

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Angiotensin-II-Acetat (GIAPREZA®)

PAION Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zielparameter bei der „Early Goal Directed Therapy“	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur Angiotensin II-Acetat	10
Abbildung 2-2: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	11
Abbildung 2-3: Signaltransduktion des AT ₁ -Rezeptors.....	13
Abbildung 2-4: Hypothese zur Störung des RAAS.	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
µg	Mikrogramm
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADH	Anti-diuretisches Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AT ₂	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 2
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca ²⁺	Calciumion
CaMK	Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinasen
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CRVS	Katecholamin-resistenter vasodilatatorischer Schock (catecholamine-resistant vasodilatory shock)
DAG	Diacylglycerin
EGDT	Early Goal Directed Therapy
EMA	European Medicines Agency
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H ⁺	Wasserstoffion
IP ₃	Inositoltriphosphat
K ⁺	Kaliumion
KATP-Kanäle	ATP-sensitive K ⁺ -Kanäle
Kg	Kilogramm
LJPC	La Jolla Pharmaceutical Company
MAP	Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
Na ⁺	Natriumion
NaCl	Natriumchlorid

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

NAD(P)H	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat
PKA	Phosphokinase A
PKC	Phosphokinase C
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PLC	Phospholipase C
PLD	Phospholipase D
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
S _{cv} O ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
ZVD	Zentralvenöser Druck

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Angiotensin-II-Acetat
Handelsname:	Giapreza®
ATC-Code:	C01CX009

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17364798	EU/1/19/1384/001	2,5 mg	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ein Schock ist eine Form der persistenten Hypotension und kann zu einem lebensbedrohlichen Organversagen führen [1]. Dabei kommt es zur Ausbildung einer schweren Kreislaufstörung, bei der ein Missverhältnis zwischen dem zirkulierenden Blutvolumen und Gefäßvolumen vorliegt [2]. Durch eine verminderte Blutzirkulation in den Kapillaren kommt es zu einer Sauerstoffunterversorgung des Körpers [1]. Es werden vier Arten des Schocks unterschieden: Volumenmangelschock, kardiogener Schock, obstruktiver Schock, und distributiver Schock [3]. Bei dem distributiven Schock, auch vasodilatatorischer Schock genannt, kommt es zu einer systemischen Vasodilatation, welche zu einer verminderten Durchblutung des Gehirns, des Herzens und der Nieren führt und somit lebenswichtige Organe geschädigt werden [4]. Des Weiteren hat der distributive Schock einen Austritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren in das umgebende Gewebe zur Folge, was das klinische Bild weiter verkompliziert. Aufgrund der Komplexität dieser Erkrankung sind die Ursachen und Behandlungen für den distributiven Schock multimodal [4]. Im Gegensatz zu den drei anderen Formen des Schocks, ist die Leistung des Herzens jedoch auf einem normalen Niveau [5].

Der distributive Schock

Der distributive Schock erfordert eine sofortige Behandlung, um Organschäden zu verhindern, bei gleichzeitiger Identifikation der zugrundeliegenden Ursache des Schocks [4]. In Abhängigkeit der auslösenden Ursache, wird der distributive Schock unterschieden in den anaphylaktischen Schock (bei allergischen Reaktionen), den neurogenen Schock (bei Traumata des Gehirns und Rückenmarks, oder bei Vergiftungen) und den septischen Schock [1]. Der septische Schock stellt die häufigste Form des distributiven Schocks dar und ist eine entzündliche Reaktion auf eine Infektion mit einer Mortalitätsrate von 40-50 % [1]. Die Infektion, ausgelöst durch Bakterien, Viren, Pilze, oder Parasiten, verursacht eine tiefgreifende Zytokin-vermittelte Vasodilatation [6].

Bei der Behandlung der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wurde in der Vergangenheit nach dem Konzept der „Early Goal Directed Therapy“ (EGDT) nach Rivers et al. (2001) vorgegangen [7]. Darin wurden feste Parameter und Zielwerte bestimmt, welche durch die Therapie angestrebt werden sollen (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Zielparameter bei der „Early Goal Directed Therapy“

Quelle: Rivers et al. (2001) [7]

Zielparameter	Wert
Zentralvenöser Druck (ZVD)	≥8-12 mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	≥65 mmHg
Diurese	≥0,5 ml/kg/h
Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$)	≥70%

Diese Zielwerte werden ebenfalls in der aktuellen Version der deutschen S3-Leitlinie Sepsis beschrieben [8]. Neben der Überprüfung des zentralvenösen und mittleren arteriellen Drucks, wird die Sauerstoffsättigung kontrolliert. Des Weiteren kann bei einem Schock ein mehr oder minder ausgeprägtes Nierenversagen auftreten, welches zu einer Ischämie führen kann, daher wird die Nierenfunktion der Patienten überprüft [8, 9].

Die erste Therapie zur Stabilisierung eines distributiven Schocks stellt eine Flüssigkeitszufuhr von 30 ml/kg dar, und in der weiteren Behandlung soll eine regelmäßige Reevaluation des Flüssigkeitsstatus stattfinden [10-12]. Nach der Flüssigkeitszufuhr wird die Behandlung mit Norepinephrin als Vasopressor in der deutschen Leitlinie empfohlen [8]. Falls der Blutdruck nicht auf die Therapie anspricht, sollen Vasopressin (auch als antidiuretisches Hormon bezeichnet) oder Epinephrin zusätzlich verabreicht werden [8, 13, 14]. Diese Arzneimittel besitzen eine vergleichbare chemische Struktur, sowie einen ähnlichen Metabolismus und eine Funktion zu den körpereigenen Hormonen [15]. Hierdurch ist es in der Regel möglich, den Blutdruck zu stabilisieren, wodurch die Durchblutung der lebenswichtigen Organe wieder ermöglicht wird und eine Identifikation der zugrundeliegenden Ursache durchgeführt werden kann. Diese Therapieform kommt seit Jahrzehnten in der Behandlung des distributiven Schocks zur Anwendung, jedoch kann es zu Nebenwirkungen, wie Ischämien, Nekrosen, Tachyarrhythmien und weiteren Organschäden durch die Verwendung der Vasopressoren kommen [16-18].

Die Katecholamin-refraktäre Hypotonie

Wenn ein Patient auf die zunächst durchgeführte vasopressorische Therapie mit Norepinephrin, gefolgt von Epinephrin nicht anspricht, handelt es sich um einen Katecholamin-resistenten vasodilatatorischen Schock (CRVS, catecholamine-resistant vasodilatory shock), oder auch refraktären Schock [19, 20]. Dabei wird der Zielwert für den mittleren arteriellen Druck (MAP, mean arterial pressure) nicht erreicht und die Hypotonie hält trotz der Behandlung an [21]. Überschüssige Mengen des gefäßerweiternden Stickstoffmonoxids (NO) bei gleichzeitigem Mangel an endogenen vasoaktiven Hormonen führen zu einer Vasorelaxation [20]. Hypoxie, metabolische Azidose und erhöhte Laktatwerte führen zur Öffnung von ATP-sensitiven K^+ -Kanälen der glatten Muskelzellen [20, 22]. Diese Kanäle tragen durch die Regulation des

zellulären Ca^{2+} -Einstroms zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und des lokalen Blutflusses bei [22]. Durch die übermäßige Aktivierung der K^+ -Kanäle kommt es zu einem K^+ -Ausstrom und einer Hyperpolarisierung. Dies verhindert in der Folge den für die Vasokonstriktion nötigen Ca^{2+} -Einstrom [20, 22]. Aufgrund der Vielzahl dieser vasodilatatorischen Mechanismen ist die bisherige Behandlung mit Vasopressoren beim refraktären Schock nicht ausreichend, um den Blutdruck zu stabilisieren. Die Kombination von pathologischer Vasodilatation mit Vasokonstriktion durch vasoaktive Medikamente führt zu einer Fehlverteilung des Blutflusses in den verschiedenen vaskulären Gefäßsystemen trotz akzeptabler systemischer hämodynamischer Parameter [14].

Die Mortalität des Katecholamin-resistenten vasodilatatorischen Schocks liegt bei 50-80 % (58,8 % in Deutschland im Jahr 2013) und es hat sich gezeigt, dass je höher die verabreichte Dosis an konventionellen Vasopressoren ist, desto höher ist die Sterblichkeitsrate der Patienten [23-25]. Somit muss bei der Therapie abgewogen werden, ob eine Intensivierung der Behandlung und damit eine Erhöhung der Dosis sinnvoll ist, bevor diese zu toxisch für den Patienten wird, während eine nicht-Behandlung ebenfalls zu Organschäden und letztlich dem Tod führen kann [23, 26]. Folglich wird eine neue Therapieform benötigt, um den Katecholamin-resistenten vasodilatatorischen Schock angemessen zu behandeln und die Überlebenschancen bei diesen Patienten zu verbessern.

LJPC-501 zur Therapie des distributiven Schocks

Eine erfolgsversprechende Möglichkeit zur Behandlung der Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock ist die Therapie mit LJPC-501, einem synthetischen humanen Angiotensin II-Acetat [27]. Das Medikament Giapreza[®] von der PAION Deutschland GmbH mit diesem Wirkstoff hat am 23.08.2019 die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) erhalten und ist aktuell die einzige zugelassene Therapie in diesem Anwendungsgebiet [28]. Giapreza[®] ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

LJPC-501 ist ein synthetisch hergestelltes lineares Oktapeptid, welches dem humanen Angiotensin II entspricht (Abbildung 2-1). Die Synthese von LJPC-501 erfolgt ausschließlich mit natürlichen L-Aminosäuren und sowohl der N-, als auch der C-Terminus sind unmodifiziert. Der Wirkstoff wird als Acetat-Salz mit etwas Restwasser als natürlichem Bestandteil isoliert [28].

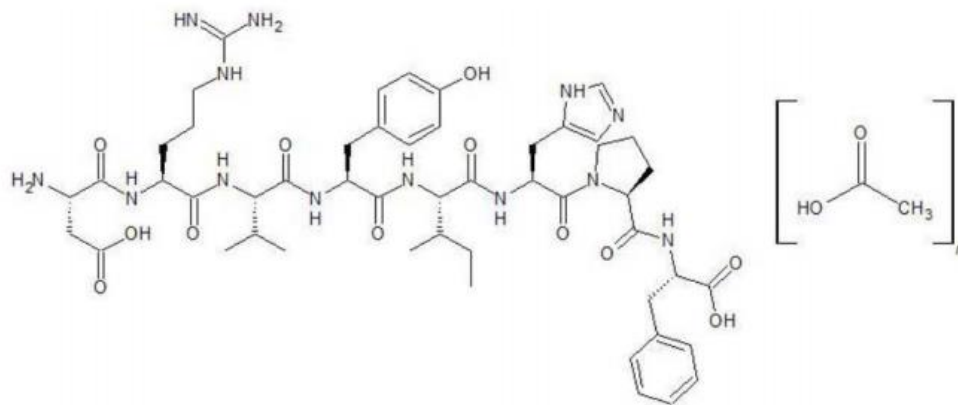


Abbildung 2-1: Struktur Angiotensin II-Acetat

Chemische Struktur von LJPC-501 aus L-Aspartyl-L-Arginyl-L-Valyl-L-Tyrosyl-L-Isoleucyl-L-Histidyl-L-Prolyl-L-Phenylalanin und dem Acetatsalz. Die Molekularmasse des freien Peptids beträgt 1045,5 g/mol (monoisotopische Masse).

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR, 2019) [28]

Angiotensin II

Durch die Therapie mit LJPC-501 ist es möglich, die blutdrucksteigernden Mechanismen von Angiotensin II optimal zu nutzen und dadurch den distributiven Schock zu behandeln. Die Behandlung des distributiven Schocks mit Norepinephrin, gefolgt von Vasopressin ist nicht ausreichend, um der Vasodilatation des refraktären Schock-Zustandes entgegenzuwirken. Angiotensin II hat eine Vielzahl von Zielorganen und Geweben und erweitert somit das Wirkspektrum zur Vasokonstriktion im Vergleich zu Norepinephrin und Vasopressin (Abbildung 2) [29].

Angiotensin II ist ein Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welches eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts des Körpers und der Stabilisierung des Blutdrucks einnimmt. Das RAAS beschreibt einen Regelkreis aus verschiedenen Hormonen und Enzymen, die den Volumenhaushalt des Körpers koordinieren. Kommt es zu einer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks unter 65 mmHg, wird das Enzym Renin von den Polzellen der juxtaglomerulären Nierenzellen sezerniert (Abbildung 2-2) [29, 30]. Bei der Therapie des Septischen Schocks wird nach Leitlinie eine Erhöhung des MAP auf mindestens 65 mmHg empfohlen.

Renin ist in der Lage, das von der Leber produzierte Vorläuferprotein Angiotensinogen zu Angiotensin I zu spalten. Dieses wird wiederum von dem Zink-Metalloproteinase Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE) durch die Abspaltung zweier Aminosäuren des C-Terminus in Angiotensin II umgewandelt. Im Fall des Bluthochdrucks werden daher oft ACE-Hemmer verabreicht, um die Umsetzung von Angiotensin I zu Angiotensin II zu verringern und so eine Vasodilatation hervorzurufen [31]. Angiotensin II hat einen Einfluss auf viele Signalwege und kann daher als endokrines, autokrines und intrakrines Hormon angesehen werden [30]. Als

Rückkopplungsschleife hemmt eine hohe Konzentration von Angiotensin II die Renin-Aktivität, wodurch wiederum die Synthese von Angiotensin II verringert wird [32].

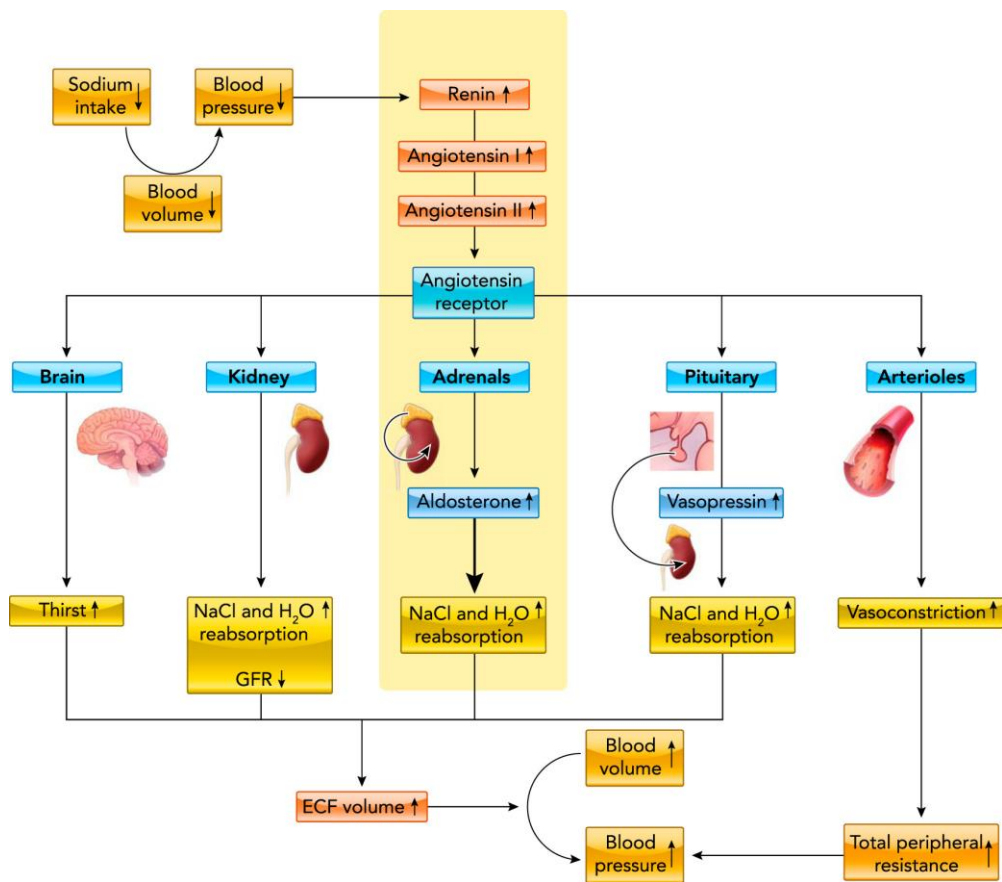


Abbildung 2-2: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Nach Abfall des Blutdrucks kommt es zur Sezernierung von Renin, welches Angiotensinogen in Angiotensin I umwandelt. Nach Abspaltung von zwei C-terminalen Resten entsteht Angiotensin II. Dieses wirkt auf das Gehirn, die Nieren, die Nebenniere, die Hirnanhangsdrüse und die Arterien. Infolge des Einflusses von Angiotensin II kommt es zu einer Erhöhung des Blutvolumens und des Blutdrucks.

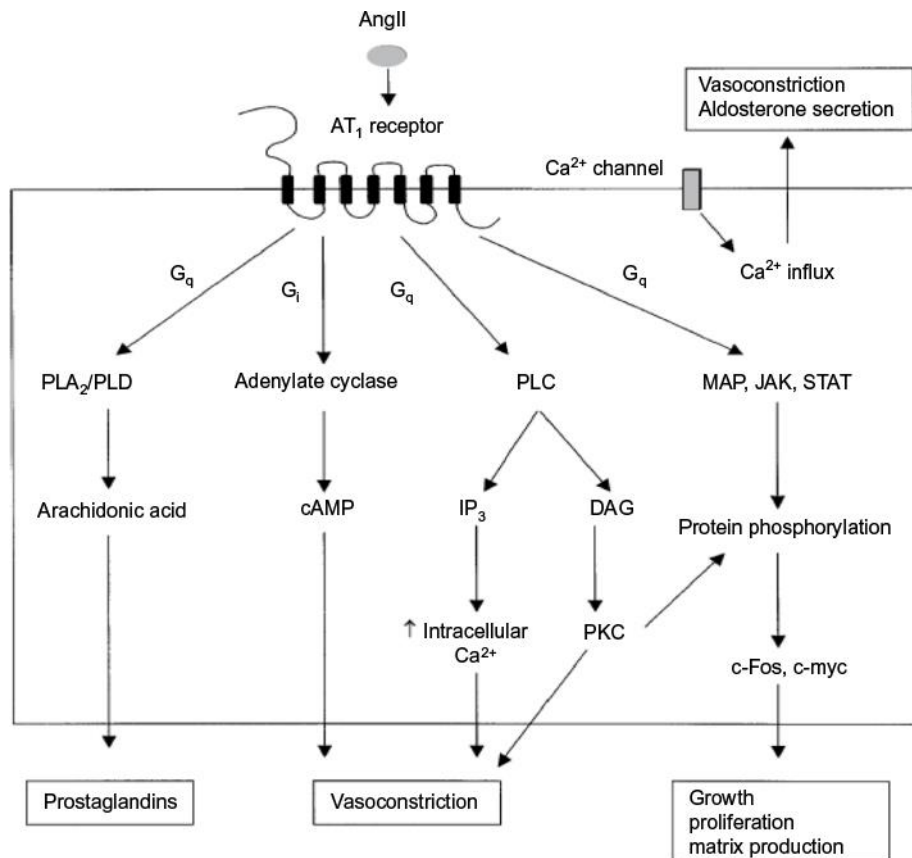
Quelle: Rossier et al. (2017) [29]

Angiotensin II als Vasokonstriktor

Die Signaltransduktion bei der Vermittlung der vasokonstriktiven Wirkung von Angiotensin II erfolgt durch verschiedene Rezeptoren, wie den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 und Typ 2 (AT₁- und AT₂-Rezeptor) [30, 33]. Dabei vermittelt der AT₁-Rezeptor primär die physiologischen Anpassungen zur Erhöhung des Blutdrucks, während der AT₂-Rezeptor eher eine gegenregulatorische Rolle bei der kardiovaskulären und renalen Funktion einnimmt, jedoch ist die genaue Funktion noch nicht endgültig geklärt [30, 34]. Des Weiteren ist eine strikte Regulation der Rezeptoren durch Agonisten und Antagonisten nötig, um das Blutdruck-System in einer physiologischen Balance zu halten [30].

Der Hauptfunktion der AT₁-vermittelten Wirkung von Angiotensin II stellt die Erhöhung des peripheren Widerstands dar (Abbildung 3) [35]. Dabei ist Angiotensin II im gesamten Körper ein Vasokonstriktor und bedingt ein Zusammenziehen der arteriellen Muskulatur, wodurch es zu einer Erhöhung des Blutdrucks kommt, was zur Behandlung des CRVS genutzt werden kann [36]. Hierbei ist vor allem eine Modulation des zellulären Ca²⁺-Spiegels bedeutend. Vasokonstriktoren bewirken einen Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration der vaskulären glatten Muskulatur und damit der kontraktilen Kraft, indem sie den Einstrom von extrazellulärem Ca²⁺ durch spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle, sowie die Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern erhöhen [37, 38]. Zusätzlich bewirkt eine Hemmung von K⁺-Kanälen den Ca²⁺-Einstrom, wodurch die depolarisierende Wirkung verstärkt wird. Es konnte gezeigt werden, dass Angiotensin II die ATP-sensitiven K⁺-Kanäle (KATP-Kanäle) blockiert und Ca²⁺-Kanäle aktiviert [38]. Die Blockade der KATP-Kanäle geschieht durch eine Inhibierung der Adenylatzyklase, wodurch es zu einer Hemmung der AMP-abhängigen Proteinkinase (PKA) kommt und zu einer Verringerung von cAMP führt. Daneben ist eine Inhibierung der KATP-Kanäle durch die Phosphokinase C (PKC) möglich [39]. Dabei führt die Angiotensin II-abhängige Signalkaskade zu einer Aktivierung der Phospholipase C (PLC), welche Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP₂) zu Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) hydrolysiert. Durch DAG kommt es zu einer Aktivierung der Phosphokinase C, welche durch den IP₃-bedingte Ausstrom von Ca²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum weiter verstärkt wird. Ca²⁺ bindet an Calmodulin und aktiviert die Myosin-light-chain-Kinase (MLCK), welche Myosin phosphoryliert. Dadurch wird die Interaktion von Myosin und Aktin verstärkt, was zur Kontraktion der glatten Muskelzellen führt [37].

Des Weiteren kommt es durch die Signalweiterleitung des AT₁-Rezeptors über Phospholipase A₂ (PLA₂) und Phospholipase D (PLD) zur Bildung von vasoaktiven Prostaglandinen, welche die Erhöhung des Blutdrucks unterstützen [40]. Diese führen auch zu einer rezeptorvermittelten MAPK-Aktivierung, wodurch das Wachstum der vaskulären glatten Muskelzellen angeregt wird [41]. Die Initiation des Zellwachstums und einer verstärkten Proliferation durch Angiotensin II geschieht auch über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch eine AT₁-Rezeptor-vermittelte Aktivierung der NAD(P)H-Oxidase [30, 42]. Somit spielt Angiotensin II eine wichtige Rolle sowohl bei der normalen Entwicklung als auch bei der Pathophysiologie von Gefäß-, Herz-, Nieren- und Zentralnervensystemgewebe [43].

Abbildung 2-3: Signaltransduktion des AT₁-Rezeptors.

Angiotensin II interagiert mit dem G-Protein gekoppelten AT₁-Rezeptor zur Aktivierung von zellulären Signalkaskaden. Die Stimulation der Phospholipase A₂ (PLA₂) und Phospholipase D (PLD) führt zur Freisetzung von Arachidonsäure aus welcher Prostaglandine gebildet werden können. Die Angiotensin II-vermittelte Vasokonstriktion erfolgt durch die Inhibierung der Adenylatzyklase-abhängigen cAMP-Bildung einerseits, sowie der Aktivierung der Phospholipase C (PLC) andererseits. PLC führt zur Bildung von Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG), wodurch es zu einem Ca²⁺-Einstrom und Aktivierung der Phosphokinase C (PKC) kommt, was die Vasokonstriktion unterstützt. Die PKC unterstützt die Proteinphosphorylierung, welche ebenfalls durch die G-Protein-gekoppelte Aktivierung des MAP, JAK und STAT-Signalweges aktiviert wird.

Quelle: Siregar et al. (2017) [35]

Angiotensin II ist auch in die Freisetzung der Katecholamine Epinephrin und Norepinephrin aus dem Zentralnervensystem und aus der Nebennierenrinde involviert, welche bei der Therapie des Schocks eingesetzt werden [44]. Da sowohl Angiotensin II, als auch Norepinephrin mit dem „second messenger“ Inositoltriphosphat (IP₃) interagieren, kommt es zu einer verstärkten peripheren Norepinephrinwirkung durch die Erhöhung des Angiotensin II-Spiegels [45]. Das führt zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur und resultiert in einer Erhöhung der sympathischen Aktivität, wodurch sich der Blutdruck bei Patienten, welche auf die Therapie mit Norepinephrin ansprechen, erhöht [45, 46].

Einfluss von Angiotensin II auf die Niere

Im Bereich der Niere hat Angiotensin II verschiedene Wirkmechanismen, um den Blutdruck zu steigern. Dabei zielt die Wirkung hauptsächlich darauf ab, die Flüssigkeits- und Natriummenge zu erhöhen, bei gleichzeitiger Reduktion des Kaliumspiegels [47, 48]. Durch diese physiologischen Veränderungen soll das Blutvolumen steigen und sich letztlich der Blutdruck erhöhen. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der efferenten glomerulären Arteriolen, was zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gesteigert wird [30]. Dadurch und aufgrund einer gleichzeitigen Erhöhung des medullären Blutflusses der Vasa recta, kommt es zu einer verminderten Auswaschung von NaCl und Harnstoff im Markraum der Nieren, wodurch eine erhöhte Resorption tubulärer Flüssigkeiten möglich ist. Durch die erhöhte Flüssigkeitsmenge im Nierenmark, wird die passive Rückresorption von Natrium entlang des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife erhöht. Auch durch eine Stimulation der Na⁺/H⁺-Austauscher an den apikalen Membranen und der Na⁺-Kanäle der Sammelkanäle kommt es zu einer erhöhten Natriumrückresorption [49]. Zusätzlich stimuliert Angiotensin II die Hypertrophie der Nierentubuluszellen, was zu einer weiteren Natriumreabsorption führt [30, 50]. Durch diese Mechanismen steigert sich die Osmolarität des Blutes, was eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge hat.

Neben diesem direkten Einfluss auf die Niere, initiiert Angiotensin II die Synthese und Freisetzung des Steroidhormons Aldosteron aus der Nebennierenrinde [30]. Ausgehend von Cholesterin, wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde das Steroidhormon Aldosteron gebildet. Dabei führt der erhöhte zelluläre Ca²⁺-Spiegel zur Aktivierung von Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen (CaMK), welche die Expression von Genen der Aldosteronsynthese stimulieren. Im Bereich der Nieren stimuliert Aldosteron über den Mineralkortikoidrezeptor der Tubulus- und Sammelrohrzellen die Synthese luminaler Na⁺- und K⁺-Kanäle und basolateraler Na⁺-K⁺-ATPasen [33]. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Natriumreabsorption und aufgrund des osmotischen Effekts nachfolgend zu einer Verstärkung der Wasserreabsorption. Gleichzeitig wird die Ausscheidung von K⁺ gefördert, um den Kaliumspiegel zu senken und der Hyperpolarisation entgegen zu wirken [22, 51]. Die Verstärkung der Wasserreabsorption ist allerdings nur möglich, wenn gleichzeitig auch anti-diuretisches Hormon (ADH) vorhanden ist. Dieses im Hypothalamus gebildete Peptidhormon unterstützt die tubuläre Rückresorption in den Nieren [52]. Über das Blut gelangt ADH zu den Epithelzellen des Sammelrohrs, welche ohne ADH undurchlässig für Wasser sind [52]. Durch die Interaktion von ADH mit membranständigen Rezeptoren kommt es zu einer verstärkten Aquaporin-Synthese, wodurch die osmotische Gewinnung von Wasser aus dem Primärhahn in das hyperosmolare Nierengewebe erfolgt [52]. ADH wird auch Vasopressin genannt, da es neben der Nierenfunktion auch auf das Gefäßsystem zur Tonusregulation der glatten Muskulatur wirkt [52, 53]. ADH ist essenziell für die kardiovaskuläre Homöostase und wird als Reaktion auf Stress oder Schockzustände freigesetzt [53]. Ein langanhaltender vasodilatatorischer Schock, wie zum Beispiel bei einer schweren Sepsis, führt zu einem ADH-Mangel, welcher die Symptomatik verstärkt [53].

Angiotensin II beim CRVS

In Studien zeigte sich, dass bei einem CRVS die Plasma-Renin-Aktivität erhöht ist, während die Aldosteron-Konzentrationen sehr niedrig sind, was auf einen Defekt im RAAS hindeutet [54-56]. Auch kann beim CRVS eine Beeinträchtigung des Angiotensin I/II-Verhältnisses beobachtet werden, verursacht möglicherweise durch eine verminderte ACE-Aktivität, wodurch es als Konsequenz zu einem Angiotensin II-Mangel kommt (Abbildung 4) [56, 57].

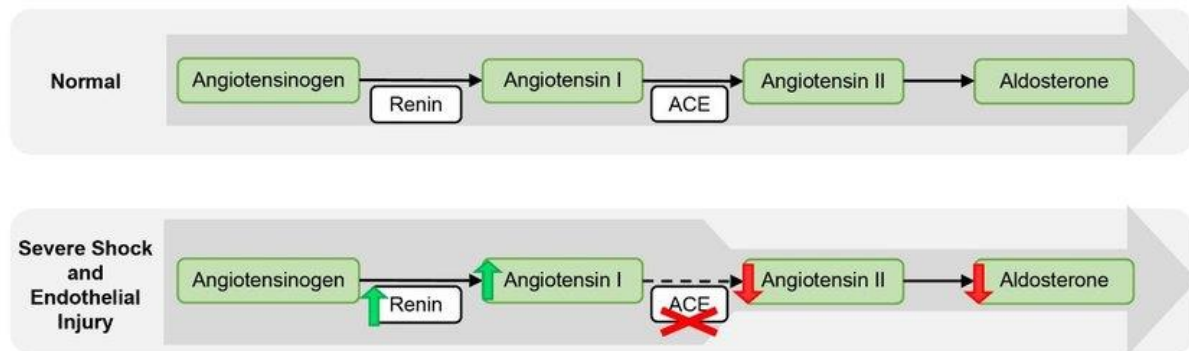


Abbildung 2-4: Hypothese zur Störung des RAAS.

Darstellung der möglichen Veränderungen des RAAS bei einem distributiven Schock. Die grünen Pfeile zeigen eine Zunahme, die roten Pfeile eine Abnahme nach Funktionsverlust des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE).

Quelle: Bellomo et al. (2020) [56]

Bei der Betrachtung der Prognose eines CRVS zeigt sich, dass vor allem ein niedriges Expressionslevel von Angiotensin II und ACE im Zusammenhang mit einer schlechten Prognose der Patienten steht [58]. Bei der Therapie des distributiven Schocks werden zunächst Vasokonstriktoren eingesetzt, deren Ausschüttung auch durch Angiotensin II initiiert wird. Bei dem CRVS ist die Wirkung von Norepinephrin und Vasopressin jedoch nicht ausreichend, um den Blutdruck zu stabilisieren [19, 20]. Angiotensin II hingegen hat ein breiteres Spektrum an Zielsignalwegen und ist dadurch in der Lage, eine Vasokonstriktion zu bewirken, welche zur Steigerung des MAP führt [27].

In einer multinationalen, doppelblinden, randomisiert, kontrollierten Studie von Khanna et al. (2017) wurde gezeigt, dass die Behandlung mit LJPC-501 bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock den Blutdruck effektiv erhöht [27]. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Behandlung bei Patienten erfolgreich war, die zuvor nicht auf hohe Dosen konventioneller Vasopressoren ansprachen [27, 59]. Während 3 Stunden nach Behandlungsbeginn nur bei 22,6 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Verbesserung des Blutdruckes (auf über 75 mmHg, oder ein Anstieg um mindestens 10 mmHg) feststellbar war, zeigte die Behandlung mit LJPC-501 bei 66,7 % der Patienten die Steigerung des MAP auf über 75 mmHg, oder ein Anstieg um mindestens 10 mmHg. Auch hatten die mit Angiotensin II-behandelten Patienten einen geringeren Bedarf an Katecholaminen im Vergleich zur Placebogruppe, wodurch die Toxizität der Behandlung reduziert werden konnte. Bei der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Betrachtung der 28-Tage-Mortalität wird die Verbesserung der Therapie mit Angiotensin II zur Blutdrucksteigerung noch deutlicher. Dabei kann festgestellt werden, dass die Sterblichkeitsrate durch Behandlung mit LJPC-501 bei Patienten, welche auf die Therapie reagieren, im Vergleich zur Standardtherapie signifikant reduziert ist [56]. Die Therapie von Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Katecholamin-resistenten Schock mit LJPC-501 ist somit bedeutend für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Giapreza [®] ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.	Nein	23.08.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die obigen Angaben wurden der Fachinformation zu LJPC-501 (Angiotensin II-Acetat (Giapreza[®])) entnommen [60].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus basiert auf der Fachinformation zu Giapreza®, sowie Sekundärliteratur der Pharmakologie und Behandlungsempfehlungen des distributiven Schocks.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Haseer Koya, H., Paul, M. Shock. StatPearls. Treasure Island (FL). 2020.
2. Madhok, S. S., Shabbir, N. Hypotonia. StatPearls. Treasure Island (FL). 2021.
3. Standl, T., Annecke, T., Cascorbi, I., Heller, A. R., Sabashnikov, A. et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. Dtsch Arztebl Int 2018; 115(45): 757-768.
4. Smith, N., Lopez, R. A., Silberman, M. Distributive Shock. StatPearls. Treasure Island (FL). 2020.
5. De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D. et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 2010; 362(9): 779-89.
6. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801-10.
7. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19): 1368-77.
8. Brunkhorst, F. M., Weigand, M. A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S. W. et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020; 115(Suppl 2): 37-109.
9. Suarez, J., Busse, L. W. New strategies to optimize renal haemodynamics. Curr Opin Crit Care 2020; 26(6): 536-542.
10. Rahmel, T. [SSC International Guideline 2016 - Management of Sepsis and Septic Shock]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2018; 53(2): 142-148.

11. Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A. et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1496-506.
12. Dugar, S., Choudhary, C., Duggal, A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87(1): 53-64.
13. Dunser, M. W., Mayr, A. J., Ulmer, H., Knotzer, H., Sumann, G. et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107(18): 2313-9.
14. Jentzer, J. C., Vallabhajosyula, S., Khanna, A. K., Chawla, L. S., Busse, L. W. et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest* 2018; 154(2): 416-426.
15. Khalique, S. C., Ferguson, N. Angiotensin II (Giapreza): A Distinct Mechanism for the Treatment of Vasodilatory Shock. *Cardiol Rev* 2019; 27(3): 167-169.
16. McIntyre, W. F., Um, K. J., Alhazzani, W., Lengyel, A. P., Hajjar, L. et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(18): 1889-1900.
17. Schmittinger, C. A., Torgersen, C., Luckner, G., Schroder, D. C., Lorenz, I. et al. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2012; 38(6): 950-8.
18. Buckley, M. S., Barletta, J. F., Smithburger, P. L., Radosevich, J. J., Kane-Gill, S. L. Catecholamine Vasopressor Support Sparing Strategies in Vasodilatory Shock. *Pharmacotherapy* 2019; 39(3): 382-398.
19. Lambden, S., Creagh-Brown, B. C., Hunt, J., Summers, C., Forni, L. G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care* 2018; 22(1): 174.
20. Barola, S., Shabbir, N. Refractory Shock. *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2020.
21. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45(3): 486-552.

22. Buckley, J. F., Singer, M., Clapp, L. H. Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res* 2006; 72(2): 220-30.
23. Brand, D. A., Patrick, P. A., Berger, J. T., Ibrahim, M., Matela, A. et al. Intensity of Vasopressor Therapy for Septic Shock and the Risk of In-Hospital Death. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53(5): 938-943.
24. Brown, S. M., Lanspa, M. J., Jones, J. P., Kuttler, K. G., Li, Y. et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest* 2013; 143(3): 664-671.
25. Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T. et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(10): 159-66.
26. Bassi, E., Park, M., Azevedo, L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 654708.
27. Khanna, A., English, S. W., Wang, X. S., Ham, K., Tumlin, J. et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 419-430.
28. European Medicines Agency, Assessment report Giapreza EMEA/H/C/004930/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 02.03.2021]. 2019
29. Rossier, B. C., Bochud, M., Devuyst, O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32(2): 112-125.
30. Forrester, S. J., Booz, G. W., Sigmund, C. D., Coffman, T. M., Kawai, T. et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2018; 98(3): 1627-1738.
31. Dusing, R. Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10(3): 151-61.
32. Neubauer, B., Schrankl, J., Steppan, D., Neubauer, K., Sequeira-Lopez, M. L. et al. Angiotensin II Short-Loop Feedback: Is There a Role of Ang II for the Regulation of the Renin System In Vivo? *Hypertension* 2018; 71(6): 1075-1082.

33. Azushima, K., Morisawa, N., Tamura, K., Nishiyama, A. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(3): 22.
34. Padia, S. H., Carey, R. M. AT2 receptors: beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Arch* 2013; 465(1): 99-110.
35. Siregar, S., Parardya, A., Sibarani, J., Romdan, T., Adi, K. et al. AT1 expression in human urethral stricture tissue. *Res Rep Urol* 2017; 9: 181-186.
36. Kanaide, H., Ichiki, T., Nishimura, J., Hirano, K. Cellular mechanism of vasoconstriction induced by angiotensin II: it remains to be determined. *Circ Res* 2003; 93(11): 1015-7.
37. Mehta, P. K., Griendling, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292(1): C82-97.
38. Nelson, M. T., Patlak, J. B., Worley, J. F., Standen, N. B. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 1990; 259(1 Pt 1): C3-18.
39. Hayabuchi, Y., Davies, N. W., Standen, N. B. Angiotensin II inhibits rat arterial KATP channels by inhibiting steady-state protein kinase A activity and activating protein kinase C. *J Physiol* 2001; 530(Pt 2): 193-205.
40. Neckar, J., Kopkan, L., Huskova, Z., Kolar, F., Papousek, F. et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase by cis-4-[4-(3-adamantan-1-ylureido)cyclohexyl-oxy]benzoic acid exhibits antihypertensive and cardioprotective actions in transgenic rats with angiotensin II-dependent hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122(11): 513-25.
41. Goupil, E., Fillion, D., Clement, S., Luo, X., Devost, D. et al. Angiotensin II type I and prostaglandin F2alpha receptors cooperatively modulate signaling in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2015; 290(5): 3137-48.
42. Hunyady, L., Catt, K. J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006; 20(5): 953-70.
43. Huckle, W. R., Earp, H. S. Regulation of cell proliferation and growth by angiotensin II. *Prog Growth Factor Res* 1994; 5(2): 177-94.

44. Qadri, F., Badoer, E., Stadler, T., Unger, T. Angiotensin II-induced noradrenaline release from anterior hypothalamus in conscious rats: a brain microdialysis study. *Brain Res* 1991; 563(1-2): 137-41.
45. Griendling, K. K., Berk, B. C., Ganz, P., Gimbrone, M. A., Jr., Alexander, R. W. Angiotensin II stimulation of vascular smooth muscle phosphoinositide metabolism. State of the art lecture. *Hypertension* 1987; 9(6 Pt 2): III181-5.
46. Starke, K. Action of angiotensin on uptake, release and metabolism of ¹⁴C-noradrenaline by isolated rabbit hearts. *Eur J Pharmacol* 1971; 14(2): 112-23.
47. Hoorn, E. J., Nelson, J. H., McCormick, J. A., Ellison, D. H. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(4): 605-14.
48. Rozansky, D. J., Cornwall, T., Subramanya, A. R., Rogers, S., Yang, Y. F. et al. Aldosterone mediates activation of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter through an SGK1 and WNK4 signaling pathway. *J Clin Invest* 2009; 119(9): 2601-12.
49. Mount, D. B. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(11): 1974-86.
50. Li, X. C., Zhuo, J. L. Phosphoproteomic analysis of AT1 receptor-mediated signaling responses in proximal tubules of angiotensin II-induced hypertensive rats. *Kidney Int* 2011; 80(6): 620-32.
51. Wang, W. H., Giebisch, G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. *Pflugers Arch* 2009; 458(1): 157-68.
52. Cuzzo, B., Padala, S. A., Lappin, S. L. Physiology, Vasopressin. *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2021.
53. Barrett, L. K., Singer, M., Clapp, L. H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(1): 33-40.
54. du Cheyron, D., Lesage, A., Daubin, C., Ramakers, M., Charbonneau, P. Hyperreninemic hypoaldosteronism: a possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med* 2003; 29(10): 1703-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

55. Nguyen, M., Denimal, D., Dargent, A., Guinot, P. G., Duvillard, L. et al. Plasma Renin Concentration is Associated With Hemodynamic Deficiency and Adverse Renal Outcome in Septic Shock. *Shock* 2019; 52(4): e22-e30.
56. Bellomo, R., Forni, L. G., Busse, L. W., McCurdy, M. T., Ham, K. R. et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(9): 1253-1261.
57. Bellomo, R., Wunderink, R. G., Szerlip, H., English, S. W., Busse, L. W. et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care* 2020; 24(1): 43.
58. Zhang, W., Chen, X., Huang, L., Lu, N., Zhou, L. et al. Severe sepsis: Low expression of the renin-angiotensin system is associated with poor prognosis. *Exp Ther Med* 2014; 7(5): 1342-1348.
59. Jadhav, A. P., Sadaka, F. G. Angiotensin II in septic shock. *Am J Emerg Med* 2019; 37(6): 1169-1174.
60. European Medicines Agency, Fachinformation Giapreza. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2021