durch in vitro Diagnostik bestätigt, 26), wurde die Lebertoxizität als Warnhinweis und Schwangerschaft als Kontraindikation in Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen. Außerdem ist zu bedenken, dass, wie bei vielen pflanzlichen Arzneimitteln, **keine systematischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen** durchgeführt wurden (29). Dies ist bei der Therapie mit anderen Arzneimitteln, insbesondere solchen mit geringer therapeutischer Breite, zu beachten.

## Probiotika und Medizinprodukte

Aufgrund der zunehmenden Evidenz für die Bedeutung des intestinalen Mikrobioms für Darmerkrankungen (30) wird der Nutzen von Probiotika auch zur Linderung von Reizdarmbeschwerden untersucht. Es liegen zahlreiche, z. T. auch ältere Studien vor. Wie unter anderem das *American College of Gastroenterology* jüngst feststellte, ist allerdings die Abschätzung der tatsächlichen Wirksamkeit aufgrund der heterogenen Datenlage problematisch (2, 31). Die meisten Studien waren klein, untersuchten viele verschiedene Mikroorganismen, einzeln und in Kombination, und definierten sehr unterschiedliche Studienoutcomes mit unterschiedlichen Ergebnissen auf individuelle Symptome. Es fehlen robuste Studien mit von der FDA oder EMA empfohlenen Endpunkten (31). An der von uns in Pharmainfo XXI/2/2006 getroffenen Schlussfolgerung („*Die vorliegenden Doppelblindstudien ergeben kein einheitliches Bild [...] Offensichtlich können diese Studien eine klinisch relevante Wirkung von Probiotika bei dieser Indikation nicht belegen*“) hat sich also offenbar wenig geändert.

Daran ändert auch das derzeit heftig beworbene rezeptfreie Präparat mit *Bifidobacterium bifidum* MIMb75 (**Kijimea pro**) nichts. Hierbei handelt es sich um gar kein Probiotikum, denn es besteht aus hitzeinaktivierten, **nicht lebenden** Bakterien. Es ist somit ein **Medizinprodukt**, für das eine Wirksamkeit durch (in vitro gemessene) Anhaftung der Organismen an der Darmschleimhaut postuliert wird (32).

Es wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie in 20 ÄrztInnenpraxen in Deutschland untersucht (32). Eingeschlossen wurden PatientInnen mit RDS (Rom-III-Kriterien), sowohl mit vorwiegend Diarrhoe, als auch Obstipation, sowie mit gemischten und nicht weiter typisierten Formen. Nach einer zweiwöchigen Run-in Phase nahmen die PatientInnen (ca. 220 pro Behandlungsarm) über acht Wochen entweder Placebo oder einmal täglich Kapseln mit  $1 \times 10^9$  Zellen ein. Der kombinierte primäre Endpunkt waren Responder über mindestens vier der acht Wochen mit sowohl 30 % Reduktion wöchentlicher Abdominalschmerzen (auf einer numerischen Schmerzskala von 0–10) als auch mit adäquater globaler Verbesserung der RDS Symptome (7-Punkte-Likert-Skala). Als adäquat wurde eine Verbesserung von mindestens 3 („*somewhat relieved*“) definiert (EMA-Empfehlung stringenter: mindestens „*considerably*“ oder „*very much relieved*“; 33; z. B. in der Pfefferminzöl-Studie umgesetzt; 17). Unerwartet viele PatientInnen (15 % in beiden Gruppen) schieden aus der Studie aus. Den kombinierten primären Endpunkt erreichten 34 % in der Verum- und 19 % in der Placebogruppe (NNT=7,1,  $p < 0,007$ ). Adäquate Besserung wurde bei 39 % in der Verum- und 30 % in

der Placebogruppe erreicht ( $p < 0,036$ ). Am Ende der Behandlung gaben die PatientInnen in der Verumgruppe für die globale Verbesserung der RDS-Symptome im Mittel einen Score von 3,08 (also im Mittel bei „*somewhat relieved*“) an und 3,44 bei Placebo (4 entspräche „*no change*“). Die Responderrate für die Abdominalschmerzen (ebenfalls Teil des primären Endpunkts) wurde nicht berichtet. Der mittlere Schmerzscore (Skala von 0 bis 10) fiel in der Verumgruppe von einem Ausgangswert von ca. 4,1 auf 2,76 und in der Placebogruppe auf 3,18; ein zwar signifikanter Unterschied von ca. 0,4 Punkten, aber klinisch von fraglicher Relevanz (33). Für viele der sekundären Zielparameter wurde nur die relative Änderung von Scores im Vergleich zum Ausgangswert berichtet, nicht jedoch die absoluten Veränderungen von den Ausgangswerten, was eine Beurteilung der klinischen Relevanz trotz signifikanter Unterschiede erschwert. Zur Behandlung von Diarrhoe und Obstipation waren Loperamid und Bisacodyl als Rescue-Medikation erlaubt. Über die Häufigkeit ihrer Anwendung in den Behandlungsgruppen gibt die Publikation der Studie (trotz der Möglichkeit der detaillierten Datenpräsentation in einem Supplement) keine Auskunft. Die Ergebnisse reihen sich somit in die Liste der Studien mit zwar signifikanten Unterschieden in primärem und sekundären Zielparametern ein, allerdings mit unklarer klinischer Relevanz und unvollständiger Datenpräsentation. Das zentrale Ergebnis der Studie, dass sieben PatientInnen über acht Wochen behandelt werden müssen, um bei einer Person zumindest im halben Behandlungszeitraum eine 30 %-ige Schmerzbesserung zu erreichen, bei gleichzeitig „*somewhat relieved symptoms*“, geht aus der Werbung nicht hervor. Ebenso **fehlen Langzeitdaten**, sodass eine längere Anwendung dieser inaktivierten Bakterien als in der Studie (acht Monate) derzeit nicht empfohlen werden kann.

Zusätzlich bleibt zu erwähnen, dass durch die Abtötung der Bifidum-Bakterien das Präparat als **Medizinprodukt** ohne staatliche Zulassung wie für Arzneimittel vermarktet werden kann. Auch wird dadurch **im Gegensatz zu Probiotika** (neuerdings aufgrund von EU-Regelungen als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft) krankheitsbezogene Werbung erleichtert.

## Fazit

Die Arzneitherapie bei RDS (wie generell bei Schmerzen) ist mit einer **hohen Erwartungshaltung** und dadurch auch sehr **ausgeprägten Placebo- und Noceboeffekten** verbunden (4). Ein **positives ÄrztInnen-PatientInnen-Verhältnis** kann diese Placeboeffekte im Sinne einer erwünschten therapeutischen Wirkung verstärken (5), auch für nicht-pharmakologische Maßnahmen. Einem vertrauensvollen ÄrztInnen-PatientInnen-Verhältnis zusammen mit Aufklärung über die Symptomatik kommt damit ein großer Stellenwert zu.

Im Vordergrund einer Therapie des RDS bleiben – obwohl wenig Evidenz-basiert – weiterhin diätetische und Verhaltensmaßnahmen: dazu gehört auch die Vermeidung von Nahrungsmitteln, welche die Beschwerden auslösen können, wie Kohlensäure-haltige Getränke, Lactose, Gluten, FODMAPs (*Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharids and Polyols*), dafür die Einhaltung regelmäßiger Essenszeiten und ausreichender Bewegung, sowie Einnahme **löslicher** Ballaststoffe,

wie Flohsamenpräparate (31) vor allem bei RDS-O. Zur Stuhlregulierung können bei Bedarf Laxantien (wie Macrogol) bzw. Obstipantien (Loperamid) versucht werden, allerdings mit **wenig Evidenz für eine Wirkung auf abdominale Schmerzen** (13). Bei RDS-O mit vorherrschender Schmerzsymptomatik ist Linaclotid ein Mittel zweiter Wahl. Für die häufig bei mit RDS-D einhergehenden schmerzhaften Spasmen empfohlenen oralen Spasmolytika Butylscopolamin, Pfefferminzöl und Mebeverin (**Colofac, Generika**) ist der PatientInnennutzen fraglich bzw. gar nicht ausreichend untersucht (34). Aufgrund geringer Therapiekosten und der zusätzlichen Wirkung des Placeboeffekts spricht bei guter Verträglichkeit jedoch nichts gegen einen Therapieversuch mit diesen Präparaten. Für das „Österreich-spezifische“ Caroverin (**Spasium-Oralkapseln**) fehlen publizierte Studien bei Abdominalschmerzen oder RDS. Bei Unwirksamkeit anderer Medikamente und schweren Symptomen kann unter **Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen und des langsamen Wirkungseintritts** eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva vor allem bei RDS-D versucht werden. Das nur lokal wirksame Antibiotikum Rifaximin wurde durch die FDA für die Behandlung von **RDS ohne Obstipation** für die Kurzzeitbehandlung (zwei Wochen, maximal zwei weitere Nachbehandlungen) zugelassen. Die NNT ist ebenfalls hoch (ca. 10; 34) und Rifaximin sollte daher als **off-label** Behandlung nur in Ausnahmefällen erwogen werden.

## Literatur

- (1) Schott G. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnung in der Praxis 42, 178, 2015
- (2) Ford AC et al. Lancet 396, 1675, 2020
- (3) Chey WD et al. Am J Gastroenterol 107, 1702, 2012
- (4) Lembo AJ et al. Pain, Feb 12, online, 2021 (doi: 10.1097/j.pain.0000000000002234)
- (5) Lu C-L and Chang F-Y. J Gastroenterol Hepatol 26, Suppl 3, 116, 2011
- (6) Drug Development and Delivery. <https://drug-dev.com/treatment-market-for-irritable-bowel-syndrome-could-hit-1-5-billion/> (Zugriff Mai 2021)
- (7) EMA: Truberzi: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 9 December 2020
- (8) Wade PR et al. Br J Pharmacol 167, 1111, 2012
- (9) Lembo AJ et al. N Engl J Med 374, 242, 2016
- (10) Brenner DM et al. Am J Gastroenterol 114, 1502, 2019
- (11) Lembo AJ et al. Neurogastroenterol Motil 32, e13774, 2020
- (12) Lesbros-Pantoflickova D et al. Aliment Pharmacol Ther 20, 1253, 2004
- (13) Ford AC et al. Am J Gastroenterol 113, 1, 2018
- (14) Xifaxan, Prescribing information ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov))
- (15) Mueller-Lissner S et al. Aliment Pharmacol Ther 23, 1741, 2006
- (16) Harrington AM et al. Pain 152, 1459, 2011
- (17) Weerts ZZRM et al. Gastroenterology 158, 123, 2020
- (18) Alammari N et al. BMC Complement Alternat Med 19, 21, 2019
- (19) EMA Assessment report on Mentha x piperita L., folium and aetheroleum - Revision 1, 15 Jan 2020
- (20) Capello G et al. Dig Liv Dis 39, 530, 2007
- (21) Cash BD et al. Dig Dis Sci 61, 560, 2016
- (22) Madisch A et al. Aliment Pharmacol Ther 19, 271, 2004
- (23) Maifertheiner P. Dig Dis 35, Suppl 1, 25, 2017
- (24) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II: Schöllkraut-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung, Bescheid 9. 4. 2008
- (25) Pantano S et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 21 (1 Suppl), 46, 2017
- (26) Gerhardt F et al. Am J Gastroenterol 114, 1358, 2019
- (27) Köppe J. Der Spiegel v. 22.7.2019
- (28) Saez-Gonzalez E et al. Am J Gastroenterol 111, 1364, 2016
- (29) Fachinformation Iberogast (Stand 01/2019)
- (30) Lynch et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16, 656, 2019
- (31) Lacy et al. Am J Gastroenterol 116, 17, 2021
- (32) Andresen V et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 5, 658, 2020
- (33) EMA Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. CPMP/EWP/785/97 Rev. 1, 5 Sep 2014
- (34) Darvish-Damavandi M et al. World J Gastroenterol 16, 547, 2010