

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Infektiologie



- Voriconazol bei invasiver Aspergillose**
- Ceftolozan – Tazobactam bei gramnegativen Bakterien**
- Cotrimoxazol bei unkomplizierten Hautinfektionen**
- Selexipag bei pulmonaler arterieller Hypertonie**
- Ingenolmebutat bei aktinischer Keratose**
- Notizen**

6

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
34. Jahrgang · Heft 6
Juni 2016

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich †
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Dr. Maja M. Christ
Dr. Bettina Krieg
Solvejg Langer
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Heidelberg
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Digitalisierte Medizin

Trends, Chancen und Risiken

191

Übersicht

Meinolf Karthaus, München, und Hans-Peter Lipp, Tübingen

Voriconazol

Therapiemanagement und Plasmaspiegeloptimierung
in der Therapie invasiver Aspergillose

193



Zertifizierte Fortbildung

201

Christian Eckmann, Peine, Kora Huber, Ober-Ramstadt,
und Béatrice Grabein, München

Ceftolozan – Tazobactam

Neue Option bei multiresistenten gramnegativen Erregern

203

Klinische Studie

Barbara Ecker-Schliffl, Holzgerlingen

Unkomplizierte Hautinfektionen: Cotrimoxazol fördert die Abheilung

213

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

215

Pulmonale arterielle Hypertonie: Behandlungserfolge mit Selexipag

Therapiehinweise

216

Pankreaskarzinom: Inkretinbasierte Medikamente nicht mit erhöhter Kanzerogenität verbunden – Therapie nach Insult oder TIA: Pioglitazon reduziert das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt

Kongresse, Symposien, Konferenzen

219

Angiogenese-Inhibitor: Ramucirumab jetzt in drei Indikationen einsetzbar – Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Neue Daten zu Afatinib und Nintedanib – Chronische myeloische Leukämie in chronischer Phase: Ponatinib in der Drittlinientherapie besonders wirksam

Pressekonferenz	225
<hr/>	
Aktinische Keratosen: Neue S3-Leitlinie und Stellenwert der Feldtherapie mit Ingenolmebutat – Hypercholesterinämie: PCSK9-Inhibitor Evolocumab als wirksame Option zur LDL-Cholesterol-Senkung – Asthma bronchiale: Neuer Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab	
Notizen	229
<hr/>	
Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden	
Leserbrief	224
<hr/>	
Zum Beitrag „Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management“ in Arzneimitteltherapie 2016;34:112–9	
Impressum	232
<hr/>	

Digitalisierte Medizin

Trends, Chancen und Risiken

Das Alltagsleben der Menschen ist bereits heute sehr stark von der Digitalisierung geprägt. Sie erschließt laufend neue Bereiche, wobei die Medizin eines der großen Wachstumsfelder darstellt. Mit dem Motto „Demographischer Wandel erfordert Innovation“ wurde dieser Thematik auch im Rahmen des 122. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) (9.-12.4.2016 in Mannheim) in besonderem Maße Rechnung getragen; denn diesem Wandel, den die zunehmende Digitalisierung in der Medizin mit sich bringt, kann sich kein Arzt entziehen, auch wenn Medizin und Pharma, obwohl Technik-getrieben, in ihren Businessstrukturen relativ konservative Branchen darstellen. So wird die moderne Informationstechnologie das Berufsbild des Arztes kontinuierlich und wesentlich verändern, den Arzt aber sicherlich nicht ersetzen.



[Foto: privat]

Telemedizin und E-Health

Stichworte sind Telemedizin und E-Health. Unter Telemedizin versteht man die Erbringung konkreter medizinischer Dienstleistungen mithilfe moderner Informations- und Kommunikationstechnologien, wodurch räumliche Entfernungen überwunden werden können. Der Begriff E-Health umfasst hingegen die digitale Kommunikation, Dokumentation, Archivierung von Informationen, Wissensdatenbanken, Verarbeitung gesundheitsbezogener Daten sowie telemedizinische Apps. Konkret gehören die elektronische Gesundheitskarte und die elektronische Patientenakte, aber auch der elektronische Arztbrief und das elektronische Rezept dazu. Voraussetzung dafür, dass die Chancen und Potenziale von E-Health genutzt werden können, ist eine intelligente Vernetzung der verschiedenen IT-Systeme aus Apotheken, Arztpraxen, Krankenkassen und Krankenhäusern.

Rasante Entwicklung

Die Innere Medizin gehört zu den Fachgebieten, in denen telemedizinische Techniken am meisten angewendet und vorangetrieben werden. Dabei ist die Entwicklung rasant. „Es existieren bereits 100 000 Gesundheits-Apps und schon heute suchen etwa 15 Millionen Menschen in Deutschland jährlich Informationen über Krankheiten und Rat für die eigene Gesundheit im Internet“, so Professor Ulrich Fölsch, Kiel, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM). Gerade wurde eine Studie veröffentlicht, die zeigt, dass 58% der Smartphone-Besitzer schon einmal eine Gesundheits-App heruntergeladen haben. Die großen Renner sind Fitness- und Ernährungs- bzw. Diät-Programme. Über 200 000 Diabetiker weltweit nutzen eine Online-Plattform, die eine Optimierung der Diabetestherapie mittels Apps und Online-Services anbietet.

Virtuelles Sprechzimmer

Insbesondere ältere Patienten können von dieser Entwicklung profitieren, vor allem dann, wenn sie in ihrer Mobilität eingeschränkt sind. Das gleiche gilt für Menschen, die in Regionen mit einer niedrigen Arztdichte leben. So können über Smartphones und Apps wichtige Parameter wie Blutdruck, Blutzucker, EKG und Herzfrequenz dokumentiert und über einen Datenimport an den Hausarzt weitergeleitet werden. Dieser kann eine telemedizinische Beratung vornehmen, ohne den Patienten zu sehen. Der behandelnde Arzt ist nur ein Klick entfernt. In Bayern wurde jetzt ein telemedizinisches Expertenkonsil (PädExpert®) eingerichtet, was niedergelassene Kinder- und Jugendärzte digital mit Experten vernetzt, um die Versorgung der Kinder zu verbessern.

Der Arzt wird nicht überflüssig

Mobile Health könnte in Zukunft zusammen mit Cloud Computing dazu führen, dass zum Beispiel Menschen mit Diabetes mellitus ihre Stoffwechseleinstellung im Alltag arztunabhängig managen, und zwar mithilfe eines Algorithmus, der sein Wissen aus einer Vielzahl von Patienten speist. Während ein leibhafter Arzt nur ein paar hundert andere Patienten überblickt, greift ein solcher Algorithmus auf mehrere hundert Millionen Datensätze zurück. Deshalb ist Diabetes mellitus prädestiniert für ein digitales Datenmanagement. So kann man heute schon in Echtzeit messen, was Menschen tun, und ihnen per App ihr Verhalten spiegeln und es auf diese Weise beeinflussen. Man spricht von der „digitalen Pile“. Doch dadurch wird der Arzt nicht überflüssig; denn man braucht weiterhin den Fachmann, der die Daten analysiert und Zusammenhänge darstellt, der also als Coach, Interpret und Partner fungiert. Doch die Vision, dass sich beim Besuch des Patienten in der Praxis die Geräte automatisch mit dem Arztsystem verbinden, Daten transferieren und anschließend Analysegrafiken auf dem Display erscheinen, wird bald die alltägliche Realität sein.

Datensicherheit muss gewährleistet sein

Patientendaten, Sensorik, Social Media und Genomics definieren in Zukunft die Datenlage komplett neu. Erhöhte Rechnerleistungen und neue Analysewerkzeuge werden neue Erkenntnisse zu Kunden beziehungsweise Patienten und auch zu Kosten liefern. Die Smartphone-Nutzung wird die Compliance und den Alltagsumgang mit Gesundheit ebenso radikal verändern wie die Systemintegration, mHealth, Health-Cloud und Telemedizin den Workflow. Doch keine Frage: E-Health bedeutet eine Arbeit mit extrem sensiblen Daten. Bevor entsprechende Geräte zur Anwendung kommen, müssen, so Fölsch, deshalb einige wichtige Fragen beantwortet sein. Dazu gehören:

- Bietet das angebotene Gerät einen echten Gewinn für die Überwachung oder Behandlung einer Erkrankung?
- Sind die erhobenen Werte genau und reproduzierbar?
- Haben nur der Patient selbst und/oder der behandelnde Arzt Zugriff auf die erhobenen Werte oder vielleicht auch die Krankenkasse?
- Ist das Gerät auch für einen älteren Patienten gut zu handhaben?

Neuer Gesundheitsbegriff

Der Wandel unserer kollektiven Vorstellung von Gesundheit als Folge der Digitalisierung ist bereits in vollem Gang. In Zukunft wird der Begriff „Gesundheit“ sich nicht auf die Abwesenheit von Krankheiten begrenzen lassen, vielmehr besteht der Wunsch nach Optimierung von Wohlbefinden und Lebensqualität. Statt Standardangeboten wird es digital-enträumlichte Versorgungssysteme geben und der Halbgott in Weiß wird durch das Prinzip der Eigenverantwortung zumindest teilweise ersetzt.

Die E-Health-Entwicklung und die damit verbundenen Konzepte für Prävention und Behandlung kommen heute schon der breiten Masse unmittelbar und zeitnah zugute. Mehr als die Hälfte aller Freizeitsportler benutzen während des Sports ihr Smartphone in Verbindung mit einer Fitness-App. Die „Quantified Self-Bewegung“ wird durch Self-Tracking-Geräte und Wearables-Geräte vorangetrieben und eröffnet auch neue Möglichkeiten im Bereich der Prävention. Dies alles wird nämlich nicht nur aus Spaß gemacht, sondern weil es auch der Gesundheit dient.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Tab. 1. Faktoren mit potenziellem Einfluss auf die Wirkstoffspiegel von Voriconazol [mod. nach 15]

Kategorie	Potenzielle Einflussfaktoren (= möglicher Effekt auf die Voriconazol-Plasmaspiegel)
Konstitutionelle Merkmale	Hohes Alter ↓ Höheres Körpergewicht ↓ (oral) bzw. ↑ (i. v.)
Organfunktion	Leberinsuffizienz ↑
Dosierungsschema	Relative Dosisreduktion bei Oralisierung der Therapie ↓ (z. B. 2 × 200 mg pro Tag oral statt 2 × 4 mg/kg pro Tag i. v. bei 80 kg Körpergewicht)
Einnahmemodus	Mit Nahrung ↓ Mit fettreicher Nahrung ↓
Abweichungen vom Dosierungsschema	Fehlende Loading-Dosen ↓ Mangelnde Therapieadhärenz ↓ Dosierungsfehler ↓ ↑
Komedikationen	CYP450-Inhibitoren ↑
Nahrungsmittel	CYP450-Induktoren ↓ Johanniskraut ↓ Grapefruitsaft ↑
Resorption	Darmmotilitätsstörungen ↓, Diarrhö ↓, intestinales Graft versus Host Disease ↓
Genetische Faktoren	CYP2C19-Polymorphismen (CYP2C19 *17 ↓; CYP2C19 *2, *3 oder *4 ↑)
Pharmakokinetische Charakteristika	Nichtlineare Pharmakokinetik (verstärkt ↓ ↑) Eigenhemmung der Metabolisierung (verstärkt ↓ ↑)
Gefäßpermeabilität	Erhöhtes Verteilungsvolumen ↓
Messzeitpunkt	Vor Steady State (falsch ↓) Nicht vor der nächsten Dosis (falsch ↑)

i. v.: intravenös

chen Ursachen dieser Variabilität sind vielfältig (Tab. 1) und zum Teil noch nicht vollständig aufgeklärt. Da besonders niedrige Voriconazol-Plasmakonzentrationen bei Patienten beobachtet wurden, die homozygote Träger des Cyp2C19 *17-Allels waren, kommt diesem Polymorphismus eine besondere Bedeutung im Rahmen der Variabilität von Wirkstoffspiegeln zu. Da Voriconazol dosisabhängig Cyp2C9, Cyp3A und Cyp2C19 hemmen kann, lässt sich allein durch Dosissteigerungen ein nicht-linearer Anstieg der Plasmaspiegel beobachten. So wird auch leichter verständlich, wenn unter einer oralen Therapie mit einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich wiederum über niedrige Plasmaspiegel berichtet wurde (Abb. 2) [12, 21, 26, 32, 43, 46]. Des Weiteren wurde in Fallserien und retrospektiven Analysen ein Zusammenhang zwischen den Plasmatalspiegeln und der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Therapie beziehungsweise dem Auftreten von Nebenwirkungen nahegelegt [12, 21, 26, 32, 46]. In der Zusammenschau der verfügbaren Daten war ein Talspiegelbereich ab ≥ 1 bis $2 \mu\text{g/ml}$ mit verbesserten Ansprechraten bei der Therapie invasiver Mykosen assoziiert, während Talspiegel ab $4,5$ bis $6 \mu\text{g/ml}$ mit einer erhöhten Rate an neurologischen Nebenwirkungen und Leberfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht wurden [7, 20, 21, 22, 32, 33, 41, 47]. Denning et al. [5] schätzten auf Basis prospektiver Daten von 122 Patienten mit invasiver Aspergillose die Schwelle der Plasmaspiegel, ab der mit einer reduzierten Erfolgswahrscheinlichkeit gerechnet werden muss, auf $<0,25 \mu\text{g/ml}$, während sie als Grenzwert für erhöhte Nebenwirkungsraten $6 \mu\text{g/ml}$

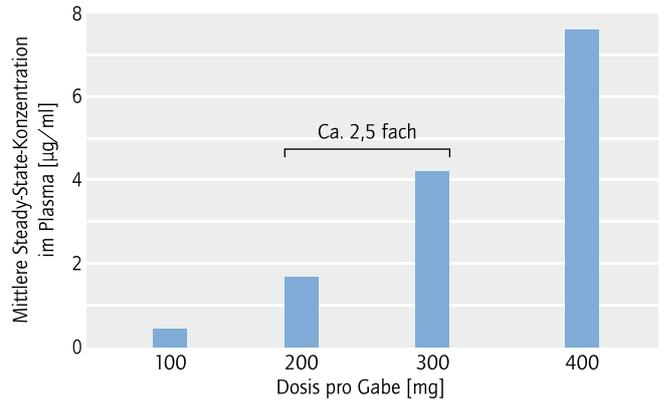


Abb. 2. Nichtlineare Korrelation von Plasmaspiegel und oraler Voriconazol-Dosierung; Pharmakokinetische Modellrechnung nach Daten von 236 Personen aus elf klinischen Studien [12]

angaben. Troke et al. [45] analysierten Plasmaspiegel von 825 Patienten aus neun klinischen Studien zu Voriconazol, in denen die Dosierung bei oraler Therapie generell 200 mg zweimal täglich betrug. Hier waren Plasmaspiegel $<0,5 \mu\text{g/ml}$ (10,5% der Patienten) mit einer reduzierten Erfolgsrate assoziiert. Allerdings wurden die Blutproben in den einbezogenen Studien zu verschiedenen Zeiten im Dosierungsintervall entnommen, sodass es sich bei den angegebenen Werten nicht um mittlere Talspiegel handelt. Plasmaspiegel über $5 \mu\text{g/ml}$ waren in dieser Analyse im Gegensatz zu den oben zitierten kleineren Studien nicht mit erhöhten Nebenwirkungsraten assoziiert.

Die Aussagekraft retrospektiver Analysen von Plasmaspiegeldaten aus der Routinetherapie und deren Zusammenhang mit dem Therapieerfolg sind bei Aspergillosen durch heterogenen Diagnosegrad (vermutet, möglich, wahrscheinlich, gesicherte invasive Aspergillose), unterschiedliche Grunderkrankungen und unter Umständen Einsatz mehrerer Antimykotika beeinträchtigt. Unter diesem Vorbehalt lässt sich aus den verfügbaren heterogenen Daten ein tentativer Zielbereich der Voriconazol-Talspiegel von ca. $1,5$ bis $5 \mu\text{g/ml}$ im Steady State abschätzen (Abb. 3).

Beeinflussung von Plasmaspiegeln und Therapieergebnissen mittels Dosisanpassungen

Da die gemessenen Talspiegel bei einem relevanten Teil der Patienten außerhalb dieses Bereichs liegen, stellt sich die Frage, ob eine Korrektur der Plasmaspiegel durch Dosisanpassungen zuverlässig möglich ist und ob dies zur Verbesserung der Therapieergebnisse führt. Hierzu liegen bisher nur wenige aussagefähige Studien vor. Pascual et al. [32] berichteten über eine Fallserie von sechs Patienten mit invasiven Mykosen (davon fünf invasive Aspergillosen) und therapierefraktärem Verlauf unter Therapie mit Voriconazol mit 200 mg zweimal täglich (bei fünf Patienten oral), bei denen es nach Dosiserhöhung auf 300 mg zum kompletten Ansprechen kam. Die Plasmaspiegel stiegen bei fünf Patienten von Werten unter $1 \mu\text{g/ml}$ auf über $2 \mu\text{g/ml}$ an. Bei einem Patienten stieg der Talspiegel von unter $0,2 \mu\text{g/ml}$ auf über $1 \mu\text{g/ml}$ an. Aufgrund von populationskinetischen Modellrechnungen schätzt die gleiche Arbeitsgruppe, dass

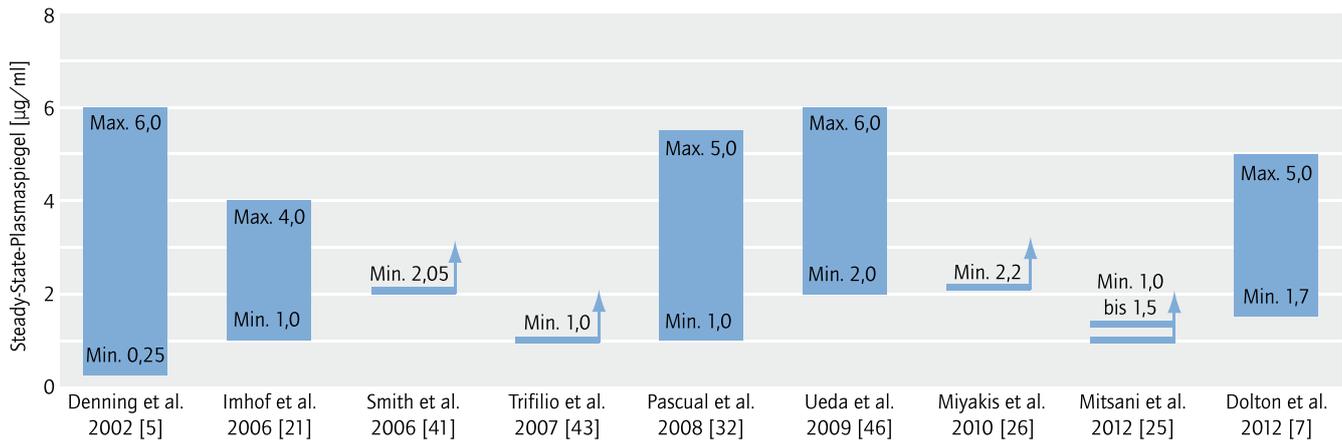


Abb. 3. Vorgeschlagene therapeutische Zielbereiche für Voriconazol-Plasmatalspiegel im Steady State [5, 7, 21, 25, 26, 32, 41, 43, 46]

bei Gabe oraler Dosen von bis zu 400 mg zweimal täglich (außerhalb des zugelassenen Dosisbereiches) die Wahrscheinlichkeit von Plasmaspiegeln im Bereich von mehr als 1,5 µg/ml bei 68 – 87% liegt [33].

Park et al. [31] untersuchten in der bisher einzigen prospektiven randomisierten Studie zu dieser Fragestellung die Auswirkungen von plasmaspiegelgesteuerten Dosisanpassungen bei Therapie mit Voriconazol bei 110 Patienten. In der Gruppe mit spiegelgesteuerter Therapie wurde die Dosierung bei Talspiegeln unter 1,0 µg/ml am vierten Therapietag um 100% erhöht und bei Talspiegeln über 5,5 µg/ml um 50% gesenkt. Das primäre Ziel der Studie war eine bessere Sicherheit bei der Anwendung von Voriconazol. Dies konnte mit der plasmaspiegelgesteuerten Therapie nicht erreicht werden. Die Autoren zeigten jedoch eine höhere Erfolgsrate von 81% in der Interventionsgruppe versus 57% in der Kontrollgruppe ohne Dosisanpassungen ($p=0,04$). Dieses Ergebnis ist mit Vorbehalt zu interpretieren, da neben Patienten mit dokumentierter/wahrscheinlicher invasiver Mykose auch Patienten mit möglicher Pilzinfektion und empirischem Einsatz von Voriconazol in die Studie einbezogen wurden. Eine weitere prospektive Studie zum Vergleich der Therapie mit versus ohne plasmaspiegelgesteuerten Dosisanpassungen wurde vorzeitig abgebrochen [28].

Plasmaspiegelmonitoring und Dosisanpassungen

Angesichts der hohen Variabilität der Plasmaspiegel und der zumindest möglichen Eingrenzung des Zielbereiches veröffentlichte eine Expertengruppe der European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Empfehlungen zur Durchführung eines Plasmaspiegelmonitorings unter Voriconazol mit Vorschlägen zu Dosisanpassungen, deren Evidenzbasis allerdings nicht näher spezifiziert ist. Dem vorgestellten Protokoll nach wird eine erste Talspiegelbestimmung nach 2 bis 5 Tagen durchgeführt und danach in der zweiten Therapiewoche wiederholt. Bei Veränderungen von Dosierung, Verabreichungsweg, interaktionsträchtigen Komedikationen oder Verschlechterungen des klinischen Zustands kann nach 3 bis 5 Tagen eine zusätzliche Talspiegelbestimmung erfolgen [23].

Die Bestimmung des Voriconazol-Talspiegels kann mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie(HPLC)-Technik oder massenspektroskopischen Methoden rasch und zuverlässig durchgeführt werden, wenn die Methodik im Labor vor Ort etabliert ist. Aus den Konzentrationen des Metaboliten Voriconazol-N-Oxid lassen sich auch Rückschlüsse auf die Therapieadhärenz ziehen [14]. Wegen der beobachteten intraindividuellen Spiegelschwankungen könnten Wiederholungen der Spiegelbestimmung bei längerer Therapie sinnvoll sein.

Finden sich Abweichungen vom Zielspiegelbereich, sind eine Reihe von potentiellen Einflussgrößen überprüfbar und unter Umständen beeinflussbar (Kasten). Hierzu zählen:

- Dosierungs- oder Einnahmefehler
- Mangelnde Therapieadhärenz
- Relative Unterdosierung beim Wechsel von intravenöser zu oraler Therapie
- Fehlende körperegewichtadaptierte Dosierung bei schwerer Adipositas
- Medikamenteninteraktionen (CYP450-Induktoren bzw. -Inhibitoren)
- Inadäquate gastrointestinale Funktion (bei oraler Therapie zu den Mahlzeiten)
- Vorliegen von CYP2C19-Polymorphismen

Bei oraler Gabe und Verdacht auf eine mangelnde gastrointestinale Resorptionsfähigkeit sollte eine intravenöse Therapie erwogen werden. Abgesehen von einer Erhöhung der oralen Dosierung von 200 mg auf 300 mg zweimal täglich sind zur Dosisanpassung bei Plasmaspiegeln außerhalb des Zielbereichs keine evidenzbasierten Vorgaben verfügbar. Die Bemessung einer eventuellen Dosisanpassung ist aufgrund der Nichtlinearität der Dosis-Expositions-Beziehung erschwert. Bei oraler Therapie könnten Dosisinkremente von 100 bis 200 mg, bei intravenöser Therapie von 1 bis 2 mg/kg geeignet sein [32, 33].

Anwendungsgebiete für ein Plasmaspiegelmonitoring

Bei Betrachtung der pharmakologischen und klinischen Rahmenbedingungen, insbesondere der Unsicherheiten und Evidenzlücken in Bezug auf den Zielbereich und den Nutzen von plasmaspiegelabhängigen Dosisanpassungen,

kommt die Bestimmung der Voriconazol-Plasmaspiegel in folgenden Situationen infrage:

- Klinische oder radiologische Hinweise für unzureichendes Ansprechen auf die Therapie; Verdacht auf eine Durchbruchmykose
- Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine erhöhte Wirkstoffexposition zurückzuführen sind (vor allem neurologische Symptome und ausgeprägte Leberwerterhöhungen; Tab. 2)
- Potenzielle Interaktionen mit Komedikationen
- Zweifel an der Therapieadhärenz des Patienten (Voriconazol-N-Oxid mitbestimmen)
- Patienten, bei denen ein CYP2C19-*17-Polymorphismus vorliegen könnte (5% der Europäer), der mit einer konstitutiv deutlich erhöhten Metabolisierungsrate auch bei intravenöser Gabe einhergeht
- Spezielle Populationen (kritisch kranke pädiatrische Patienten [2], Patienten mit zystischer Fibrose [13])
- Septische Zustände mit Verteilungsstörungen (ausgeprägte Hypoalbuminämie, Capillary Leak Syndrome)
- Grunderkrankung mit potentiell reduzierter gastrointestinaler Resorptionsfähigkeit (bei oraler Therapie)
- Pädiatrische Patienten

Tab. 2. Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen von Voriconazol und Plasmaspiegeln

Nebenwirkung*	Zusammenhang mit Voriconazol-Plasmaspiegel [34]
Visuelle Veränderungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Veränderte Farbwahrnehmung • Verschwommensehen • Photophobie 	Inzidenz erhöht ab 3 µg/ml
Neurologische Nebenwirkungen [21, 32, 49]	
<ul style="list-style-type: none"> • Halluzinationen • Enzephalopathie • Schlaflosigkeit • Konzentrationsstörungen • Unruhe • Angstgefühl • Periphere Neuropathie 	Inzidenz erhöht ab 5-6 µg/ml
Lebernebenwirkungen [32, 46]	
<ul style="list-style-type: none"> • Leberwerterhöhungen • Cholestatiche Hepatopathie 	

* In der Regel reversibel nach Absetzen der Therapie

Tab. 3. Maßnahmen zur Therapieoptimierung mit Voriconazol bei erwachsenen Patienten

Initialer Verabreichungsweg	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenös [47]
Dosierung an Tag 1	<ul style="list-style-type: none"> • Loading-Dosis 6 mg/kg alle 12 Stunden [10]
Dosierung ab Tag 2	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mg/kg alle 12 Stunden [10]
Komedikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Soweit möglich Vermeidung interagierender Medikamente (v.a. CYP450 Induktoren; Immunsuppressiva, Vinca-Alkaloide) [10] • Ggf. Dosisanpassung [10]
Umstellung auf orale Therapie	<p>Nur wenn klinisch vertretbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen erkennbar • Adäquate gastrointestinale Funktion • Keine Übelkeit/Diarrhö; keine intestinale Graft-versus-Host-Reaktion
Dosierung bei oraler Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • i. v.-äquivalente körperegewichtsadaptierte Dosierung [47] • Falls fixe Dosierung vorzugsweise 300 mg 2x/Tag (bei Körpergewicht > 50 kg)
Orale Einnahme	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahmeabstand 1 Stunde von den Mahlzeiten (2 Stunden bei Suspension) [10] • Therapieadhärenz sicherstellen
Bei Anzeichen von unzureichendem Ansprechen oder klinischer Progredienz	<p>Bei oraler Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieadhärenz und Einnahmemodus abklären • Gastrointestinale Funktion überprüfen • Orale Dosis ggf. auf 300 mg 2x/Tag erhöhen [10] <p>Generell</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komedikationen überprüfen (CYP450-Induktor?) [10] • Plasmaspiegelmessung ggf. mit Dosiserhöhung • Diagnose überprüfen (Bildgebung, Klinik, Biomarker, Mikrobiologie)
Bei Anzeichen von Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Komedikationen überprüfen (CYP450-Hemmer?) [10] • Plasmaspiegelmessung erwägen • Ggf. orale Dosis auf 200 mg 2x/Tag reduzieren [10]
Bei Plasmaspiegelbestimmung	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung im Steady State • Probenentnahme unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis (Talspiegel) • Standardisierte, evaluierte Methode • Kurzes Mitteilungsintervall sicherstellen • Wiederholte Messungen in kurzen Abständen • Nach Dosisanpassung frühe Spiegelkontrolle

CYP: Cytochrom P

Bei der Therapie invasiver Mykosen mit Voriconazol sind zur Optimierung der Wirkstoffexposition eine Reihe von Vorgaben und Randbedingungen zu beachten, und zwar unabhängig von Plasmaspiegelbestimmungen

Rationale Dosierung von Voriconazol: Die Therapie mit Voriconazol sollte intravenös mit erhöhter Aufsättigungsdosis (6 mg/kg zweimal täglich Tag 1; dann 4 mg/kg zweimal täglich) begonnen und für zehn Tage intravenös fortgesetzt werden, um eine maximale Bioverfügbarkeit in der kritischen Initialphase sicherzustellen (Tab. 4) [11]. Die Therapie kann danach auf eine orale Gabe umgestellt werden, sobald folgende Voraussetzungen gegeben sind: klinisches Ansprechen erkennbar, Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme, adäquate Funktion des Magen-Darm-Trakts, keine Übelkeit oder Diarrhö. Voriconazol-Tabletten müssen im Abstand von ≥ 1 Stunde, die Suspension ≥ 2 Stunden vor oder nach Mahlzeiten eingenommen werden [10, 37]. Da Voriconazol der Fachinformation folgend intravenös nach Körpergewicht und oral in absoluten Mengen dosiert wird, kann es je nach Körpergewicht bei Umstellung auf die orale Gabe zu einer Unterdosierung gegenüber der intravenösen Therapie kommen. Dies ist umso mehr zu beachten, als die Exposition von Voriconazol bei Dosisreduktion überproportional abfällt (Abb. 2) [10, 36].

Daher sollte bei Patienten über 50 kg Körpergewicht die orale Gabe von 300 mg zweimal täglich erwogen werden. Sie ist ab 40 kg Körpergewicht zugelassen. Zu bevorzugen ist allerdings die i. v.-äquivalente körpereigenschaftsadaptierte Dosierung [16], die mit Tabletten unterschiedlicher Wirkstärken approximiert [47] oder mit der oralen Suspension exakt realisiert werden kann. Diese Vorgehensweise ist jedoch nicht in klinischen Studien prospektiv untersucht [47]. Wesentlich bei oraler Therapie ist eine sehr hohe Therapieadhärenz des Patienten. Bei Patienten mit ausgeprägter Adipositas ($\text{BMI} \geq 34 \text{ kg/m}^2$) wurde empfohlen, das adjustierte ideale Körpergewicht als Bezugsgröße heranzuziehen, um supratherapeutische Plasmaspiegel zu vermeiden [4].

Für Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren wird nur für Tag 1 eine Dosierung von 9 mg/kg zweimal täglich (i. v.), danach 8 mg/kg zweimal täglich (i. v. oder oral) empfohlen [10]. Eine orale Initialtherapie ist nicht leitlinienkonform und nicht zugelassen. Bei Adoleszenten (ab 12 Jahren, $> 50 \text{ kg}$) gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie bei Erwachsenen. Allerdings können jüngere Jugendliche (12–14 Jahre) mit niedrigem Körpergewicht ($< 50 \text{ kg}$) Voriconazol rascher metabolisieren, sodass hier die für Kinder unter 12 Jahren empfohlenen Dosierungen gelten [8, 10].

Berücksichtigung von Interaktionen: Voriconazol wird über die hepatischen Stoffwechsellenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert und ist gleichzeitig ein Inhibitor dieser Enzyme. Dadurch ist prinzipiell mit vielfältigen Medikamenteninteraktionen zu rechnen, vor allem, wenn gleichzeitig mehrere Medikamente eingesetzt werden (Tab. 5) [10]. Hier empfiehlt es sich zu prüfen, inwieweit interaktionsträchtige Komedikationen durch Gabe von alternativen Arzneimitteln mit weniger Wechselwirkungspotential ersetzt werden können (z. B. Candesartan statt Amlodipin).

Vordringlich zu beachten sind Interaktionen mit Immunsuppressiva, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen (Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus). Bei Komedikation mit Vinca-Alkaloiden ist Vorsicht geboten, da deren Nebenwirkungen erhöht sein können. Bei Diabetikern, die Voriconazol erhalten, sollten Sulfonylharnstoffe wegen kardialer Risiken und möglicher Hypoglykämien vermieden werden. Generell ist die Gabe von starken CYP450-Induktoren und Inhibitoren möglichst zu vermeiden [10].

Wegen des Interaktionspotenzials müssen Patienten, die Voriconazol oral einnehmen, Veränderungen der Begleitmedikation (auch alternative und pflanzliche) vorher mit dem behandelnden Arzt abstimmen. Unter anderem dürfen unter Voriconazol keine Johanniskrautpräparate (CYP3A4-Induktion) eingenommen werden [6, 10]. Auch bestimmte Zitrusfrüchte (Grapefruit, Pomeranzen, Pomeles) und deren Säfte sind wegen CYP450-hemmender Effekte [42] zu meiden.

Beachtung der Organfunktion: Voriconazol wird in der Leber ausgiebig zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die vorwiegend renal eliminiert werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) ist die angegebene Anfangsdosis von Voriconazol zu verwenden, die Erhaltungsdosis jedoch zu halbieren. Voriconazol wurde bei Patienten mit schwerer chronischer Leberzirrhose (Child-Pugh C) nicht untersucht. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Sicherheit von Voriconazol bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten (Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST], Alkalische Phosphatase [AP], Bilirubin) auf das > 5 -fache des oberen Normwerts vor [10].

Im Rahmen verschiedener Dialyseverfahren wird die Pharmakokinetik von Voriconazol nur unwesentlich verändert. Liegt eine renale Dysfunktion ohne begleitende Dialyse vor (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] $< 50 \text{ ml/min}$), ist bei intravenöser Gabe mit einer potenziellen Anreicherung des Cyclohexin-haltigen Hilfsstoffs Sulfobutylether-Cyclohexin (SBCECD) zu rechnen, wobei eine humantoxikologische Bedeutung allerdings fraglich ist. Dennoch sollte in solchen Fällen eine Nutzen-Risiko-Abwägung zum Einsatz von Voriconazol i. v. erfolgen.

Bewertung des klinischen Benefits einer spiegelgesteuerten Therapie

Eine generelle Verpflichtung für ein Plasmaspiegelmonitoring als Standardmaßnahme zur Therapiesteuerung von Voriconazol lässt sich aus den bisher vorliegenden Daten nicht ableiten. Die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden ohne plasmaspiegelgesteuerte Dosierung erzielt. Ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist in der Fachinformation von Voriconazol weder empfohlen noch beschrieben [10]. Wie oben erwähnt sind keine eindeutigen Grenzwerte für Voriconazol definiert. Eine Korrelation bestimmter Expositionsbereiche mit Effektivität und Toxizität (z. B. Leberwerterhöhungen) ist nicht überzeugend nachgewiesen. Es existieren keine evidenzbasierten Vorgaben zu Zeitpunkt und Häufigkeit der Plasmaspiegelbestimmung.

Wesentlich ist auch, dass bisher nicht ausreichend definiert wurde, welche Dosisanpassungen bei welchen Plasmaspiegeln tatsächlich zielführend sind. Intraindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel können die Spiegel-einstellung mittels Dosisvariation erschweren.

Für die sinnvolle Durchführung einer plasmaspiegelgesteuerten Therapie in der Praxis sind die kurzfristige Verfügbarkeit der Spiegelbestimmung und ein möglichst kurzes Intervall bis zur Mitteilung der Ergebnisse kritische Faktoren, die über den klinischen Nutzen entscheiden.

Bei der Interpretation der Plasmaspiegeldaten ist zu bedenken, dass weniger die Wirkstoffexposition im Blutstrom als vielmehr die Substanzspiegel im infizierten Gewebe für die Therapiewirkung bei invasiven Aspergillosen ausschlaggebend sind. Voriconazol penetriert effektiv in verschiedene Gewebe. In Lungengewebe, Alveolarfilm und Gehirn – den

Tab. 4. Dosierung von Voriconazol [10]

Erwachsene (ab 40 kg) und Jugendliche ab 12 Jahren (ab 50 kg)	Dosierung (Gabe jeweils alle 12 Stunden)		
	Intravenös	Oral*	
		Ab 40 kg KG	Unter 40 kg KG
Tag 1	6 mg/kg	400 mg**	200 mg**
Erhaltungstherapie	4 mg/kg	200–300 mg***	100–150 mg***
Expertenempfehlung		* Optimal: i.v.-äquivalente körperrgewichtsadaptierte Dosierung ** Orale Therapiebeginn nicht empfohlen *** Präferentiell höhere Dosierung, v.a. wenn niedrigere Dosierung zur Unterschreitung der empfohlenen intravenösen Dosierung führt	
Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren und Jugendliche (12 bis 14 Jahre) mit niedrigem Körpergewicht (< 50 kg)	Dosierung (Gabe jeweils alle 12 Stunden)		
	i. v.	Oral	
Tag 1	9 mg/kg	Nicht empfohlen	
Erhaltungstherapie	8 mg/kg	9 mg/kg (max. 350 mg)	

i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht

Tab. 5. Arzneimittelinteraktionen von Voriconazol (Fortsetzung auf nächster Seite)

Arzneimittelgruppe	Interaktionen und deren Effekte	Maßnahmen
Analgetika Antiphlogistika	Methadon, Fentanyl oder Oxycodon (CYP3A-Substrate) werden unter VCZ-Komedikation langsamer abgebaut (Cave: QT-Zeit unter Methadon!) NSAR wie Diclofenac, Ibuprofen, Etoricoxib (CYP2C9-Substrate) werden wahrscheinlich ebenfalls langsamer eliminiert Ergotalkaloide werden unter VCZ kritisch erhöht	Dosisreduktion der genannten Opioide und NSAR-Dosismodifikation bei Bedarf Hydromorphon oder Morphin sind nicht interaktionsanfällig Ergotalkaloide sind als Komedikation generell kontraindiziert
Antibiotika	Makrolidantibiotika (v.a. Clarithromycin, auch Roxithromycin, Erythromycin), CYP3A-Inhibitoren (VCZ ↑)	VCZ-Verträglichkeit monitoren Alternativen: Penicilline, Cephalosporine, Flurochinolone, Tetracycline, Azithromycin
Antidiabetika	Einige Sulfonylharnstoffe (z. B. Glimepirid) und Glinide (z. B. Nateglinid, Repaglinid) werden unter VCZ verlangsamt abgebaut (Hypoglykämie-Risiko ↑)	Engmaschigere Blutzucker-Kontrollen Alternativen: Sitagliptin, Metformin
Antiepileptika	Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramaten sind CYP450-Induktoren (VCZ ↓ ↓)	Alternativen: Levetiracetam, Pregabalin
H1-Antihistaminika	Substanzen der 1. Generation (z. B. Loratadin, Astemizol) unterliegen einem hohen First-Pass-Effekt mit hohem Interaktionspotential	Alternativen: Substanzen der 2. Generation (z. B. Cetirizin, Levocetirizin, Fexofenadin)
Antihormonelle Therapien (Onkologie)	Enzalutamid ist ein sehr starker CYP-Induktor (VCZ ↓ ↓)	Alternative: Abirateron
Antihypertensiva	Exposition von Calciumantagonisten mit hohem First-Pass-Effekt (Lercanidipin oder Felodipin), unter VCZ stark erhöht	Betablocker, ACE-Hemmer, Candesartan
Antikoagulantien	Warfarin, Phenprocoumon, Apixaban, Rivaroxaban werden unter VCZ langsamer abgebaut (INR ↑)	Unter oralen Antikoagulantien engmaschigere INR-Kontrolle Apixaban, Rivaroxaban vermeiden Alternative: Edoxaban (evtl. Anti-Xa-Monitoring), ggf. niedermolekulare Heparine s. c.
Glucocorticoide	Prednisolon u. a. Glucocorticoide können unter VCZ langsamer verstoffwechselt werden Budesonid unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt (unter VCZ systemische Begleiteffekte, z. B. Cushing-Syndrom, möglich) CYP3A-Induktion unter lang anhaltender, hoch dosierter Glucocorticoid-Gabe (VCZ ↓)	Dosismodifikation des Glucocorticoids in Erwägung ziehen
HIV-Therapeutika	Ritonavir ist ein potenter CYP3A-Inhibitor (VCZ ↑), Efavirenz und Nevirapin (NNRTI) induzieren das CYP450 (VCZ ↓) VCZ kann sehr wahrscheinlich den Abbau der NNRTI verlangsamen	Ritonavir kontraindiziert Unter Proteaseinhibitoren VCZ-Monitoring Unter NNRTI VCZ-Dosierung evtl. erhöhen (z. B. 2 × 400 mg/Tag) und NNRTI-Dosierung anpassen Alternative: NRTI (z. B. Lamivudin)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimittelgruppe	Interaktionen und deren Effekte	Maßnahmen
Hypnotika	Cyclopyrrolone (z. B. Zopiclon) und einige Benzodiazepine (v.a. Midazolam) sind CYP3A-Substrate und werden unter VCZ langsamer abgebaut	Dosismodifikation des Hypnotikums erwägen
Immunsuppressiva	Everolimus und Sirolimus unterliegen einem hohen First-Pass-Effekt so dass ihre Bioverfügbarkeit unter VCZ erheblich gesteigert wird Ciclosporin und Tacrolimus sind ebenfalls stark interaktionsträchtig	Dosisreduktion von Ciclosporin und Tacrolimus mit engmaschigem Plasmaspiegelmonitoring Alternative: falls geeignet Mycophenolatmofetil
Lipidsenker	Exposition von Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin unter VCZ stark erhöht (Myopathie-Risiko ↑ ↑)	Dosisreduktion von Atorvastatin Alternativ Pravastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin (LDL-Messung !) Bei Unverträglichkeit: PCSK9-Inhibitoren
Retinoide	VCZ hemmt den Abbau von Tretinoin und erhöhte dessen Plasmaspiegel	Engmaschige Monitoring von Laborparametern (z. B. Calcium)
Rifamycine	Rifampicin und Rifabutin zählen zu den potentesten CYP450-Induktoren (VCZ ↓ ↓)	Alternativen: Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin (wenn mikrobiologisch adäquat)
Tyrosinkinase-Inhibitoren	TKI werden zumeist über CYP3A metabolisiert so dass unter VCZ die Exposition ansteigt	TKI-Verträglichkeit engmaschig überwachen Wenn Komedikation unvermeidlich ggf. TKI-Dosisreduktion
Protonenpumpenhemmer	Esomeprazol, Lansoprazol sind CYP2C9-Inhibitoren (VCZ ↑)	Pantoprazol ist kein CYP2C19-Inhibitor PPI-Indikation regelmäßig kritisch prüfen
Zytostatika	Vinca-Alkaloide, Taxane (z. B. Docetaxel), Eribulin, Trabectedin, Irinotecan, Ifosfamid oder Etoposid sind CYP3A-Substrate mit geringer therapeutischer Breite	Wenn Komedikation unvermeidlich, Dosisreduktion des Zytostatikums

↑ : Erhöhung des Plasmaspiegels; ↓ : Senkung des Plasmaspiegels; ACE: Angiotensinkonversionsenzym; CYP: Cytochrom P; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INR: International Normalized Ratio; LDL: Low Density Lipoprotein; NNRTI: Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; PPI: Protonenpumpenhemmer; s. c.: subkutan; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; VCZ: Voriconazol

Komedikation mit manchen Substanzen kontraindiziert, nähere Angaben siehe Fachinformation [10]

primären Zielgeweben bei invasiven Aspergillosen – und auch in anderen Geweben reichert sich Voriconazol gegenüber dem Plasma an [3, 9].

Zusammenfassung

Voriconazol ist nach Studienlage und aktuellen Leitlinien aufgrund seiner Effektivität das Therapeutikum der Wahl bei invasiven Aspergillosen. Zur Sicherung bestmöglicher Therapieerfolgschancen sollten vor dem Hintergrund der Variabilität der Wirkstoffspiegel folgende Maßnahmen zur Optimierung der Exposition getroffen werden (Tab. 3):

- Therapiebeginn intravenös mit erhöhter Anfangsdosis
- Umstellung auf orale Gabe erst, wenn gastrointestinale Resorption gesichert und Voraussetzungen für hohe Therapietreue des Patienten gegeben
- Optimierung der Wirkstoffexposition insbesondere bei oraler Therapie, nach Möglichkeit mittels i. v.-äquivalenter Dosierung (z. B. 2 × 300 mg pro Tag; Abb. 2)
- Therapieadhärenz und korrekte Einnahmemodalitäten bei oraler Therapie sicherstellen
- Beachtung interagierender Komedikationen; CYP450-Induktoren/Inhibitoren vermeiden; Alternativen mit gleichartiger Wirkung einsetzen (z. B. Levetiracetam anstelle von Phenytoin (Kasten, Tab. 5).
- Bei Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit, Durchbruchinfektion oder Toxizität: oben genannte Bedingungen überprüfen und Messung des Plasmatalspiegels erwägen und nach Dosisanpassung wiederholen

Diese Aspekte des Therapiemanagements gelten für alle Patienten unabhängig von Grunderkrankung und Begleitumständen.

Interessenskonflikterklärung

MK gibt an, Vortragshonorare sowie Honorare für Beratertätigkeit von Pfizer erhalten zu haben.

HPL gibt an, Vortragshonorare sowie Honorare für Beratertätigkeit von Astellas, Basilea, Gilead, MSD und Pfizer erhalten zu haben.

Voriconazole: therapeutic management and plasma level optimization in the treatment of invasive aspergillosis

According to current guidelines, the azole antifungal voriconazole (Vfend®) is the drug of choice for treating invasive aspergillosis. Use of voriconazole is associated with pronounced interindividual and intraindividual variability of plasma levels. A correlation of voriconazole exposure and efficacy of treatment appears likely from clinical investigations. Plasma-level guided dose adjustments may support treatment optimization albeit their clinical usefulness has not been convincingly demonstrated in a prospective manner, and the target range of plasma levels and dose adjustments used for the correction of drug exposure remain poorly defined. Therefore, the determination of voriconazole plasma levels is not a standard measure to date. It may still be considered in the following situations: insufficient treatment effect, suspected breakthrough mycosis, side effects (mostly hepatic or neurological), potential drug-drug interactions, critical illness in pediatric patients, and septic conditions with disturbances of fluid distribution. Keywords: aspergillosis, voriconazole, plasma level, therapeutic drug monitoring, treatment optimization

Literatur

1. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2010; 50:1559–67.
2. Brüggemann RJ, van der Linden JW, Verweij PE, Burger DM, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jun;30:533–4.

3. Capitano B, Potoski BA, Husain S, Zhang S, et al. Intrapulmonary penetration of voriconazole in patients receiving an oral prophylactic regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1878–80.
4. Davies-Vorbrodt S, Ito JI, Tegtmeyer BR, Dadwal SS, et al. Voriconazole serum concentrations in obese and overweight immunocompromised patients: a retrospective review. *Pharmacotherapy* 2013;33:22–30.
5. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563–71.
6. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des* 2008;14:1723–42.
7. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4793–9.
8. Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, Murphey DK, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5780–9.
9. European Medicines Agency. Zulassungsdossier Voriconazol. 2001.
10. Fachinformation Vfend® (Voriconazol); Pfizer Pharma GmbH; Dezember 2015.
11. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Briefing Document for Voriconazole. FDA 2001.
12. Food and Drug Administration (USA) Briefing Document Voriconazole 2002; Fig. 6.2.
13. Han K, Capitano B, Bies R, Potoski BA, et al. Bioavailability and population pharmacokinetics of voriconazole in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4424–31.
14. Hassan A, Burhenne J, Riedel KD, Weiss J, et al. Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2011;33:86–93.
15. Heinz W. Spiegelbestimmung – Therapieoptimierung bei Pilzinfektionen. *Der Bayerische Internist* 2011;6:35–8.
16. Herbrecht R, Flückinger U, Gachot B, Ribaud P, et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. *Eur J Oncol* 2007; Suppl 5:49.
17. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408–15.
18. Herbrecht R, Flückinger U, Gachot B, Ribaud P, et al. Antifungal therapy in Leukemia patients: 2009 update of the ECIL 1 and ECIL 2 guidelines <http://www.ichs.org/Resources/Documents/ECIL%203%20Antifungal%20therapy%20Update%202009.pdf>.
19. Herbrecht R. Annual Meeting of the European Society for Bone Marrow Transplantation 2009; Symposium „Optimizing Treatment for Invasive Fungal Infection in the Haematology Setting“.
20. Hulin A, Dailly E, Le Guellec C. [Level of Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole.]. *Therapie* 2011;66:109–14.
21. Imhof A, Schaefer DJ, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;136:739–42.
22. Kim SH, Yim DS, Choi SM, Kwon JC, et al. Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients. *Int J Infect Dis* 2011;15:e753–8.
23. Lewis R, Brüggemann R, Padoin C, Maertens J, et al. ECIL 6. Triazole antifungal therapeutic monitoring; Dezember 2015. <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2015/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>.
24. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1882–89.
25. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2371–7.
26. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:927–33.
27. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society of hematology and oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014;93:13–32.
28. Neofytos D, Ostrand D, Shoham S, Laverdiere M, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: results of a prematurely discontinued randomized multicenter trial. *Transpl Infect Dis* 2015;17:831–7.
29. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176–84.

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp ist seit 1998 Chefapotheker des Universitätsklinikums Tübingen. Zu seinen fachlichen Schwerpunkten gehören die klinische Mykologie, Onkologie und Hämostaseologie sowie sich daraus ableitende pharmakökonomische Herausforderungen.



30. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;95:644–50.
31. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55:1080–7.
32. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201–11.
33. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012;55:381–90.
34. Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:125–37.
35. Perkhofers S, Lass-Flörl C, Hell M, Russ G, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:531–6.
36. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2546–53.
37. Purkins L, Wood N, Kleinerma D, Greenhalgh K, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56 Suppl 1:17–23.
38. Ramos ER, Jiang Y, Hachem R, Kassis C, et al. Outcome analysis of invasive aspergillosis in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: the role of novel antimold azoles. *Oncologist* 2011;16:1049–60.
39. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Groll A, Lass-Flörl C, et al. Current issues in the clinical management of invasive aspergillosis – the AGIHO, DMykG, ÖGMM and PEG web-based survey and expert consensus conference 2009. *Mycoses* 2011;54:e557–68.
40. Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. *Infection*. 2011 Jun;39(3):201–10.
41. Smith J, Saffar N, Knasinski V, Simmons W, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1570–2.
42. Sugar AM, Liu XP. Effect of grapefruit juice on serum voriconazole concentrations in the mouse. *Med Mycol* 2000;38:209–12.
43. Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007;109:1532–5.
44. Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, et al. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1793–6.
45. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4782–8.
46. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with haematological disorders. *Int J Hematol* 2009;89:592–9.
47. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
48. Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer* 2008;112:2309–12.
49. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:e7–e10.

Voriconazol bei invasiven Aspergillosen

Fragen zum Thema

1. Was ist falsch? Invasive Aspergillose: Ein hohes Erkrankungsrisiko besteht für ...

- A neutropenische Patienten mit maligner hämatologischer Erkrankung
- B COPD-Patienten
- C Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
- D Patienten nach Blutstammzelltransfusion

2. Welche Aussage ist nicht korrekt? Voriconazol ...

- A zeigte sich in der SEIFEM-Registerstudie bezüglich der Überlebensrate bei Erstlinientherapie anderen Antimykotika überlegen
- B ist gekennzeichnet durch eine lineare Pharmakokinetik
- C zeigt eine ausgeprägte inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmawirkstoffexposition
- D zeigte in Fallserien einen Zusammenhang zwischen Plasmatalespiegeln und Ansprechwahrscheinlichkeit

3. Einer Expertengruppe der europäischen Konferenz über Infektionen bei Leukämie (ECIL) zufolge ...

- A muss eine Talspiegelbestimmung nur nach Änderung der Komedikation erfolgen
- B sollte die Talspiegelbestimmung alle 2 Tage wiederholt werden
- C wird eine erste Talspiegelbestimmung nach 2 bis 5 Tagen durchgeführt
- D sollte bei Änderung des Verabreichungsweges nach frühestens 1 Woche eine erneute Talspiegelbestimmung erfolgen

4. Was ist falsch? Finden sich Abweichungen vom Zielspiegelbereich, ...

- A kann mangelnde Compliance zugrunde liegen
- B erfolgte bei schwerer Adipositas möglicherweise keine körperrgewichtadaptierte Dosierung
- C können CYP450-Induktoren oder -Inhibitoren die Ursache sein
- D liegt meist eine Niereninsuffizienz vor

5. Welche Aussage ist nicht korrekt? Bei Anzeichen von unzureichendem Ansprechen ...

- A ist die gastrointestinale Funktion zu überprüfen
- B sollte bei oraler Gabe die Dosis auf dreimal täglich 300 mg werden
- C liegt evtl. eine relative Unterdosierung beim Wechsel von i. v. zu p. o. Therapie mit Voriconazol vor
- D bietet sich eine Plasmaspiegelmessung, unter Umständen mit Dosiserhöhung, an

6. Was ist falsch?

- A Aus Studien lässt sich ein Plasmaspiegelmonitoring als Standardmaßnahme zur Therapiesteuerung nicht ableiten
- B Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden ohne plasmaspiegelgesteuerte Dosierung erzielt

- C In den Fachinformationen wird ein therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen
- D Es sind keine eindeutigen Grenzwerte für Voriconazol definiert

7. Ab einem Voriconazol-Plasmatalespiegel von 5 bis 6 µg/ml ist die Inzidenz folgender Nebenwirkungen erhöht:

- A Angstgefühl, periphere Neuropathie, Enzephalopathie
- B Halluzinationen, Erhöhung der Leberwerte, Hörverlust
- C Schlaflosigkeit, Unruhe, Xerostomie
- D Cholestatische Hepatopathie, Gewichtszunahme, Konzentrationsstörungen

8. Maßnahmen zur Therapieoptimierung. Was ist falsch?

- A Interagierende Medikamente vermeiden, soweit möglich
- B Bis zu zwei Stunden vor und nach den Mahlzeiten Abstand bei oraler Einnahme von Tabletten einhalten
- C Bei Anzeichen von Toxizität Plasmaspiegelmessung erwägen
- D Ab Tag 2 Dosierung reduzieren: 4 mg/kg alle 12 Stunden

9. Zahlreiche Arzneimittel interagieren mit Voriconazol. Welche Aussage stimmt nicht?

- A Cyclopyrrolone und einige Benzodiazepine werden als CYP3A-Substrate langsamer unter Voriconazol abgebaut
- B Unter oralen Antikoagulanzen empfiehlt sich eine engmaschigere INR-Kontrolle
- C Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir und Voriconazol sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden
- D Eine Alternative für Enzalutamid ist Abirateron

10. Welche Aussage ist richtig?

- A Therapiebeginn intravenös mit reduzierter Anfangsdosis
- B Die Wirkstoffexposition lässt sich bei oraler Therapie mittels i. v.-äquivalenter Dosierung optimieren (z. B. 2 × 300 mg/Tag)
- C Bei oraler Therapie müssen keine Plasmatalespiegelbestimmungen erfolgen
- D CYP450-Induktoren spielen als Interaktionspartner eine untergeordnete Rolle

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 4/2016

1B, 2D, 3C, 4A, 5D, 6B, 7A, 8C, 9C, 10C



Lernen + Punkten mit der AMT

Voriconazol bei invasiven Aspergillosen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juni 2016 bis
15. Juli 2016)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juli 2016** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ceftolozan – Tazobactam

Neue Option bei multiresistenten gramnegativen Erregern

Christian Eckmann, Peine, Kora Huber, Ober-Ramstadt, und Béatrice Grabein, München

Der steigende Anteil resistenter Bakterien als ursächliche Erreger nosokomialer Infektionen stellt die Infektionstherapie vor immer größere Herausforderungen. Etwa 3 bis 12 % der hospitalisierten Patienten entwickeln während ihres Krankenhausaufenthalts eine nosokomiale Infektion (hospital acquired infection, HAI), wie aus aktuellen Veröffentlichungen der WHO (world health organization) hervorgeht. Das Risiko ist bei Intensivpatienten besonders groß und geht mit einer erhöhten Letalität einher (25 % vs. 11 %; $p < 0,001$). Auch die Klinikletalität insgesamt liegt bei Patienten, die an nosokomialen Infektionen erkranken, doppelt so hoch (33 % vs. 15 %; $p < 0,001$) [28]. Besondere Probleme bereitet der steigende Anteil multiresistenter gramnegativer Bakterien, insbesondere ESBL-bildender Enterobacteriaceae und multiresistenter *Pseudomonas aeruginosa*. Mit Ceftolozan-Tazobactam steht ein neues Cephalosporin-Antibiotikum in fixer Kombination mit dem seit Jahren bewährten Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam zur Verfügung, das auch bei Infektionen mit den oben genannten multiresistenten Erregern hohe klinische Therapieerfolgsraten erzielte.

Arzneimitteltherapie 2016;34:203–12.

Hintergrund

Während bei multiresistenten grampositiven Erregern (MRSA) in einigen europäischen Ländern ein rückläufiger Trend in der Prävalenz zu beobachten ist, nimmt die Resistenzrate bei gramnegativen Erregern weltweit immer weiter zu, sodass Infektionen durch diese Erreger die größten Herausforderungen bei der Antibiotikatherapie darstellen. Nach aktuellen Auswertungen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) liegt der Anteil nosokomialer Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) in Deutschland mittlerweile dreifach höher als der Anteil nosokomialer MRSA-Infektionen [15, 17, 18]. Besondere Therapieprobleme bereiten mit steigender Tendenz multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* sowie multiresistente *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli*, deren Resistenz gegen Beta-Lactame in erster Linie durch Extended-Spectrum Beta-Lactamasen (ESBL) bedingt ist. ESBL-bildende Enterobacteriaceae gehören heute in vielen europäischen Ländern zum klinischen Alltag, wie die in **Abbildung 1** dargestellten EARS-Net-Daten des European Centers of Disease Control (ECDC) zeigen [13, 31]. Die Zahl der zuverlässig wirksamen Therapieoptionen wird reduziert und das Risiko für eine nicht adäquate empirische Initialtherapie steigt. Neue Antibiotika mit guter Wirksamkeit gegen multiresistente gramnegative Erreger werden als „Medical Need“ bewertet, um in Verbindung mit weiteren notwendigen Maßnahmen, die im Rahmen der Antibiotic-Stewardship-Programme definiert werden, auch in Zukunft eine effiziente Antibiotikatherapie zu gewährleisten [18].

Multiresistente gramnegative Erreger: 3MRGN und 4MRGN

Nach Definition der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention werden multiresistente gramnegative Erreger in Deutschland nach 3MRGN und 4MRGN differenziert, basierend auf unterschiedlichen Resistenztypen, die in **Tabelle 1** näher erläutert werden [18]. Die Ausbreitung ESBL-bildender Enterobacteriaceae (3MRGN) hat zu einem vermehrten Einsatz an Carbapenemen geführt. Die Folge ist eine Zunahme Carbapenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* sowie Carbapenemase-bildender Enterobacteriaceae, die auch Carbapenem-Antibiotika inaktivieren können („4MRGN“, s. **Tab. 1**) [18]. Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae (CRE) gelten als besonders gefährliche Erreger, da nur noch sehr wenige Antibiotika wirksam sind. In Italien und Griechenland werden CRE vermehrt nachgewiesen, unter anderem auch deshalb, weil in diesen Ländern Carbapeneme in den vergangenen Jahren aufgrund der hohen ESBL-Raten sehr häufig eingesetzt wurden [1]. In Deutschland ist die Prävalenz an Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae bisher sehr niedrig und beschränkt

Prof. Dr. med. Christian Eckmann, Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine, Virchowstraße 8h, 31226 Peine, E-Mail: christian.eckmann@klinikum-peine.de

Dr. Kora Huber, Consultant Infektiologie, St.-André-Straße 5, 64372 Ober-Ramstadt
Dr. med. Béatrice Grabein, Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Marchioninstraße 17, 81377 München

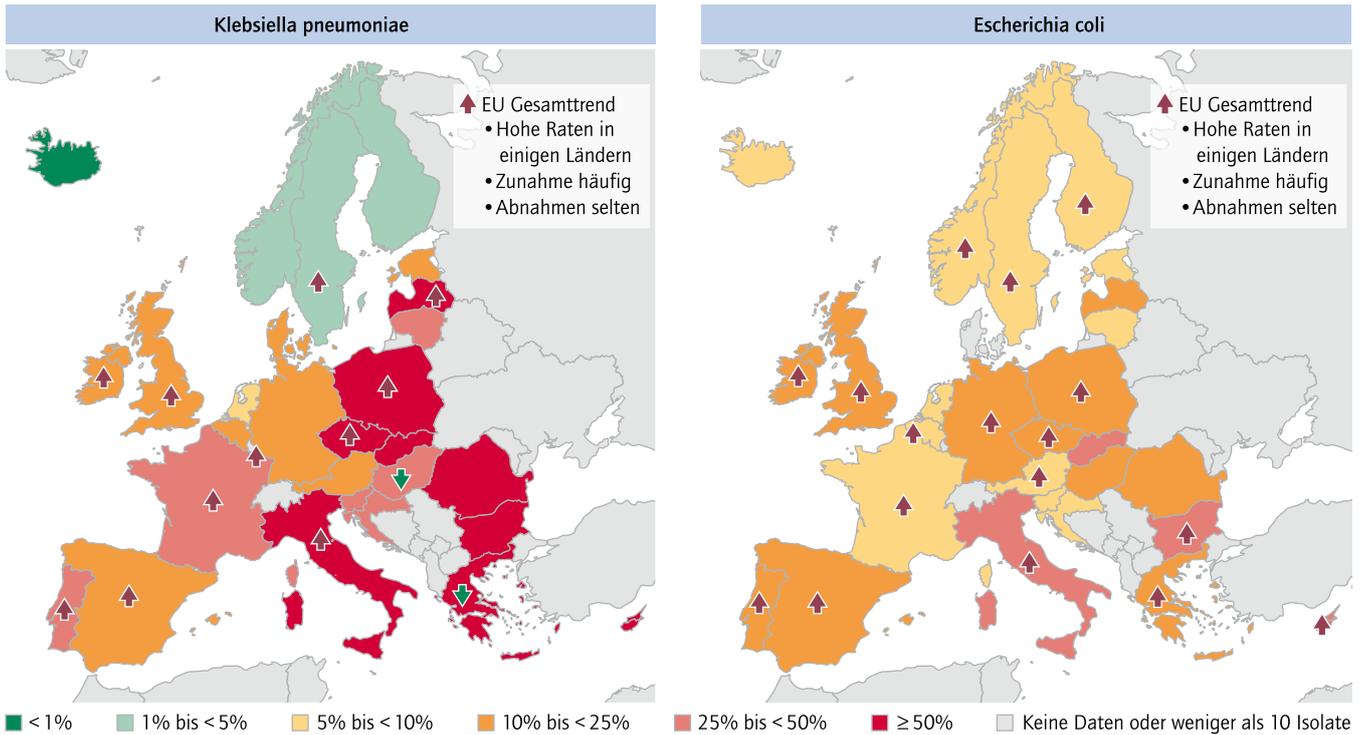


Abb. 1. Anteil und Trends ESBL-bildender Enterobacteriaceae in Europa. Ergebnisse der European-Antimicrobial-Resistance-Surveillance (EARS*-Net) 2013 [13]

Tab 1. Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) in Deutschland: 3MRGN (Resistenz gegenüber 3 Antibiotikaklassen) und 4MRGN (Resistenz gegenüber 4 Antibiotikaklassen) [18]

Antibiotikaklasse	Antibiotikum	Enterobacteriaceae		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MR	4MR	3MR	3MR	4MR	3MR
Ureidopenicilline	Piperacillin	RI	RI	Nur eine Klasse S	RI	RI	RI
Drittgenerations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	RI	RI		RI	RI	RI
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	RI		RI	S	RI
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	RI	RI	RI	RI	RI	

3MR: 3-fache Resistenz, 4MR: 4-fache Resistenz, RI: resistent oder intermediär, S: sensibel

sich auf Fälle, bei denen die Infektion im Ausland stattfand, und einzelne Ausbrüche in wenigen Kliniken. Die häufigsten Carbapenem-Resistenzen findet man in Deutschland bei *Pseudomonas aeruginosa* [15, 16].

Umsetzung von Antibiotic-Stewardship-Maßnahmen

Seit mehreren Jahren werden Programme im Rahmen des „Antibiotic-Stewardships“ (ABS) festgeschrieben und in Kliniken in unterschiedlichem Umfang umgesetzt. Ziel ist es, durch die Etablierung von ABS im Krankenhaus die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bezüglich Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität für den Patienten sowie von Resistenzentwicklung und Kosten zu erreichen [5]. Eine im Antibiotic-Stewardship-Programm geforderte Maßnahme besteht in der ausgewogenen Anwendung unterschiedlicher Antibiotikaklassen. Ein zu häufiger, einseitiger

Einsatz einer bestimmten Antibiotikaklasse fördert die Selektion und Verbreitung multiresistenter gramnegativer Bakterien:

- Zu häufiger Fluorchinolon-Einsatz: Resistenzanstieg bei *Escherichia coli*, Anstieg ESBL-bildender Enterobacteriaceae, multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*.
- Zu häufiger Cephalosporin-Einsatz (ohne geeigneten Beta-Lactamase-Inhibitor) fördert die Ausbreitung von ESBL.
- Zu häufiger Carbapenem-Einsatz: Anstieg Carbapenem-resistenter *Acinetobacter* und *Pseudomonaden* sowie Selektion und Verbreitung Carbapenemase-bildender Enterobacteriaceae. Durch Anwendung sogenannter „Carbapenem-sparender Regime“ soll der Carbapenem-Verbrauch reduziert werden, um diese wichtigen Antibiotika auch in Zukunft als wirksame Therapieoptionen bei schweren Infektionen zur Verfügung zu haben [1, 14, 19, 22, 30, 31].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ceftolozan-Tazobactam: eine neue Cephalosporin-Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination

Ceftolozan-Tazobactam kombiniert ein neues Cephalosporin-Antibiotikum mit dem seit vielen Jahren bewährten Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam. Es ist in Europa und den USA für die Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen und komplizierter Harnwegsinfektionen zugelassen (**Kasten 1**). Eine Phase-III-Zulassungsstudie bei nosokomialen Pneumonien, einschließlich Beatmungspneumonien, befindet sich in der Durchführung. Wie alle Beta-Lactam-Antibiotika wirkt Ceftolozan-Tazobactam durch Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-Bindeteine (PBP) bakterizid, wodurch die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt wird, da eine Quervernetzung der Peptidoglycan-Seitenketten unterbleibt, die Bakterienzelle dadurch ihre Festigkeit verliert, und es zur Zell-Lyse kommt [34]. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen eine lineare Pharmakokinetik, eine gute Penetration in die Lunge sowie eine rasche Verteilung im Gewebe. Ceftolozan-Tazobactam wird hauptsächlich in unveränderter Form durch renale Elimination ausgeschieden und verfügt über eine geringe Proteinbindung sowie ein nur minimales Potenzial für CYP450-Arzneimittelinteraktion [33, 34].

Kasten 1: Intraabdominelle und Harnwegsinfektionen

Die Substanz hat eine hohe Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, welche auch Stämme umfasst, die gegenüber anderen *Pseudomonas*-wirksamen Substanzen resistent geworden sind. Hinsichtlich der Wirksamkeit bei Infektionen mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae war Ceftolozan-Tazobactam dem Vergleichsantibiotikums aus der Carbapenem-Gruppe (Meropenem) nicht unterlegen [1, 25].

Neue chemische Cephalosporin-Struktur

Aufgrund der chemischen Cephalosporin-Struktur (**Abb. 2**, **Kasten 2**) verfügt die Kombination aus Ceftolozan und Tazobactam über die folgenden Eigenschaften:

- Stabilität gegenüber häufigen *Pseudomonas-aeruginosa*-Resistenzmechanismen, einschließlich Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomalen AmpC-Beta-Lactamasen und Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB) (**Tab. 2**) [3, 34].
- Ceftolozan gelangt unabhängig vom OprD-Tunnel-Protein in der äußeren Membran in die Bakterienzelle und wirkt daher auch bei *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen mit Porin-Verlust oder -Mutation.
- Die Affinität für *Pseudomonas*-AmpC-Beta-Lactamasen ist gering.
- Die meisten Klasse-A-Beta-Lactamasen und einige Klasse-C-Beta-Lactamasen werden durch Tazobactam inhibiert.
- Durch die Kombination wird das Ceftolozan-Wirksamkeitsspektrum verbreitert und umfasst auch ESBL-produzierende Enterobacteriaceae (**Tab. 2** und **Abb. 3**) [34].

Kasten 2

Chemische Struktur und antibakterielles Wirkspektrum [nach 32, 34]

- Neues *Pseudomonas*-wirksames Cephalosporin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (**Abb. 2**)
- Fixe Kombination 2 : 1

In-vitro-Wirksamkeit

- *Pseudomonas aeruginosa*, einschließlich multiresistenter Stämme
- *Escherichia coli*, einschließlich ESBL-positiver Stämme
- *Klebsiella pneumoniae*, einschließlich ESBL-positiver Stämme
- Geringe Aktivität gegenüber Enterokokken und Staphylokokken, aber gute Aktivität gegenüber (einigen) Streptokokken
- In vitro wirksam gegenüber einigen Anaerobiern
- Nicht wirksam bei KPC- oder MBL-Produzenten

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; FDA: Food and Drug Administration; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL: metallo-beta-lactamase

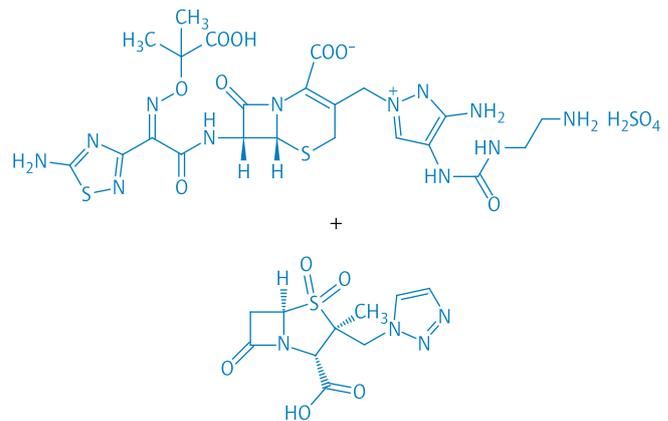


Abb. 2. Ceftolozan – Tazobactam

In-vitro-Wirksamkeit: Ergebnisse aktueller Surveillance-Studien

Kürzlich publizierte Daten bestätigen für Ceftolozan-Tazobactam eine gute In-vitro-Wirksamkeit bei Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp. und *Proteus mirabilis*) sowie bei *Pseudomonas aeruginosa* (**Abb. 4**) [10, 23]. In einer Untersuchung von Sader et al. lag die Rate gegenüber Ceftolozan-Tazobactam sensibler *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme mit 86% um 20 bis 30% höher als bei den *Pseudomonas*-wirksamen Vergleichsantibiotika. Bei hochresistenten *Pseudomonas*-Stämmen erhöhte sich die Differenz auf fast 40% (**Abb. 4**). Der Anteil sensibler Erreger war in dieser Untersuchung bei ESBL-bildenden *Escherichia-coli*- und *Klebsiella-pneumoniae*-Stämmen gegenüber Ceftolozan-Tazobactam ähnlich wie bei Meropenem und höher als bei Ceftazidim, Piperacillin-Tazobactam und Levofloxacin (**Abb. 4**) [23].

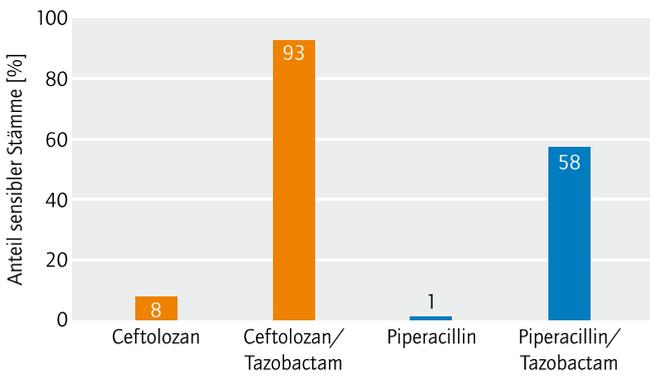
Titleman et al. untersuchten die In-vitro-Wirksamkeit von Ceftolozan und Piperacillin allein sowie in Kombination mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam bei 168 ESBL-bildenden Enterobacteriaceae (*Escherichia-coli*- und *Klebsiella-pneumoniae*-Stämme). Gegenüber den bei-

Tab. 2. Aktivität von Ceftolozan-Tazobactam bei *Pseudomonas aeruginosa* [nach 1, 3, 32]

- Stabilität gegenüber häufigen *P. aeruginosa*-Resistenzmechanismen, einschließlich Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomalen AmpC-Beta-Lactamasen, und Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB)
- Gegenüber anderen Cephalosporinen resistente Stämme können sensibel sein, es kann aber auch Kreuzresistenzen geben

Resistenzmechanismus	Porinverlust	Beta-Lactamase	Efflux-Pumpe	Efflux-Pumpe
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Ceftolozan	X	X	X	X
Ceftazidim	X0	0	X	0
Cefepim	X	0	0	0
Piperacillin/Tazobactam	X	0	X	0
Imipenem	0	X	X	X
Meropenem	X0	X	0	X0

X: Aktivität bleibt erhalten; 0: Aktivität maßgeblich vermindert



Antibiotikum	MHK [mg/l]		
	MHK ₃₀	MHK ₉₀	MHK-Bereich
Ceftolozan	64	> 64	< 0,25 bis > 64
Ceftolozan/Tazobactam	< 0,25	2	< 0,25 bis > 64
Piperacillin	> 128	> 128	< 0,5 bis > 128
Piperacillin/Tazobactam	8	64	< 1 bis > 128

Abb. 3. Ceftolozan/Tazobactam: In-vitro-Wirksamkeit (Anteil sensibler Stämme [%]) bei 168 ESBL-bildenden Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* und *E. coli*) im Vergleich zu Piperacillin-Tazobactam [27]
Vorläufiger Breakpoint; überwiegend CTX-M-14 oder CTX-M15 ESBL; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase

den Antibiotika allein erwiesen sich nur 8% bzw. 1% der Stämme als sensibel. Mit der Kombination aus Piperacillin plus Tazobactam konnte die Rate sensibler Erreger auf 58%

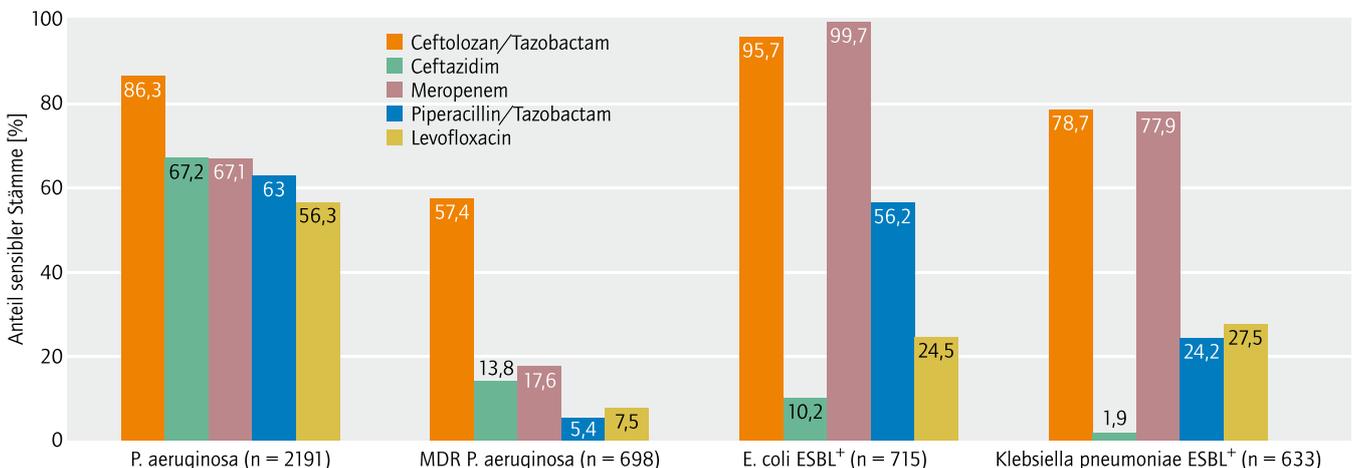


Abb. 4. In-vitro-Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei multiresistenten gramnegativen Erregern im Vergleich. Ergebnisse für Klinikisolate in Europa [mod. nach 23]. *E. coli*: Escherichia coli; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; MDR: multi drug resistant; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

erhöht werden. Gegenüber der Kombination aus Ceftolozan plus Tazobactam erwiesen sich 93% der Stämme als sensibel (Abb. 3) [27].

Die Arbeitsgruppe Farrell et al. [10] bestätigt die hohen Raten sensibler Erreger gegenüber Ceftolozan-Tazobactam bei Enterobacteriaceae- und *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen, isoliert von Patienten in europäischen Kliniken. Die Daten der Surveillance-Studie wurden kürzlich publiziert (Abb. 5). Unter allen getesteten Antibiotika verfügte die neue Cephalosporin-Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination über die beste In-vitro-Wirksamkeit bei *Pseudomonas aeruginosa*; Enterobacteriaceae erwiesen sich zu über 90% als sensibel.

Klinische Wirksamkeit bei komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)

Intraabdominelle Infektionen (IAI) stellen ein bedeutendes klinisches Problem dar und zählen neben Pneumonie und Sepsis zu den wichtigsten Ursachen der infektionsbedingten Morbidität und Letalität in der Klinik. Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten SepNet-Studie weisen – in Übereinstimmung mit internationalen Daten – intraabdominelle Infektionen als zweithäufigsten Infektionsfokus bei Patienten mit schwerer Sepsis aus [2, 6, 7]. Komplizierte intraabdominelle Infektionen gehören zu den häufigsten Infektionen in der Chirurgie und erfordern

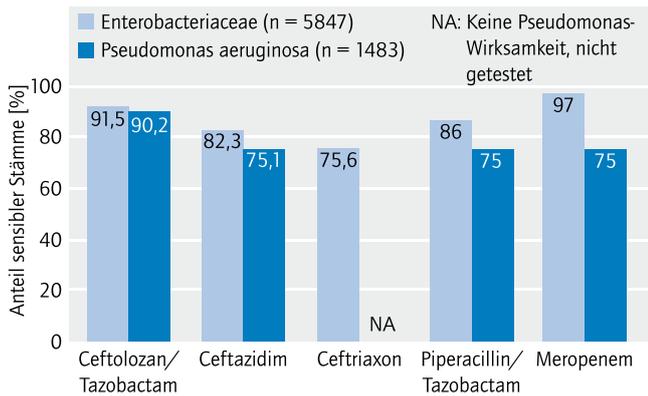


Abb. 5. In-vitro-Wirksamkeit im Vergleich bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa isoliert in europäischen Kliniken im Jahr 2014 [mod. nach 10]

NA: Keine Pseudomonas-Wirksamkeit, nicht getestet

eine frühzeitige chirurgische Intervention und die Gabe von Breitspektrum-Antibiotika [2, 7, 9, 25]. Da die Letalität bis zu 60% betragen kann, spielt der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle, sodass die Wahl des Antibiotikums in der Regel empirisch erfolgen muss, bevor detaillierte Ergebnisse über das Erregerspektrum aus Bakterienkulturen vorliegen [2, 25]. In der Abdominalchirurgie dominieren polymikrobielle Infektionen, wobei sehr unterschiedliche Erreger als Infektionsauslöser infrage kommen. Fast immer handelt es sich um Mischinfektionen durch Mikroorganismen, die den Darm besiedeln, wobei das Erregerspektrum aus aeroben und anaeroben Bakterien besteht. Die empirische Antibiotikatherapie muss aufgrund des umfangreichen infrage kommenden Erregerspektrums über ein breites Wirkungsspektrum verfügen und bei Risikopatienten auch multiresistente Erreger erfassen. **Tabelle 3** zeigt die Bedeutung und Häufigkeit multiresistenter (MDR) Bakterien bei unterschiedlichen intraabdominellen Infektionen, wobei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa die höchste Bedeutung zukommt [8]. Aufgrund seiner guten In-vitro-Wirksamkeit bei gramnegativen Erregern, einschließlich ESBL-Bildnern und Pseudomonas aeruginosa, wurde Ceftolozan-Tazobactam in Kombination mit Metronidazol in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie bei cIAI-Patienten im Vergleich zu Meropenem klinisch geprüft. Im Rahmen dieser ASPECT-cIAI-Zulassungsstudie wurden insgesamt 993 Patienten rekrutiert, davon 764 Patienten in eu-

ropäischen Kliniken. Die Patienten wurden beiden Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt und entweder mit Ceftolozan-Tazobactam (1,5 g) plus Metronidazol (500 mg) alle acht Stunden oder Meropenem (1 g alle 8 Stunden) über 4 bis 14 Tage i. v. behandelt [25].

Die demographischen Patientendaten waren in beide Gruppen ähnlich.

Häufigster Infektionsort war der Appendix, gefolgt von Galle, Kolon und Magen/Duodenum. Diagnosen bei den in die Studie einbezogenen Patienten waren

- Appendix-Perforation oder -Abszess
- Cholecystitis mit Ruptur, Perforation oder Progression der Infektion
- Peritonitis als Folge von Perforation oder vorangegangener Operation
- Akute Magen- oder Duodenum-Perforation
- Divertikulitis mit Perforation oder Abszess
- Andere IAI-Abszesse einschließlich Leber und Milz
- Traumatische intestinale Perforation

Bei einem Großteil der Patienten wurde ein Abszess diagnostiziert; bei über 80% der Patienten eine Peritonitis, die in etwa 40% der Fälle als diffus bewertet wurde [9, 25].

Ceftolozan-Tazobactam erwies sich hinsichtlich des primären Endpunkts (klinische Heilungsrate in der MITT-Gruppe [modified intent-to-treat]) und des sekundären Endpunkts (klinische Heilungsrate in der ME-Gruppe [mikrobiologisch auswertbar]) als *nicht* unterlegen im Vergleich zu Meropenem. Für beide Therapieregime konnten hohe Heilungsraten erzielt werden (**Abb. 6**) [25].

Als ursächliche Infektionserreger vor Therapiebeginn wurden neben Anaerobiern und einigen grampositiven Erregern vor allem gramnegative Bakterien identifiziert. Dies waren Enterobacteriaceae (Escherichia coli einschließlich ESBL-Bildner, Klebsiella pneumoniae einschließlich ESBL-Bildner), Pseudomonas aeruginosa (einschließlich AmpC-Überproduzenten), Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis und Citrobacter freundii.

Eine Auswertung in Abhängigkeit zum ursächlichen Erreger unter besonderer Differenzierung ESBL-bildender Enterobacteriaceae zeigte sowohl bei Escherichia coli als auch bei Klebsiella pneumoniae hohe klinische Heilungsraten mit Ceftolozan-Tazobactam. Diese waren gleichwertig mit den Raten unter Meropenem (**Abb. 7**).

Tab. 3. Multiresistente Erreger und deren Bedeutung bei der Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen (cIAI) [nach 8]

	MRSA	VRE	ESBL	KPC, MBL	(MDR) Pseudomonas	Acinetobacter spp. 1
Primäre Peritonitis	+	+	+	-	-	-
Sekundäre Peritonitis - ambulant erworben	-	-	++	-	-	-
Sekundäre Peritonitis - postoperativ	+	++	+++	+	+	-
Tertiäre Peritonitis	++	+++	+++	+	++	-
Ambulant erworbene cIAI ohne Risikofaktoren	-	-	-	-	-	-
Ambulant erworbene cIAI mit Risikofaktoren	-	-	+	-	++	-
Healthcare-assoziierte cIAI	+	-	++	-	++	+

cIAI: complicated intra-abdominal infection; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenamase; MBL: metallo-beta-lactamase; MDR: multidrug resistant; MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken

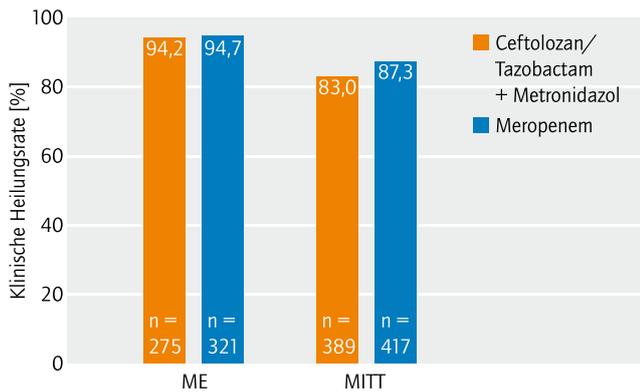


Abb. 6. Klinische Heilungsraten in der ASPECT-clAI-Studie. Ergebnisse beim Test of Cure (TOC-Visit) in der ME- und MITT-Patientenpopulation [nach 25] ME-Population: mikrobiologisch auswertbar; nur Per-Protocol-Patienten; MEM: Meropenem; MITT: intent-to-treat, beinhaltet auch Patienten mit fehlenden Daten oder unklarem Ergebnis; diese Patienten werden als Versager bewertet; TOC: test of cure (24–32 Tage nach Beginn der Therapie)

Die Art und Anzahl der während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren ähnlich in beiden Gruppen.

Klinische Wirksamkeit bei komplizierten Harnwegsinfektionen

Die Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen stellt aufgrund der veränderten Resistenzsituation (wieder) eine Herausforderung dar. Nosokomiale Harnwegsinfektionen (UTI) gelten als ein Reservoir für Antibiotika-Resistenzen. Viele Erreger sind heute unempfindlich gegenüber den über viele Jahre eingesetzten Standardantibiotika, einschließlich der am häufigsten bei UTI verwendeten Fluorchinolone (Abb. 8) [26].

Die Kolonisation mit resistenten Erregern gilt als Risikofaktor für eine nachfolgende Infektion. So können ESBL-bildende Enterobacteriaceae aus dem Darm Harnwegsinfektionen verursachen (vor allem Escherichia coli), bei denen verschiedene Antibiotikaklassen einschließlich Fluorchinolonen, Cephalosporinen und Sulfamethoxazol nicht mehr wirksam sind.

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit Harnwegsinfektionen bei Klinikaufnahme ergab, dass 65% der Patienten mit Infektionen

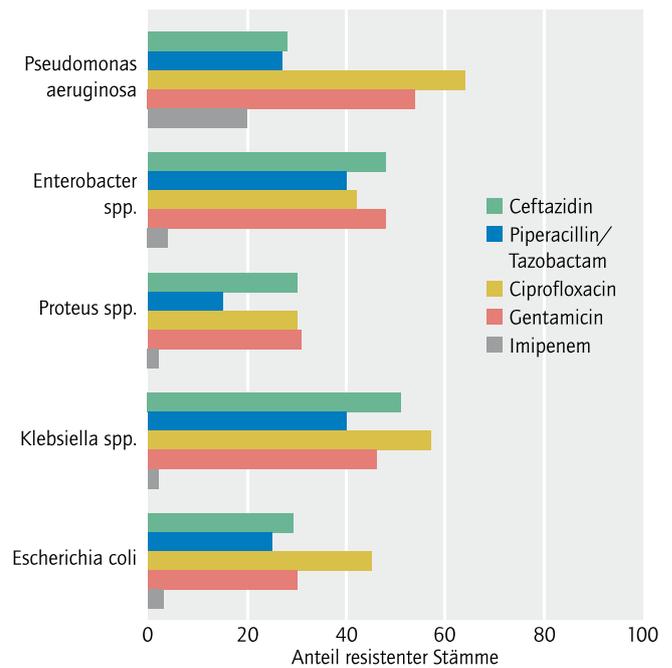


Abb. 8. Antibiotika-Resistenzen bei nosokomialen komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) [mod. nach 26]

durch ESBL-bildenden Escherichia-coli- oder Klebsiella-Spezies (n=40) eine inadäquate empirische Initialtherapie erhalten hatten, im Vergleich zu nur 7,5% inadäquater empirischer Initialtherapien bei den Patienten in der Kontrollgruppe, die keine ESBL-Bildner-Infektionen hatten (Abb. 9) [24].

Ergebnisse mit Ceftolozan-Tazobactam

In einer kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde die klinische und bakteriologische Wirksamkeit des neuen Antibiotikums Ceftolozan-Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI/cHWI) einschließlich Pyelonephritis untersucht. Insgesamt 1083 Patienten mit komplizierten unteren Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis wurden randomisiert zwei Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten entweder Ceftolozan-Tazobactam 1,5 g i.v. alle acht Stunden oder i.v. Levofloxacin 750 mg/Tag, jeweils über einen Zeitraum von sieben Tagen [29].

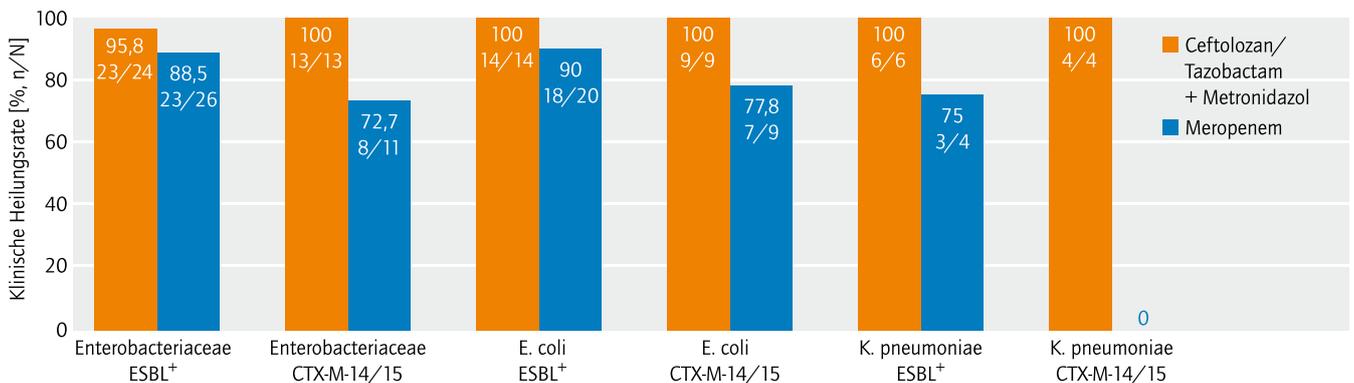


Abb. 7. Klinische Heilungsraten in der ASPECT-clAI-Studie beim Test of Cure (TOC). Auswertung nach infektiösem Erreger (ME-Population: „mikrobiologisch auswertbare“ Patienten) [nach 25]

E. coli: Escherichia coli; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

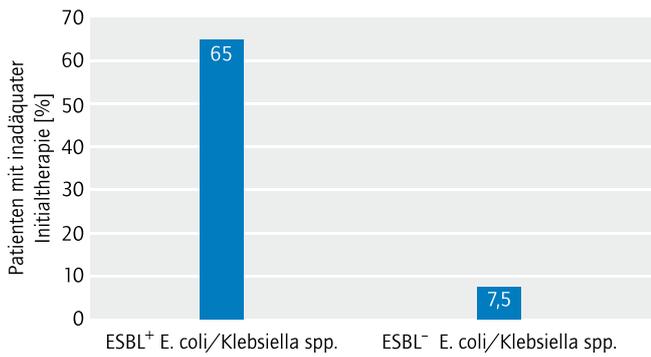


Abb. 9. Inadäquate Initialtherapie bei Harnwegsinfektionen mit ESBL-bildenden E. coli und Klebsiella spp. [nach 24]
ESBL: extended-spectrum beta-lactamase

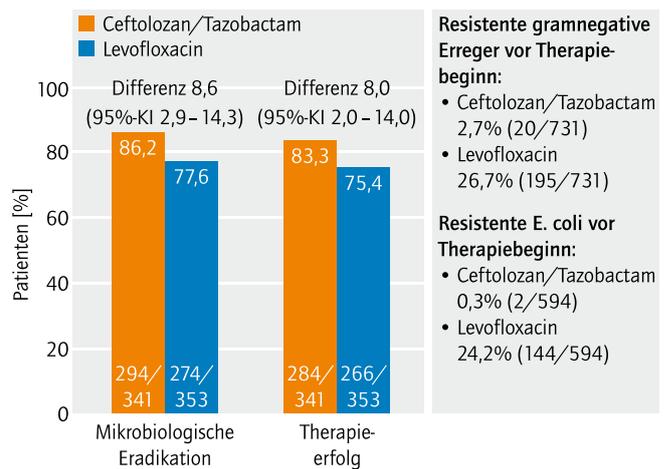


Abb. 10. Ceftolozan/Tazobactam war Levofloxacin bezüglich der mikrobiologischen Eradikation 5 bis 9 Tage nach Therapieende (Test of Cure) statistisch überlegen; KI: Konfidenzintervall; ME: mikrobiologisch auswertbar [nach 29]

Das primäre Zielkriterium war der Beweis einer Nichtunterlegenheit basierend auf der Differenz in den mikrobiologischen Eradikationsraten in der ME (mikrobiologisch auswertbaren) Population bei der Test-of-Cure-Untersuchung (TOC, Prüfung des Therapieergebnisses 7–10 Tage nach Beendigung der Antibiotikatherapie). Die „Noninferiority“-Marge war 10%, bei einem 99%-Konfidenzintervall (KI).

Sekundäre Zielkriterien waren das klinische und mikrobiologische Ansprechen auf Ceftolozan-Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bei Therapieende (EOT), Test-of-Cure und einer späteren Follow-up-Untersuchung (mITT- und ME-Populationen) sowie die Bewertung der Ceftolozan-Tazobactam-Verträglichkeit bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI). Die Einschlusskriterien für eine Aufnahme in die ASPECT-cUTI-Zulassungsstudie waren:

- Hospitalisierte Patienten 18 Jahre oder älter
 - Fieber
 - Klinische Zeichen und/oder Symptome einer Pyelonephritis oder komplizierten Harnwegsinfektion
- Der mit Abstand am häufigsten vor Therapiebeginn isolierte Erreger war Escherichia coli, gefolgt von Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa und Proteus mirabilis. Bei den in Europa behandelten Studienpatienten waren 10% der zu Studienbeginn isolierten Escherichia coli und 41% der Klebsiella pneumoniae ESBL-Produzenten [29].
- Ceftolozan-Tazobactam war in Bezug auf den primären Endpunkt (=primäres Zielkriterium) der ASPECT-cUTI dem Vergleichspräparat Levofloxacin *nicht* unterlegen.

- Weiterhin ergab die ASPECT-cUTI-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ceftolozan-Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bezüglich der mikrobiologischen Eradikation 5 bis 9 Tage nach Therapieende (Test of Cure) (Abb. 10) [29].

Der primäre Wirksamkeitsparameter (von der europäischen Zulassungsbehörde EMA vorgegeben) war die mikrobiologische Eradikation, definiert als Urin-Kultur mit $< 10^3$ KBE/ml bezüglich des bei Studienbeginn nachgewiesenen Erregers beim Test-of-Cure. Berücksichtigt wurden die mikrobiologisch auswertbaren Patienten (ME-Population). **Abbildung 11** zeigt die erregerspezifischen mikrobiologischen Eradikationsraten beim Test-of-Cure für die mikrobiologisch auswertbaren Patienten (ME-Population). Ceftolozan-Tazobactam erzielte bei diesen häufigsten Harnwegsinfektionserregern konsistent höhere mikrobiologische Eradikationsraten als Levofloxacin (hohe Erfolgsraten bei den häufigsten Enterobacteriaceae, einschließlich ESBL-produzierender Stämme und Levofloxacin-resistenter Isolate). Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war niedrig und in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die meisten unerwünschten Ereignisse in der Ceftolozan-Tazobactam Behandlungsgruppe wurden als mild bis moderat bewertet. Am häufigsten in beiden Behandlungsgruppen waren

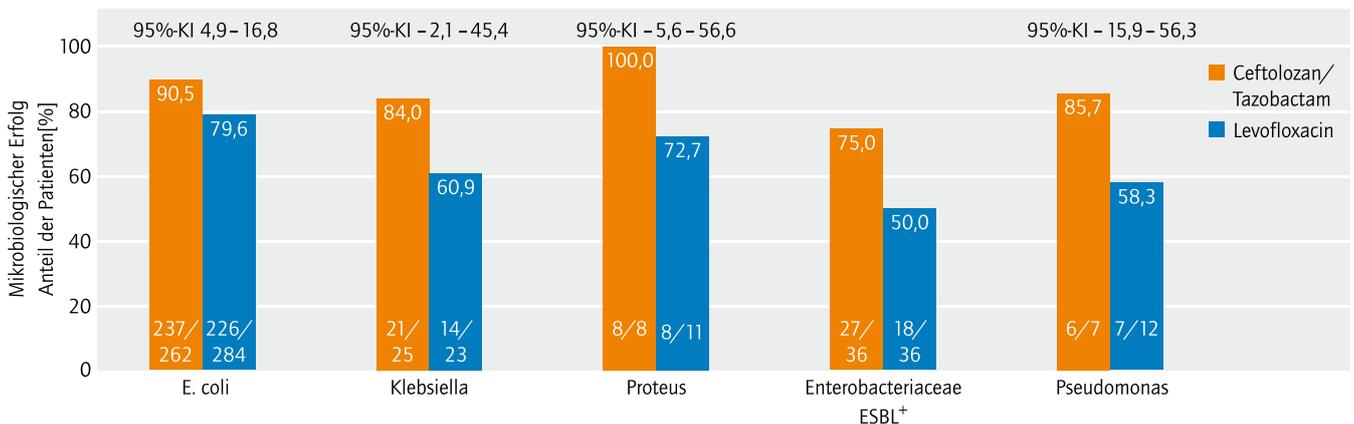


Abb. 11. Therapieerfolg bei komplizierten Harnwegsinfektionen/Pyelonephritis ASPECT-cUTI. Mikrobiologischer Erfolg nach Erreger (Test of Cure) [nach 29]
KI: Konfidenzintervall

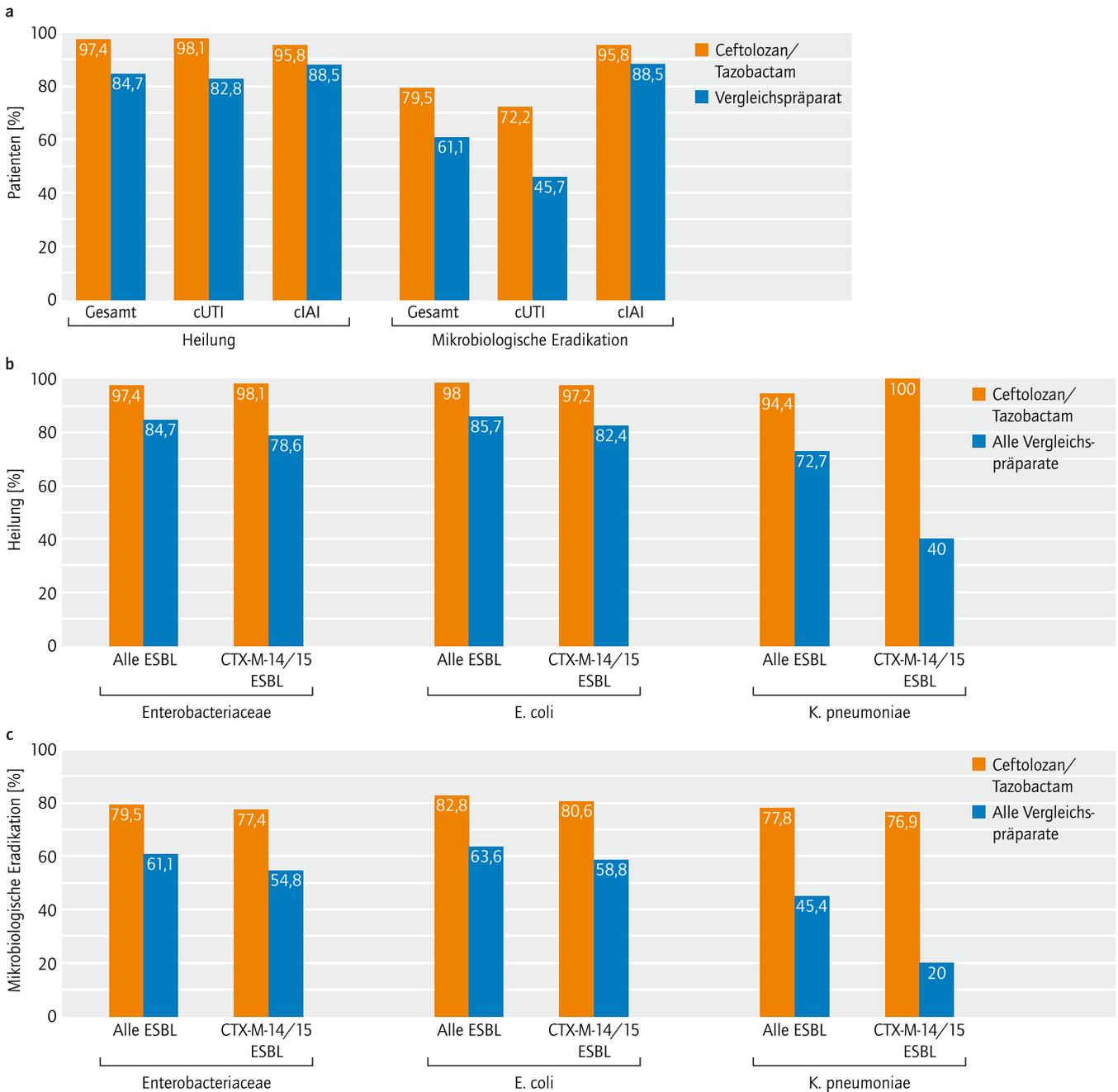


Abb. 12a. Therapieerfolg bei Infektionen durch ESBL-produzierende Enterobacteriaceae (gepoolte Daten aus den cIAI- und cHWI-Zulassungsstudie; ME-Population) [21]. Vergleichspräparate: Levofloxacin für cUTI (komplizierte Harnwegsinfektionen) und Meropenem für cIAI (komplizierte intraabdominale Infektionen); ME-Population: mikrobiologisch auswertbare Patienten

Abb. 12b. Erregerspezifischer Therapieerfolg bei Infektionen durch ESBL-produzierende Enterobacteriaceae (ME-Population) [21]

Abb. 12c. Erregerspezifischer mikrobiologischer Erfolg bei ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae (ME-Population; gepoolte Daten aus allen Zulassungsstudien) [21]

E. coli: Escherichia coli; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

Kopfschmerzen (5,8% vs. 4,9%), Verstopfung (3,9% vs. 3,2%), Übelkeit (2,8% vs. 1,7%) und Diarrhö (1,9% vs. 4,3%). Ein Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen selten [29].

Klinische Wirksamkeit von Ceftolozan-Tazobactam bei Infektionen mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae

Popejoy et al. [21] werteten die gepoolten klinischen Heilungsraten und mikrobiologischen Eradikationsraten aus,

die mit Ceftolozan-Tazobactam bei Infektionen mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae erzielt wurden. In dieser Auswertung wurden die Daten aus allen Zulassungsstudien der Phase III zusammengefasst (alle cIAI- und cHWI-Patienten mit Infektionen mit ESBL-bildenden Erregern). Die Ergebnisse bestätigen hohe klinische Heilungsraten und mikrobiologische Eradikationsraten für Ceftolozan-Tazobactam (Abb. 12a). Gleiches gilt für die erregerspezifischen Therapieerfolgsraten mit Ceftolozan-Tazobactam bei Infektionen mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae und den Vergleichsantibiotika (gepoolte Ergebnisse Meropenem und

Levofloxacin, Abb. 12b) und die erregerspezifischen mikrobiologischen Erfolgsraten (Abb. 12c).

Ceftolozan-Tazobactam ist eine Therapieoption, wenn mit ESBL-bildenden Erregern gerechnet werden muss oder diese nachgewiesen werden. Im Bemühen um den Einsatz sogenannter „Carbapenem-Sparing-Therapieregime“ bei Infektionen mit ESBL-Bildnern“ stellt Ceftolozan-Tazobactam eine Ergänzung der Antibiotikatherapie-Optionen dar, da nicht nur in vitro die Wirksamkeit belegt ist, sondern auch klinisch Infektionen mit ESBL-bildenden *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden konnten [1, 11, 21].

Im Gegensatz dazu ergab eine Auswertung der vorliegenden klinischen Daten für Piperacillin-Tazobactam keine ausreichende klinische Wirksamkeit bei ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae*. Nach Expertenmeinung kann Piperacillin-Tazobactam eine Option sein bei ESBL-bildenden *Escherichia coli* mit niedriger minimaler Hemmkonzentration (MHK) dieser Substanzkombination. Dann aber sollte Piperacillin-Tazobactam in hoher Dosierung gegeben werden [11, 12].

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic stewardship
cIAI	Komplizierte Intraabdominale Infektionen
CRE	Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen
CYP	Cytochrom P450
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ECDC	EARS-Net-Daten des European Centers of Disease Control
EOT	End of treatment
ESBL	Extended spectrum beta-lactamases
FDA	Food and Drug Administration
HAI	Hospital acquired infection
K. pneumoniae	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KbE	Kolonie-bildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
MBL	Metallo beta-lactamase
MDR	Multi drug resistant
ME	Mikrobiologisch auswertbar
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MITT	Modified intent-to-treat
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Multiresistente grampositive Erreger
P. aeruginosa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PBP	Penicillin-Bindeproteine
TOC	Test of cure
WHO	World Health Organization

Prof. Dr. med. Christian Eckmann.

Facharzt für spezielle Viszeralchirurgie und Thoraxchirurgie. Seit 2008 Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie am Klinikum Peine. Seit über zwei Jahrzehnten ist die chirurgische Infektiologie sein klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt. Autor mehrerer nationaler und internationaler Leitlinien zur Antibiotikatherapie in der Viszeralchirurgie.



Dr. rer. nat. Kora Huber. Mikrobiologin; Zunächst Grundlagenforschung zum Thema Antibiotikaresistenzen bei Enterobacteriaceae und Wirkungsmechanismus Beta-Lactam-Antibiotika. Mehrere Jahre Leitung der medizinisch wissenschaftlichen Abteilung Infektiologie bei Cascan/Glaxo (heute GSK). Aktuell Consultant Infektiologie.



Dr. med. Béatrice Grabein. Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. Langjährige ärztliche Leitung der mikrobiologischen Diagnostik am Max von Pettenkofer-Institut der LMU München. Seit 2010 Leitende Ärztin des eigenständigen Bereichs Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Klinikum der Universität München.



Fazit und Ausblick

- Ceftolozan-Tazobactam ist eine neue Therapieoption für die kalkulierte und die gezielte Therapie von Infektionen mit gramnegativen Erregern, insbesondere, wenn mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae oder *Pseudomonas aeruginosa* gerechnet werden muss.
- Die gute In-vitro-Wirksamkeit bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae konnte klinisch bei Patienten mit cIAI und cUTI bestätigt werden [3, 4].
- Die Vorteile bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* liegen in der erhöhten Stabilität gegen häufige Resistenzmechanismen wie Porin-Verlust in der äußeren Membran, chromosomale AmpC und der Mutation von Efflux-Pumpen.
- Hierdurch kann eine gute Ceftolozan-Tazobactam-In-vitro-Wirksamkeit bei *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen erzielt werden, die gegenüber Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim und Carbapenem-Antibiotika (Imipenem, Meropenem) resistent geworden sind. Carbapenem-resistente (multiresistente) *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme stellen die größte 4MRGN-Gruppe in Deutschland dar [15, 16].
- Ceftolozan-Tazobactam erzielte ähnliche klinische und mikrobiologische Therapieerfolge wie Meropenem bei

Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (auch bei ESBL-Infektionen) und eine bakteriologische Überlegenheit im Vergleich zu Levofloxacin bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen.

- Eine Phase-III-Zulassungsstudie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie, wird gerade durchgeführt.

Interessenkonflikterklärung

CE hat Honorare für Beratung und Teilnahme an Advisory Boards von Bayer, Cubist, Durata, MSD und Pfizer sowie für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Astellas, Bayer, Duarat, MSD und Pfizer erhalten.

KH hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Basilea, Bayer, MSD und Pfizer erhalten.

BG hat Honorare für Beratung und Teilnahme an Advisory Boards von Basilea und MSD sowie für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Astellas, Bayer, Infectopharm, MSD und Pfizer erhalten.

Ceftolozane/Tazobactam – a new option for the treatment of infections due to multiresistant gram-negative organisms

Infection is a major cause of morbidity and mortality in intensive care units (ICUs) worldwide and 3 to 12% of hospitalized patients develop a nosocomial infection (hospital acquired infection, HAI). The ICU mortality rate of infected patients was more than twice that of non-infected patients (25% vs 11%, respectively; $p < 0.001$), as was the hospital mortality rate (33% vs 15%, respectively; $p < 0.001$). Especially infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae and multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* can cause treatment failures according to antibiotic resistance. Ceftolozane-tazobactam a new cephalosporin-beta-lactamase-inhibitor combination showed substantial clinical and microbiological activity against ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains and has potent in vitro activity against *Pseudomonas aeruginosa*, including multidrug-resistant strains.

Key words: Ceftolozane-tazobactam, ESBL, nosocomial infections, *Pseudomonas aeruginosa*,

Literatur

- Bassetti M. Targeted use of new agents for acute infections. 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, Integrated symposium IS14; 1058.
- Bodmann KF, Grabein B. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2010. *Chemother J* 2010;19:179–255.
- Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. Mutation-driven β -lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from USA hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6844–50.
- Chopin D, de Lastours V, d’Humières C, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* are frequently dominant in the gut of patients admitted in hospitals. *ICAAC* 2015, C-075.
- de With K, Allerberger F, Amann S, et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend) in Zusammenarbeit mit den folgenden Fachgesellschaften/Verbänden/Institutionen: ADKA, DGHM, PEG, AAHP, ÖGIT, ÖGACH, RKI Berlin. AWMF-Registernummer 092/001.
- Deutsche Sepsis Gesellschaft. Prävalenzstudie SepNet. <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Forschung/SepNet/SepNet-Studien?sid=VRzk1ptCH8laH2lMStRBM0&iid=3> (Letzter Zugriff am 22.04.16).
- Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al. Antimicrobial treatment of „complicated“ intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines – a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res* 2011;16:115–26.
- Eckmann C, et al. The role of new antibiotics in the treatment of severe infections: Safety and efficacy features. *Infect Dis Eur* 2012;6:22–7.
- Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/Tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:271–80.
- Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* from USA and European hospitals (2014). *ICAAC* 2015, San Diego, CA.

- Forstner C. Verbessert adäquate empirische Antibiotikatherapie das Outcome bei Infektionen durch MDR-Bakterien? Bad-Honnef-Symposium „Strategien zur Bekämpfung multiresistenter Erreger“, Königswinter, 2015.
- Gatermann S. Ist Piperacillin-Tazobactam eine Alternative zur Therapie mit Carbapenemen bei Infektionen durch ESBL-Bildner? Bad-Honnef-Symposium „Strategien zur Bekämpfung multiresistenter Erreger“, Königswinter, 2015.
- Livermore D. Which role and indications for new beta-lactams and beta-lactamase inhibitor-combinations? 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015; SY01; S004.
- Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005;5:450–9.
- Maechler F, Pena Diaz L, Geffers C, et al. Prevalence of carbapenem-resistant organisms in German ICUs: results from the National Infection Surveillance System (KISS). 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, P1056.
- Maechler F, Pena Diaz LA, Schröder C, et al. Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infection* 2015;43:163–8.
- Maechler F, Schröder C, Pena Diaz L, et al. Frequencies of infections with multidrug-resistant (MDR) *Escherichia coli* and MDR *Klebsiella pneumoniae* in German ICUs with established surveillance screening: results from the National Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, P0970.
- Noll I, Schweikert B, Feig M, et al. Multi-drug resistance in Gram-negative bacteria. 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, P0968.
- Paterson DL. „Antibiotic stewardship is not optional anymore...“ 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, Integrated symposium IS14; 1057.
- Paterson DL. „Collateral damage“ from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341–5.
- Popejoy MW, et al. Ceftolozane/Tazobactam for the treatment of cUTI and cIAI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. ID-Week IDSA. 2014, Philadelphia Poster 260.
- Rossolini GM. The continuing threat of MDR pathogens: the European perspective. 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, Integrated symposium IS08; 1030.
- Sader HS, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011–12). *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2713–22.
- Schwarber MR, et al. Identification of risk factors associated with urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing organisms. *ICAAC* 2015, San Diego, K-046.
- Solomkin J, Eckmann C, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in a randomized controlled double-blind phase 3 study in patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI). *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:271–80.
- Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol* 2014;32:791–80.
- Titleman E, et al. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14 and CTX-M-15 producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:137–41.
- Vincent JL, Rello JM, Silva E, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
- Wagenlehner F, Umeh O, Steenbergen J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949–56.
- Weber DJ. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. *Int J Infect Dis* 2006;10(Suppl 2):S17–24.
- Wilcox MH. What are the „costs“ of inappropriate therapy? 25th ECCMID, Kopenhagen, DK, April 25–28, 2015, Integrated symposium IS14; 1056.
- ZERBAXA [prescribing information FDA].
- Zerbaxa Fachinformation.
- Zhanell GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014;74:31–51.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Unkomplizierte Hautinfektionen

Cotrimoxazol fördert die Abheilung

In einem Patientenkollektiv mit unkomplizierten Hautinfektionen konnte eine begleitende Antibiotikatherapie mit Cotrimoxazol die Abheilung der Abszesse im Vergleich zu Placebo signifikant verbessern. Darunter waren auch Patienten mit Infektionen, die durch Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) ausgelöst und primär durch eine chirurgische Drainage behandelt wurden. Die Studie wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Johannes Hübner

Zwischen 1993 und 2005 stieg die Zahl der Notaufnahmefälle aufgrund von Haut- oder Weichteilinfektionen in den USA von 1,2 Millionen auf 3,4 Millionen an. Hauptgrund für diesen Anstieg waren Abszesse. Weltweit wurden diese Infektionen in diesem Zeitraum immer häufiger von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen ausgelöst.

Lange Zeit wurden unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen rein chirurgisch behandelt. Als Mittel der Wahl galten die Spaltung des Abszesses und die Einlage einer Drainage. Ob eine begleitende Antibiotikatherapie nützt oder nur zusätzliche Kosten verursacht, wurde aufgrund einer widersprüchlichen Datenlage bislang kontrovers diskutiert.

Studienziel und -design

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie wurde untersucht, ob bei Notfallpatienten mit einer drainierten Hautinfektion die Abheilung des Abszesses durch Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) im Vergleich zu Placebo verbessert werden kann (Tab. 1).

Für die Studie wurden zwischen April 2009 und April 2013 aus fünf US-Kliniken 1247 Patienten mit einer Haut- oder Weichteilinfektion rekrutiert. Die Probanden waren älter als zwölf Jahre (medianes Alter 35 Jahre), darunter 58,2% Männer. Bei 45,3% der Studienteilnehmer wurden Wundkulturen gefunden, die MRSA-positiv waren, 7,6%

hatten bereits eine Infektion mit MRSA durchgemacht. Bei allen Patienten wurde der Abszess geöffnet und mit einer Drainage versorgt. Anschließend wurden sie randomisiert im Verhältnis 1:1 auf folgende zwei Studienarme verteilt und nach Hause entlassen:

- Trimethoprim-Sulfamethoxazol (in Dosen von 320 mg und 1600 mg)
- Placebo

Die Studienmedikationen sollten über sieben Tage zweimal täglich eingenommen werden.

Primäres Studienergebnis war die klinische Abheilung des Abszesses bis zu einer Nachuntersuchung in einem Zeitraum von sieben bis 14 Tagen nach Beendigung der Behandlungsperiode.

Studienergebnis

In einer modifizierten Intention-to-treat-Analyse wurden alle Patienten, die nicht zur Nachuntersuchung erschienen oder nicht telefonisch kontaktiert werden konnten, mit „Therapieversagen“ eingestuft. In diesem Patientenkollektiv wurde bei 507 von 630 Teilnehmern (80,5%) in der Cotrimoxazol-Gruppe eine Abheilung des

Tab. 1. Studiendesign [nach Talan, et al. 2016]

Erkrankung	Unkomplizierte Haut- oder Weichteilinfektion
Studientyp/-phase	Interventionell/Phase-IIb
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind, multizentrisch
Patientenanzahl	1247
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol 320 mg, 7 Tage zweimal täglich • Cotrimoxazol 1600 mg, 7 Tage zweimal täglich • Placebo
Primärer Endpunkt	Klinische Heilung in der Per-Protokoll-Population
Sponsor	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA
Studienregister-Nr. (ClinicalTrials.gov)	NCT00729937

Abszesses beobachtet gegenüber 454 von 617 Probanden (73,6%) unter Placebo. Die Differenz von 6,9 Prozentpunkten war signifikant (95%-Konfidenzintervall [KI] 2,1–11,7%, $p=0,005$). Die Per-Protokoll-Analyse umfasste alle Probanden, die wenigstens 75% der Studienmedikation eingenommen hatten und nachuntersucht werden konnten. In diesem Patientenkollektiv erreichten 487 von 524 Teilnehmer (92,9%) im Cotrimoxazol-Arm den primären Studienendpunkt (Abheilung des Abszesses), in der Placebo-Gruppe waren es 457 von 533 Patienten (85,7%). Die Differenz von 7,2 Prozentpunkten war ebenfalls signifikant ($p<0,001$, Tab. 2). Auch im Hinblick auf die meisten sekundären Studienendpunkte erwies sich die Antibiotikatherapie gegenüber Placebo als überlegen. So wurde in der Per-Protokoll-Population eine niedrigere Rate an nachfolgenden chirurgischen Drainagen erforderlich (Tab. 2). Weiterhin traten innerhalb von 7 bis

Tab. 2. Cotrimoxazol versus Placebo: Studienergebnisse der Per-Protokoll-Analyse 7 bis 14 Tage nach Behandlungsende [nach Talan, et al. 2016]

	Cotrimoxazol (n=524)	Placebo (n=533)	Differenz [Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall)]
Abheilung des Abszesses	92,9%	85,7%	7,2 (3,2; 11,2)
Notwendigkeit einer chirurgischen Drainage	3,4%	8,6%	-5,2 (-8,2; -2,2)
Neue Hautinfektionen	3,1%	10,3%	-7,2 (-10,4; -4,1)
Infektionen bei anderen Haushaltsmitgliedern	1,7%	4,1%	-2,4 (-4,6; -0,2)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

14 Tagen nach Behandlungsende weniger Hautinfektionen an neuen Stellen sowie weniger Infektionen bei anderen Haushaltsmitgliedern auf (Tab. 2). Insgesamt wurde die Antibiotikatherapie gut vertragen. Allerdings war die Einnahme von Cotrimoxazol im Vergleich zu Placebo etwas häufiger mit meist leicht verlaufenden gastrointestinalen Nebenwirkungen verknüpft. Es trat kein einziger Fall einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhö oder einer anderen lebensbedrohlichen Infektion auf. 7 bis 14 Tage nach Therapieende hatten sich bei nur 2 der 524 Probanden aus dem Cotrimoxazol-Arm (0,4%) und 2 von 533 Patienten aus der Placebo-Gruppe (0,4%) invasive Infektionen entwickelt; 42 bis 56 Tage nach dem Absetzen der Studienmedikation konnte eine solche Infektion noch bei einem Teilnehmer aus dem Cotrimoxazol-Arm beobachtet werden.

Fazit

In der vorliegenden Studie mit über 1000 Patienten mit einer unkomplizierten Haut- oder Weichteilinfektion konnte eine antibiotische Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol, in einer Dosierung von 300/1600 mg über sieben Tage zweimal täglich verabreicht, die Abheilung der drainierten Abszesse im Vergleich zu Placebo deutlich verbessern. Da auch die rein chirurgische Therapie in Form einer Drainage sehr effektiv sein kann, gilt es in der Zukunft, solche Patientengruppen zu identifizieren, die von einer zusätzlichen Antibiotikatherapie am meisten profitieren. Dazu können Patienten mit einer MRSA-Infektion genauso zählen wie Diabetiker oder Patienten in einem kritischen Alter (sehr jung oder sehr alt). In solchen Fällen könnte die kostengünstige und insgesamt nebenwirkungsarme Antibiotikatherapie unterstützend wirken und dazu beitragen, mögliche kostenintensive Nachbetreuungen, Operationen, Klinikeinweisungen oder Neuinfektionen bei Patienten oder anderen Haushaltsmitgliedern zu verhindern.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Kommentar

Die optimale Behandlung von Hautabszessen ist ein wichtiges Thema, da diese Infektionen häufig auftreten und zu einer ganzen Reihe von weiteren Folgekomplikationen führen können. Die große und umfassende Studie von Talan et al. muss aber für den deutschen oder europäischen Raum vorsichtig interpretiert werden. Aus infektiologischer Sicht ist die chirurgische Intervention mit Inzision und gegebenenfalls Spülung der absolut entscheidende Schritt („ubi pus, ibi evacua“) – deshalb bin ich gegen eine frühe Antibiotikagabe ohne Eröffnung des Abszesses. Die Penetration von Antibiotika in den Abszess ist meiner Ansicht nach in diesem Fall von untergeordneter Bedeutung und durch diese Studie auch nicht adressiert, da alle Studienteilnehmer zusätzlich mittels chirurgischer Abszess-Drainage behandelt wurden.

Ein wichtiges Argument für diese Studie war die Häufigkeit von MRSA, die mit üblichen Antibiotika meist schlecht zu behandeln sind und für die Cotrimoxazol eine gute Alternative darstellt – einerseits wegen der Resistenzlage, andererseits aber auch wegen der guten oralen Bioverfügbarkeit. In der vorliegenden Studie hatten 45% der Patienten eine Infektion, die durch MRSA verursacht war, und diese Zahlen liegen damit deutlich über den in Deutschland zu erwartenden Raten von etwa 12%, wobei wir in den letzten Jahren auch einen deutlichen Rückgang zu verzeichnen hatten (Tab. 3). Die Autoren schränken ihre Ergebnisse auch hierzu klar ein und folgern, dass die Cotrimoxazol-Behandlung nur bei hoher MRSA-Prävalenz zu einer höheren Heilungsrate führte.

Ein breiterer Einsatz von Antibiotika führt immer auch zur Gefahr einer Resistenzentwicklung – und diese Proble-

Tab. 3. Methicillin-Empfindlichkeit von Staphylococcus aureus-Isolaten in Deutschland (2010–2014) [2]

Jahr	Gesamtanzahl [n]	Sensibel [n (%)]	Resistent [n (%)]
2010	1972	1561 (79,2)	411 (20,8)
2011	2374	1990 (83,8)	384 (16,2)
2012	2558	2164 (84,6)	394 (15,4)
2013	3115	2718 (87,3)	397 (12,7)
2014	3107	2740 (88,2)	367 (11,8)

matik wurde auch aktuell und konkret für Cotrimoxazol als Harnwegstherapeutikum bei Kindern gezeigt, wobei die Gabe von Cotrimoxazol und anderen Harnwegsantibiotika zur Zunahme der Resistenz über mindestens sechs Monate bei Folgeisolaten führte [1].

In der Diskussion führen Talan und Kollegen aus, dass die bisherigen Leitlinien für die Abszessbehandlung davon ausgehen, dass normalerweise die chirurgische Intervention ausreicht und eine zusätzliche Antibiotikabehandlung vor allem Patienten vorbehalten ist, die systemische Entzündungszeichen oder bestimmte Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) aufweisen, sowie für besonders junge oder alte Patienten und bei Hautläsionen größer als 5 cm. Viele Patienten in der Studie von Talan erfüllten eines oder mehrere dieser Kriterien.

Aus meiner Sicht ändern deshalb die Ergebnisse der Studie von Talan und Kollegen unser Vorgehen nicht wesentlich: Im Allgemeinen würden wir die Inzision für ausreichend erachten und nur bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren (z. B. auch bei Vorliegen von MRSA) eine gleichzeitige Antibiotikatherapie empfehlen. Für eine orale antibiotische Therapie wären nach Erregerisolierung und Resistenztestung Cotrimoxazol, aber auch Tetracykline/Doxyzyklin oder Clindamycin sinnvoll. Weniger geeignet erscheint aus meiner Sicht ein orales Cephalosporin wegen der häufig schlechten oralen Bioverfügbarkeit, aber auch wegen der Gefahr der Selektion von Resistenzen.

Prof. Dr. med. Johannes Hübner,
München

Quelle

Talan DA, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. N Engl J Med 2016;374:823–32.

Literatur

1. Bryce A, et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i939 [Epub ahead of print].
2. The European Surveillance System (TESSy), <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Pages/index.aspx>. [Zugriff am 21. März 2016].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Pulmonale arterielle Hypertonie

Behandlungserfolge mit Selexipag

Bei Patienten mit einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) war das Risiko für den primären Endpunkt – zusammengesetzt aus Todesfällen und auf PAH zurückzuführende Komplikationen – unter einer Behandlung mit Selexipag deutlich niedriger als unter Plazebo. Signifikante Unterschiede in der Mortalitätsrate wurden zwischen den beiden Studiengruppen nicht festgestellt.

Bei der *pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)* handelt es sich um eine chronische, lebensbedrohliche Erkrankung, die durch einen abnorm hohen Blutdruck in den Arterien zwischen Herz und Lunge charakterisiert ist. Gängige Therapieoptionen bestehen aus dem Einsatz von Kombinationstherapien, welche die Endothelin-, Stickoxid- und Prostacyclin-Wege zur Zielscheibe haben.

Selexipag ist der erste, selektive, orale Prostacyclin-Rezeptor-(IP-)Agonist. Seine Effekte beruhen auf der selektiven Bindung an den IP-Rezeptor auf der glatten Gefäßmuskulatur, was zu einer Vasodilatation führt. In einer Plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit PAH-Patienten konnten mit Selexipag Erfolg versprechende Ergebnisse erzielt werden.

Studienziel und -design

Ziel der GRIPHON-Studie [Prostacyclin [PGI₂] receptor agonist in pulmonary arterial hypertension] war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Selexipag bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie zu untersuchen. Dafür wurden sowohl Patienten herangezogen, die zu Studienanfang nicht behandelt wurden als auch solche, die bereits mit ein oder zwei Arzneistoffen vortherapiert waren.

Die Ereignis-getriebene, randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurde zwischen Dezember 2009 und Mai 2013 an 181 klinischen Zentren in 39 Ländern durchgeführt. Insgesamt wurden 1156 Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit diagnostizierter pulmonaler arterieller Hypertonie rekrutiert (Tab. 1).

In die Studie aufgenommen wurden sowohl noch unbehandelte Patienten als auch solche, die vor Studienbeginn bereits mit einer stabilen Dosis eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor oder beiden therapiert wurden.

Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 der Verum- oder der Plazebo-Gruppe zugeteilt. Selexipag wurde nach einem individualisierten Dosierungsschema wöchentlich angepasst, bis die maximal verträgliche Dosis erreicht wurde. Die Bandbreite reichte von zweimal täglich 200 µg bis zu maximal zweimal täglich 1600 µg.

Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus *Todesfällen* aufgrund jedweder Ursache und *Komplikationen*, die sich auf PAH bis zum Ende der Behandlungsperiode zurückführen ließen. Diese war für jeden Patienten definiert mit sieben Tagen nach der letzten Einnahme von Selexipag oder Plazebo.

Studienergebnis

Bei 397 Patienten konnte ein Ereignis im Rahmen des *primären Endpunktes* beobachtet werden, darunter 41,6% in der Plazebo-Gruppe und 27,0% unter Selexipag. Der Risikoquotient (HR) von Selexipag gegenüber Plazebo lag bei 0,60 (99%-Konfidenzintervall [KI] 0,46–0,78; $p < 0,001$).

81,9% der Ereignisse waren mit einem *Fortschreiten der Erkrankung* und einer *Einweisung ins Krankenhaus* verbunden. Die Wirkung von Selexipag auf den primären Endpunkt war in allen vordefinierten Patientensubgruppen ähnlich: bei Patienten ohne weitere Therapie und bei solchen, die bereits vorbehandelt wurden, einschließlich

Tab. 1. GRIPHON-Studie [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Pulmonale arterielle Hypertonie
Studienziel	Sicherheit/Wirksamkeit der Behandlung mit Selexipag
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind
Randomisierte Patienten	1156
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Selexipag (2 × 200 µg bis 2 × 1600µg) • Plazebo
Primärer Endpunkt	Zusammengesetzt aus Todesfällen und auf PAH zurückzuführende Komplikationen
Sponsor	Actelion
Studienregisternummer	NCT01106014 (ClinicalTrials.gov)

der Kombinationstherapie mit zwei Arzneistoffen.

Am Ende der Studie waren 105 Patienten aus der Plazebo-Gruppe und 100 Patienten unter Selexipag aus verschiedenen Gründen verstorben.

Insgesamt brachen 7,1% der Patienten unter Plazebo und 14,3% der Probanden aus dem Selexipag-Arm die Behandlung wegen unerwünschten Ereignissen frühzeitig ab. Zu den häufigsten *unerwünschten Ereignissen*, die in der Selexipag-Gruppe zum Abbruch der Behandlung führten (>1%-Unterschied zwischen Selexipag und Plazebo), zählten Kopfschmerzen (3,3%), Diarrhö (2,3%) und Übelkeit (1,7%). Bei acht Patienten trat unter Selexipag eine Schilddrüsenüberfunktion auf, weshalb bei einem Patienten die Therapie abgebrochen wurde. Weniger schwere unerwünschte Ereignisse wurden häufiger im Selexipag- als im Plazebo-Arm beobachtet (>1%-Unterschied zwischen Selexipag und Plazebo).

Die Prostacyclin-typischen Nebenwirkungen traten mit Selexipag häufiger in der Titrierungsphase auf, in der die individuell am höchsten verträgliche Dosis festgelegt wurde, als in der Erhaltungphase.

Fazit

Die Ergebnisse der GRIPHON-Studie belegen, dass der oral verfügbare IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonist Selexipag mit seiner Wirkung auf den Prostacyclin-Signalweg für Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie eine neue Behandlungsoption eröffnet. Selexipag erzielte sowohl bei zuvor unbehandelten als auch bereits mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren vortherapierten Probanden

eine signifikante Verbesserung. Dabei wurde die Krankheitsprogression verzögert und das Risiko für eine Hospitalisierung reduziert. Die Sterblichkeitsrate wurde durch Selexipag nicht wesentlich reduziert. Die unter Selexipag aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen im Wesentlichen denen, die von anderen Prostacyclin-Therapien bekannt sind; in der Regel waren diese unerwünschten Effekte jedoch nur leicht oder mittelstark ausgeprägt.

Mit diesen Eigenschaften scheint Selexipag das Potenzial zu haben, die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie langfristig verbessern zu können.

Quelle

Sitbon O, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373:2522–33.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Therapiehinweise

Pankreaskarzinom

Inkretinbasierte Medikamente nicht mit erhöhter Kanzerogenität verbunden

Seit einigen Jahren werden inkretinbasierte Medikamente zur Senkung des Blutzuckers verdächtigt, die Entstehung von Pankreaskarzinomen zu begünstigen. Forschungsergebnisse einer großen bevölkerungsbasierten Untersuchung geben nun Entwarnung: Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen war die Anwendung inkretinbasierter Medikamente nicht mit einem höheren Risiko für Pankreaskarzinome assoziiert.

Inkretinbasierte Therapien imitieren entweder die Wirkungen des gastrointestinalen Hormons GLP-1 (Glucagon like peptide) wie im Fall der GLP-1-Analoga (Exenatid, Liraglutid), oder sie verstärken dessen Effekt, indem sie den Abbau des GLP-1 hemmen wie bei den DPP-4-Hemmern (Sitagliptin, Vildagliptin u. a.). GLP-1 steigert unter anderem die postprandiale Insulinsekretion, hemmt die Glucagonsekretion, verzögert die Magenentleerung und führt zu einem höheren Sättigungsgefühl. Inkretinbasierte Arzneimittel erweitern die medikamentösen Optionen bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Positiv sind dabei vor allem die günstigen Effekte auf das Körpergewicht und das geringe Risiko einer Hypoglykämie hervorzuheben. Dem stehen die nicht unerheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber. In Fachkreisen viel diskutiert ist zudem das unter Umständen erhöhte Risiko eines Pan-

kreaskarzinoms. Eine Analyse des Nebenwirkungsregisters der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) hatte diesen Verdacht erhärtet. Nachfolgende randomisierte, kontrollierte Studien kamen wiederum zu gegenteiligen Ergebnissen.

Internationale Studie mit fast einer Millionen Patienten

In der nun vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aus sechs verschiedenen Kliniken aus Kanada, Großbritannien und den USA mit nahezu einer Millionen Patienten eingeschlossen (Tab. 1). Die Patienten erhielten zwischen Januar 2007 und Juni 2013 erstmals ein blutzuckersenkendes Medikament und wurden bis Juni 2014 nachbeobachtet. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag zwischen 1,3 und 2,8 Jahren. Jeder aufgetretene Fall eines Pankreaskarzinoms

Tab. 1. Studiendesign [nach Azoulay L, et al. 2016]

Erkrankung	Diabetes mellitus
Studienziel	Zusammenhang zwischen inkretinbasierten Medikamenten und Pankreaskarzinom
Studientyp	Kohortenstudie
Studiendesign	Retrospektiv, multizentrisch, international
Eingeschlossene Patienten	972 384 Patienten, bei denen eine antidiabetische Therapie neu begonnen wurde
Intervention	Inkretinbasierte Therapie vs. Therapie mit Sulfonylharnstoffen
Sponsor	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (finanziert durch die Canadian Institutes of Health Research)
Studienregisternummer	Stipendien-Nr. DSE-111 845

wurde mit bis zu 20 Kontrollpersonen gematcht.

Aktuelle Studie gibt Entwarnung

Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 1221 Patienten ein Pankreaskarzinom. Das entspricht einer Inzidenz von 0,6 auf 1000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,57–0,64). Im Vergleich zur Therapie mit Sulfonylharnstoffen wiesen Patienten, die mit inkretinbasierten Arzneistoffen therapiert wurden, kein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome auf. Die angepasste Hazard-Ratio betrug 1,02 (95%-KI 0,84–1,23). Ebenso fand sich

kein Unterschied, wenn zwischen den beiden Substanzklassen GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmern unterschieden wurde. Auch die Dauer der Therapie zeigte keinen signifikanten Einfluss.

Fazit

Auch wenn sich in dieser Metaanalyse kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Pankreaskarzinomen zeigte, bleiben Fragen zum langfristigen Risiko der inkretinbasierten Therapie offen. Studien mit einem längeren Beob-

achtungszeitraum sind daher notwendig. Eine Therapie mit GLP-1-Analoga oder DPP-4-Hemmern solle nicht ungezielt und breit erfolgen, sondern immer nur nach Abwägung der Vorteile und möglichen Risiken, raten S.D. Bolen und N.M. Marithur im begleitenden Editorial zur Studie [1].

Quelle

Azoulay L, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: International multicentre cohort study. *BMJ* 2016; 352:i581.

Literatur

1. Bolen SD, Maruthur NM. The safety of incretin based drug treatments for type 2 diabetes. *BMJ* 2016; 352:i801.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Therapie nach Insult oder TIA

Pioglitazon reduziert das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt

Pioglitazon, ein Insulinsensitizer, zeigt in der Sekundärprophylaxe von Patienten mit Insulinresistenz nach einem ischämischen Schlaganfall eine signifikante Reduktion von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Gleichzeitig waren Knochenbrüche häufiger im Vergleich zu Placebo. Zu diesem Ergebnis kamen die Autoren der IRIS-Studie (Insulin resistance intervention after stroke).

Weltweit erleiden etwa 14 Millionen Menschen pro Jahr einen ischämischen Insult oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA). Lagen bereits einmal ein Schlaganfall oder eine TIA vor, besteht ein erhöhtes Risiko für erneut eintretende kardiovaskuläre Ereignisse. Etwa 50% aller Patienten mit Insult oder TIA weisen eine Insulinresistenz auf. Dies erhöht das kardiovaskuläre Risiko, meist in Kombination mit Hypertension, Dyslipidämie, Hyperkoagulopathie, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und endothelialer Dysfunktion. Um die Insulinsensitivität zu steigern, wird eine Strategie aus der Kombination von Bewegung, gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion und medikamentöser Therapie verfolgt. Pioglitazon, ein PPAR- γ -Agonist (peroxisome proliferator-activated receptor γ) ist als Insulinsensitizer zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Ob die Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Insulinresistenz nach einem ischämischen Insult oder einer TIA durch eine Behandlung mit Pioglitazon reduziert werden kann, sollte in der IRIS-Studie ermittelt werden.

Studiendesign

In die multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde IRIS-Studie wurden 3876 Patienten eingeschlossen. Die Studienteilnehmer waren im Schnitt 63,5 Jahre alt und hatten einen ischämischen Insult oder eine TIA maximal sechs Monate vor der Randomisierung (Tab. 1). Die für die Studienteilnahme obligate Insulinresistenz wurde mittels HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) ermittelt und musste $> 3,0$ betragen (Kasten). Patienten mit Diabetes mellitus waren von der Studie ausgeschlossen.

- 1939 Teilnehmer wurden auf eine Zieldosis von 45 mg Pioglitazon täglich eingestellt,

- 1937 Teilnehmer erhielten Placebo. Im Median vergingen in der Verum-Gruppe 81 Tage ab Eintritt des kardiovaskulären Ereignisses bis zur Randomisierung (Placebo-Gruppe: 79 Tage). Der HOMA-IR lag median bei 4,7 beziehungsweise 4,6.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der erste tödliche oder nichttödliche Schlaganfall oder Myokardinfarkt.

HOMA-IR

Das Homeostasis Model of Insulin Resistance (HOMA-IR) dient der Ermittlung der Schwere einer Insulinresistenz. Die Berechnung erfolgt durch Multiplikation der Nüchternblutglucose (mmol/l) und des Nüchterninsulinspiegels (μ U/ml) dividiert durch 22,5. Je höher der Wert, umso stärker ist die Insulinresistenz ausgeprägt.

Studienergebnisse

Nach der Intention-to-Treat-Analyse trat während des Follow-Up-Zeitraums von 4,8 Jahren bei 175 von 1939 Patienten (9,0%) des Pioglitazon-Arms und bei 228 von 1937 Patienten (11,8%) des Placebo-Arms der primäre Endpunkt ein. Das Hazard Ratio [HR] lag in der Pioglitazon-Gruppe bei 0,76 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,62–0,93; $p=0,007$). Bei den sekundären Endpunkten war die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus unter Pioglitazon um relativ 52% gesenkt (HR 0,48; 95%-KI 0,33–0,69; $p=0,001$). Während des Studienzeitraums wurden international die Definitionskriterien für Schlaganfall und Diabetes geändert. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache waren die Ergebnisse aber unverändert.

Weiterhin traten im Pioglitazon-Arm folgende Verbesserungen im Vergleich zu Placebo ein: Senkung von HOMA-IR, C-reaktivem Protein, Nüchternblutglucose, Nüchterntriglyceride und systolischem Blutdruck. Die Werte von HDL und LDL hingegen waren höher in der Pioglitazon-Gruppe.

Bereits bekannte unerwünschte Wirkungen unter Pioglitazon traten im Vergleich zu Placebo häufiger auf. Dies

waren Gewichtszunahme: +2,6 kg vs. -0,5 kg ($p < 0,001$); Ödeme: 35,6% vs. 24,9% ($p < 0,001$) und schwerwiegende Knochenbrüche, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Operation erforderten: 5,1% vs. 3,2% ($p = 0,003$). Es gab jedoch keine Unterschiede in Fällen von Herzinsuffizienz (74 vs. 71; $p = 0,80$) und Blasenkrebs (12 vs. 8; $p = 0,37$). Die Gesamtinzidenz für weitere Krebsentitäten war unter Verum nicht erhöht (133 Fälle vs. 150 Fälle; $p = 0,29$).

Diskussion

Die IRIS-Studie liefert Ergebnisse, die zunächst eindrucksvoll klingen. Diese stehen aber teilweise im Gegensatz zur 2007 veröffentlichten PROactive-Studie [1], in der unter Pioglitazon bei den primären Endpunkten Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder akutem

Konorsyndrom keine signifikanten Unterschiede zu Placebo festgestellt wurden. Dies liegt wahrscheinlich an der unterschiedlichen Studienpopulation. In der IRIS-Studie waren Diabetiker ausgeschlossen, in PROactive wurden nur Typ-2-Diabetiker (zum Teil schon mehrere Jahre diagnostiziert) geprüft.

Der Mechanismus, über den Pioglitazon die Rate an Insulten und Myokardinfarkten senkt, ist nicht bekannt, wahrscheinlich aber multifaktoriell bedingt. Entscheidend scheint aber der frühe Einsatz für die Wirksamkeit zu sein, also bevor ein manifester Diabetes mellitus entsteht. Dies müsste aber noch genauer überprüft werden.

Unter Bedingungen der IRIS-Studie können somit drei von 100 Patienten unter Pioglitazon in einem Zeitraum von fünf Jahren vor einem Myokard-

infarkt oder Insult bewahrt werden. Gleichzeitig erleiden aber zwei von 100 eine Knochenfraktur mit Krankenhausaufenthalt oder Operation.

Beachtet werden sollte aber auch, unter Pioglitazon eventuell einem erhöhten Risiko für Blasenkrebs ausgesetzt zu sein. In der IRIS-Studie ist zwar nur ein Trend zu erhöhtem Risiko zu erkennen, jedoch war die Studie für diese Untersuchung nicht entsprechend gepowert. Die Datenlage zur Risikoerhöhung ist nach wie vor heterogen, doch nahezu zeitgleich zur IRIS-Publikation wurde von Tuccori et al. im BMJ eine Kohortenstudie [2] mit 689616 Patientenjahren veröffentlicht, in der man die Anwendung von Pioglitazon und Blasenkrebsentstehung untersuchte. Im sehr langen Follow-Up von 14,5 Jahren wurde dafür ein erhöhtes Risiko ermittelt (adjustiertes HR 1,63; 95%-KI 1,22–2,19).

Somit sollte bei der engen Schere zwischen Nutzen und Risiko eine Therapie mit Pioglitazon individuell und sorgfältig abgewogen werden.

Quelle

Kernan WN, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.

Literatur

1. Wilcox R, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-73
2. Tuccori M, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:i1541.

Dr. Matthias Desch,
Wien

Tab. 1. IRIS-Studie [Kernan et al]

Erkrankung	Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA)
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch
Studienphase	Phase III
Studienteilnehmer	3876 mit Insulinresistenz
Intervention	Pioglitazon (n = 1939) Placebo (n = 1937)
Primärer Endpunkt	Tödlicher oder nichttödlicher Insult oder Myokardinfarkt
Sekundäre Endpunkte	Insult, akutes Koronarsyndrom, Kombination aus Insult, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt, andere Todesursachen, Diabetes mellitus, kognitive Funktion
Sponsor/Mitarbeit	Universität Yale, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Takeda Pharmaceuticals (nicht beteiligt bei Planung und Auswertung der Studie)
Studienregisternummer	NCT00091949 (ClinicalTrials.gov)

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Angiogenese-Inhibitor

Ramucirumab jetzt in drei Indikationen einsetzbar

Am 25. Januar 2016 hat die Europäische Kommission dem monoklonalen Antikörper Ramucirumab die Zulassungserweiterung für zwei Indikationen erteilt. Der Angiogenese-Inhibitor wurde in Kombination mit FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan) zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin progredient geworden ist. Außerdem wurde dem Antikörper am gleichen Tag in Kombination mit Docetaxel die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Zweitlinientherapie nach einer Platintherapie erteilt. Während des 32. Deutschen Krebskongresses im Februar 2016 wurden die entsprechenden Zulassungsstudien vorgestellt und diskutiert.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Clemes Unger, Freiburg

Ramucirumab (Cyramza®) ist ein humaner, monoklonaler Immunglobulin (Ig)G1-Antikörper, der sich spezifisch gegen die extrazelluläre Domäne des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Rezeptors 2 richtet. VEGFs sind Signalmoleküle, die sowohl für die Vaskulogenese in der Embryogenese als auch für die Angiogenese, also die Entstehung neuer Blutgefäße eine wichtige Rolle spielen. Für die Tumorangiogenese sind insbesondere die VEGF-Rezeptoren 1 und 2 relevant; der VEGF-Rezeptor 2 gilt als wichtigster Mediator [3]. Die Versorgung des Tumors kann durch die Hemmung der VEGF-Achse mit antiangiogenen Wirkstoffen wie Ramucirumab unterbunden werden, was eine Rückbildung bewirken kann. Bereits im Dezember 2014 wurde Ramucirumab sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Paclitaxel für die Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen. Damit bestehen für Ramucirumab in der EU derzeit Zulassungen in drei Indikationen [1].

NSCLC: Zulassungsstudie REVEL

Die Zulassung für das NSCLC erfolgte auf Basis der randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studie REVEL [2]. Diese hatte bei Patienten mit metastasiertem NSCLC, deren Erkrankung unter einer Platin-Therapie

progredient geworden war, die Kombination aus Ramucirumab und Docetaxel verglichen mit Docetaxel plus Placebo. In die Studie wurden sowohl Patienten mit plattenepithelialer als auch solche mit nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie eingeschlossen. Unter der Kombinationstherapie wurde für das Gesamtüberleben (OS), dem primären Endpunkt, eine signifikante Verlängerung von median 9,1 auf 10,5 Monate erzielt (Abb. 1). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,5 Monate im Verumarm versus 3,0 Monate im Kontrollarm (Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,68–0,86; $p < 0,0001$). Unerwünschte Ereignisse kamen in den beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig vor (98% vs. 95%). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3/4, die bei $\geq 10\%$ der Patienten auftraten, waren Neutropenie (49% vs. 40%), febrile Neutropenie (16% vs. 10%), Leukopenie (14% vs. 12%) und Fatigue (14% vs. 10%).

Längeres Gesamtüberleben für Darmkrebspatienten: RAISE

Die Zulassungserweiterung für mCRC beruht auf den Ergebnissen der multi-zentrischen, randomisierten, placebo-

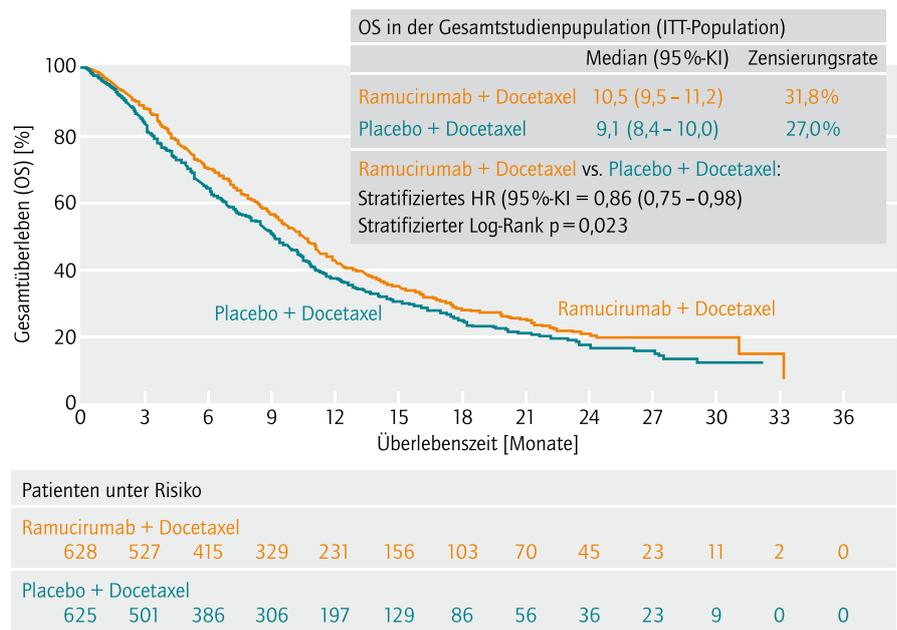


Abb. 1. Ramucirumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Zweitlinientherapie [nach 2]; KI: Konfidenzintervall

kontrollierten, doppelt verblindeten Studie RAISE [4]. In dieser Phase-III-Studie waren mCRC Patienten in der Zweitlinientherapie mit Ramucirumab plus FOLFIRI oder nur mit FOLFIRI behandelt worden. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie war das Versagen einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Unter der Behandlung mit Ramucirumab plus FOLFIRI erreichten die Studienteilnehmer ein medianes OS (primärer Studienendpunkt) von 13,3 Monaten im Vergleich zu 11,7 Monaten unter Placebo plus FOLFIRI (Abb. 2). Das mediane PFS verlängerte sich ebenfalls signifikant (5,7 vs. 4,5 Monate, HR 0,79; 95%-KI 0,70–0,90; $p < 0,0005$). In allen Subgruppen, inklusive KRAS-Status, zeigte sich für den Verumarm ein konsistenter Benefit. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (38% unter der Kombinationstherapie vs. 23% im Vergleichsarm), Hypertonie (11% vs. 3%), Diarrhö (11% vs. 10%) und Fatigue (12% vs. 8%). Die Rate febriler Neutropenie war ähnlich (3% vs. 2%) [4]. Die Lebensqualitätsparameter waren in beiden Armen ähnlich.

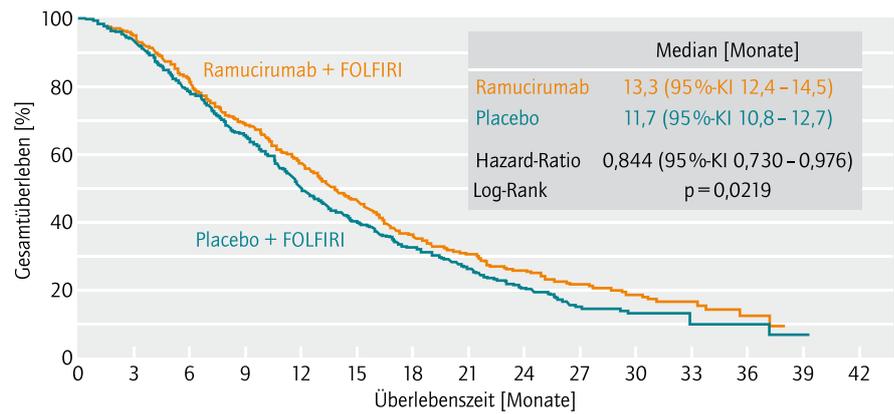
Quelle

Dr. Hartwig Büttner, Lilly Oncology, Bad Homburg; Prof. Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt; Priv.-Doz. Dr. Niels Reinmuth, Großhansdorf. Pressekonferenz „Im Fokus: Cyramza erhält EU-Zulassungen in der Therapie des NSCLC und mCRC“, veranstaltet von Lilly Oncology anlässlich des 32. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 25.02.2016.

Literatur

1. Fachinformation Cyramza®. Januar 2016.
2. Garon EB, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:665–73.
3. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B): monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2. *Curr Oncol Rep* 2011; 13:97–102.
4. Taberno J, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:499–508.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen



Patienten unter Risiko															
Ramucirumab + FOLFIRI	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
Placebo + FOLFIRI	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

Abb. 2. Ramucirumab bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin progredient wurde [nach 4]; KI: Konfidenzintervall

Kommentar

Der monoklonale, humane IgG1-Antikörper Ramucirumab (Cyramza®) ist zugelassen in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Tumorprogress nach vorausgegangener platin-basierter Chemotherapie. Seit Januar 2016 liegen nun zwei Indikationserweiterungen vor: Ramucirumab ist in Kombination mit FOLFIRI indiziert zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms während oder nach vorausgegangener Oxaliplatin-basierter Therapie. Weiterhin zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC in Kombination mit Docetaxel bei Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Schaut man sich die durch den Einsatz des Antikörpers gewonnene Lebenszeit an, so beträgt diese im Fall des Lungenkarzinoms 1,4 Monate und im Falle des Kolorektalkarzinoms 1,6 Monate. Diese „Overall Survival“-Daten sind statistisch signifikant – aber haben sie auch klinische Relevanz? Der Überlebenszeitgewinn ist zugegebenermaßen marginal. Die in der Fachinformation aufgeführte Liste der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Ramucirumab zeigen, dass der Einsatz des Antikörpers kritisch abgewogen werden sollte. Die Durchführung einer sorgfältigen

Nutzen-Risikoabwägung ist dann besonders geboten, wenn der zu erwartende klinische Benefit eher klein, die zu erwartenden Nebenwirkungen aber eher deutlich sind. HW von Heyden hat dies in einem Beitrag zur Therapie des Mammakarzinoms einmal treffend formuliert: „Wie niedrig darf der Nutzen einer bestimmten Therapie sein, um ihren Einsatz ausreichend zu begründen und wer soll nach welchen Richtlinien die Grenzen ziehen?“.

Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Neue Daten zu Afatinib und Nintedanib

Aktuelle Ergebnisse der Head-to-Head-Studie LUX-Lung 7 belegen für Afatinib Vorteile gegenüber Gefitinib: So verbesserte Afatinib im Vergleich zu Gefitinib signifikant das PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) und häufigen EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie [2, 3]. Für die Zweitlinientherapie konnte in der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 gezeigt werden, dass Nintedanib + Docetaxel das Gesamtüberleben signifikant verlängerte im Vergleich zu Placebo + Docetaxel bei Adenokarzinom-Patienten ohne therapierbare Mutationen – besonders profitierten Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf [4]. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Februar 2016 während des 32. Deutschen Krebskongresses in Berlin vorgestellt und diskutiert.

Adenokarzinome sind unter den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) der am häufigsten auftretende Histologietyp. Die histologische Klassifizierung ist klinisch relevant, da sie für die Therapieentscheidung maßgeblich ist. Da besonders Lungenkrebs sehr häufig durch bestimmte Treibermutation ausgelöst beziehungsweise gefördert wird, ist es sehr wichtig eine frühzeitige und routinemäßige Biomarker-Testung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durchzuführen, um diesen Patienten die Möglichkeit für eine zielgerichtete, angemessene Therapie zu eröffnen. Allerdings werden zurzeit in Deutschland nur bei rund 72% der Lungenkrebspatienten schon nach der Erstdiagnose ein EGFR-Mutationstest durchgeführt, sodass 35% der Patienten zu Beginn potenziell nicht richtig, also beispielsweise bei EGFR-Mutationen nicht schon in der Erstlinientherapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt werden, wie es die aktuelle Onkopedialeitlinie empfiehlt [1, 6].

NSCLC: Erste Head-to-Head-Studie zweier EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Neue Studiendaten zweier TKI erweitern nun die Evidenzlage in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit häufigen EGFR-Mutationen. Die kürzlich beim ESMO Asia 2015 vorgestellten Ergebnisse der Head-to-Head-Studie LUX-Lung 7 (Tab. 1) zeigen, dass der irreversible ErbB-Family-Blocker Afatinib (Giotrif®) das progressionsfreie Überleben (PFS) von Pa-

tienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del19/L858R) signifikant verbesserte gegenüber dem reversiblen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor Gefitinib (Iressa®) (Hazard-Ratio [HR] 0,73; $p=0,0165$). Die LUX-Lung-7-Studie ist die weltweit erste Head-to-Head-Studie, die zwei EGFR-gerichtete Therapien in der Erstlinie direkt miteinander vergleicht. Sie erreichte bereits zwei ihrer primären Studienendpunkte: das PFS – ermittelt durch eine unabhängige Begutachtung – und die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) [2, 3]. Die Daten zum dritten primären Studienendpunkt, dem Gesamtüberleben (OS), sind derzeit noch nicht verfügbar. Unter einer Therapie mit Afatinib konnte das Risiko einer Krankheitsprogression signifikant um 27% vs. Gefitinib reduziert werden (HR 0,73; $p=0,0165$). In präspezifizierten Landmarkanalysen nach 18 Monaten waren 27% der Patienten unter Afatinib noch progressionsfrei vs. 15% unter Gefitinib ($p=0,0176$); nach zwei Jahren war bei mehr als doppelt so vielen Patienten die Krankheit noch nicht fortgeschritten, verglichen mit Gefitinib (18% vs. 8%; $p=0,0184$). (Abb. 1) Damit war der Anteil an Patienten mit einem Langzeit-Benefit unter Afatinib höher als unter Gefitinib. Das verbesserte PFS unter Afatinib war unabhängig vom EGFR-Mutationstyp (Del19/L858R) konsistent nachweisbar. Zusätzlich sprachen signifikant mehr Patienten auf die Behandlung mit Afatinib an verglichen mit Gefitinib (70% vs. 56%; $p=0,0083$).

Die LUX-Lung-7-Studie bestätigte die bekannten Nebenwirkungsprofile bei

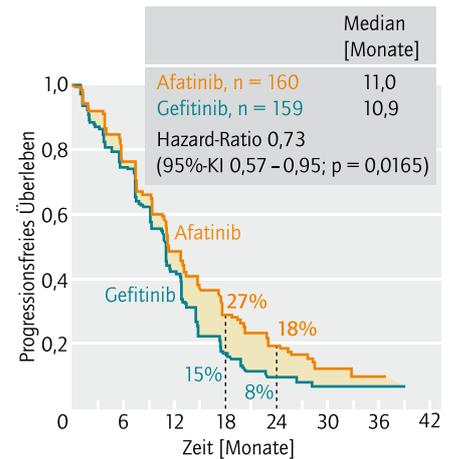


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) in der LUX-Lung-7-Studie. Afatinib verbesserte signifikant das PFS versus Gefitinib bei Del19/L858R.

der Therapien. Sowohl die Behandlung mit Afatinib als auch mit Gefitinib war allgemein gut verträglich, was zu gleich niedrigen Therapieabbruchraten in den Behandlungsarmen führte (6,3% vs. 6,3%) [2, 3]. Mit Afatinib ist eine flexible Dosisanpassung für eine bessere Verträglichkeit möglich [7]. Je nach Verträglichkeit kann die Dosis in 10-mg Schritten angepasst werden. Nach verträglichkeitsbedingten Dosisanpassungen bleiben wirksame Plasmaspiegel erhalten [7].

Erstmals seit zehn Jahren Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Zweitlinie

Auch in der Zweitlinientherapie gab es in den letzten Jahren deutliche Fortschritte zu verzeichnen. Seit einem Jahr steht mit dem dreifach zielgerichteten Angiokinase-Hemmer Nintedanib (Vargatef®) eine neue moderne Behandlungsoption für Patienten mit Adenokarzinom der Lunge ohne nachgewiesene therapierbare Mutation zur Verfügung. Nintedanib in Kombination mit Docetaxel verlängerte signifikant das Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie bei Adenokarzinom-Patienten im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie – im Median auf über ein Jahr (medianes OS: 12,6 Monate vs. 10,3 Monate; HR 0,83; $p=0,0359$) [4]. Mit Veröffentlichung der Ergebnisse der LUME-Lung 1-Studie wurde nach langer Zeit erstmals wieder eine Verlängerung der Überlebenszeit bei NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom-Histologie gezeigt. Das Gesamtüberleben war der sekundä-

re Hauptendpunkt der doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie; der primäre Endpunkt PFS in der Gesamtstudienpopulation wurde erreicht. Die LUME-Lung-1-Studie zeigte einen besonders deutlichen Vorteil für Patienten mit schlechter Prognose, das heißt aggressivem Krankheitsverlauf. Adenokarzinom-Patienten, deren Tumor innerhalb von neun Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie progredient war, profitierten von einem Gesamtüberlebensvorteil von drei Monaten (medianes OS: 10,9 vs. 7,9 Monate; HR 0,75; $p=0,0073$). Bei Patienten, die nicht auf eine Erstlinientherapie ansprachen, sogenannte refraktäre Patienten, lag der Überlebensvorteil sogar bei 3,5 Monaten (medianes OS: 9,8 vs. 6,3 Monate; HR 0,62; $p=0,0246$). Eine aktuelle Auswertung der Studie zeigt darüber hinaus eine Stabilisierung der Gesamtumorlast für bis zu 4 Monate durch die zusätzliche Gabe von Nintedanib [5]. Patienten profitierten von Nintedanib + Docetaxel, ohne dass die Kombinationstherapie die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigte [4].

Fazit

Die Behandlung des NSCLC in der Erst- und Zweitlinientherapie ist komplexer geworden, die Herausforderung, die individuell richtige Therapie für den Patienten zu wählen, größer. Eine Biomarkertestung schon nach der Erstdiagnose sollte zum Standard werden. Die neuen Daten zu Afatinib und die Erfahrungen mit Nintedanib aus einem Jahr Einsatz im klinischen Alltag sollten in die Überlegungen des behandelnden Arzt für individuelle Therapieentscheidungen eingehen – für den bestmöglichen Patientennutzen in der Erst- und Zweitlinie. Der Erhalt an Lebensqualität besonders für vorbehandelte Patienten hat im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert und sollte in die Erwägungen eingehen.

Quelle:

Karl-Mattias Deppermann, Düsseldorf, Nicolas Dickgreber, Rheine, David Heigener, Grosshansdorf; Pressegespräch Boehringer Ingelheim während des DKK 2016, Berlin, 24.02.2016.

Literatur:

1. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@view/html/index.html> (Letzter Zugriff 21.04.16).
2. Park K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7. LBA2, oral presentation at the ESMO Asia 2015 Congress in Singapore, 18–21 December 2015.
3. Park K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. [Epub ahead of print].
4. Reck M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143–55.
5. Reck M, et al. Tumour growth over time in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nintedanib plus docetaxel or placebo plus docetaxel: analysis of data from the LUME-Lung 1 study. Presented at European Cancer Congress, Vienna, Austria, 25–29 September 2015.
6. Spicer J, et al. EGFR Mutation testing and oncologic treatment choice in advanced NSCLC: global trends and differences. Presented at ELCC 2015, abstract number LBA2_PR.

Tab. 1. LUX-Lung 7 [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Neoplasie der Lunge
Studienziel	Vergleich Afatinib vs. Gefitinib in der Erstlinie bei EGFR-Mutation
Studientyp	Interventionsstudie, Phase IIb
Studiendesign	Randomisiert, parallel, Open-Label
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Afatinib (n= 160) • Gefitinib (n= 159)
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Therapieversagen • Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben
Sponsor	Boehringer Ingelheim
Studienregisternummer	NCT01466660 (ClinicalTrials.gov)

7. Yang JC, et al. Influence of dose adjustment on afatinib safety and efficacy in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC. *J Clin Oncol* 2015 33/suppl abstr. und Poster #8073.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Chronische myeloische Leukämie in chronischer Phase

Ponatinib in der Drittlinientherapie besonders wirksam

Während des diesjährigen Deutschen Krebskongresses in Berlin wurden aktuelle, auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vorgestellte Daten zu Ponatinib (Iclusig®) diskutiert. Die Auswertungen der PACE-Studie von Levy et al. und Hochhaus et al. zeigen, dass es bei CML-Patienten in der chronischen Phase (CP-CML) mit Intoleranz oder Versagen einer vorherigen Therapie unter einem Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) sinnvoll ist, Ponatinib aufgrund seiner überzeugenden antileukämischen Wirkung bereits früher einzusetzen und nicht für spätere Therapielinien aufzusparen [3, 5].

Der Aufklärung der Pathophysiologie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) folgte durch die Etablierung der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie ein immenser Durchbruch in der CML-Therapie [8]. Angesichts der zunehmenden Lebenserwartung von CML-Patienten nach Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) treten neue Ziele in den Vordergrund (Kasten).

Die Ponatinib-Zulassungsstudie

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie PACE waren 449 stark vorbe-

handelte Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ALL) mit Ponatinib behandelt worden. Sie hatten zuvor eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib oder Nilotinib gezeigt oder wiesen eine T315I-Mutation auf [1]. Im 3-Jahres-Update der PACE-Studie, das auf der Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) 2015 vorgestellt worden war, zeigte Ponatinib eine weiterhin überzeugende antileukämische

Ziele der CML-Therapie im Jahre 2016 [8]

- Erhöhung des Anteils der Patienten, die eine therapiefreie Remission, unter Umständen sogar Heilung der CML mit medikamentöser Therapie, das heißt ohne allogene Stammzelltransplantation erreichen können
- Verhinderung des Übergangs in eine Akzelerationsphase/Blastenkrise sowie der Entstehung von Resistenzen
- Verbesserung der Verträglichkeit der TKI-Therapie beziehungsweise der Compliance der Patienten
- Eradikation potentiell Rezidiv-verursachender leukämischer Stammzellen

Wirkung [2]. 59% der 267 CP-CML-Patienten erzielten ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) zu einem beliebigen Zeitpunkt und 39% ein gutes molekulares Ansprechen (MMR). Bei Patienten mit T315I-Mutation (n=64) erreichten 72% eine MCyR und 58% eine MMR. Das Ansprechen erwies sich zudem als dauerhaft: Nach drei Jahren lag der Anteil der CP-CML-Patienten, die weiterhin mindestens mit gutem zytogenetischem Ansprechen (MCyR) verblieben, bei geschätzten 83%. Das Gesamtüberleben nach drei Jahren lag bei geschätzten 81%.

Bessere Wirksamkeit unter Ponatinib bei früherem Einsatz

Zwei auf der ASH-Jahrestagung 2015 präsentierte Analysen der PACE-Studie unterstreichen die Bedeutung des Einsatzes von Ponatinib bereits in früherer Linie. Die Betrachtung beider Detailanalysen mit einer Nachbeobachtungszeit von jeweils vier Jahren führt zu dem Schluss, dass signifikant mehr CP-CML-Patienten ein besseres und dauerhaftes Ansprechen mit längerem progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erreichen, wenn Ponatinib bereits in früheren Therapielinien eingesetzt wird und nicht späteren vorbehalten bleibt. Die Post hoc-Analyse von Levy et al. zeigt, dass die Wirksamkeit von Ponatinib in der Drittlinie (3L, n=97) im Vergleich zum Einsatz in der Viertlinie oder späteren Therapien (4L+, n=154) signifikant besser ist [5] (Tab. 1). Patienten, die Ponatinib in der Drittlinientherapie erhielten, profitierten zudem von einem signifikant besseren dau-

erhaften Ansprechen: Während unter Ponatinib in der Drittlinientherapie geschätzt 89% der Patienten mit MCyR ihr Ansprechen für mindestens drei Jahre behielten, waren es in der Viertlinientherapie nach Bosutinib nur 53% (p=0,023). Das geschätzte 3-Jahres-PFS für den Einsatz von Ponatinib als Drittlinientherapie lag bei 72% im Vergleich zu 54% in 4L+ (p=0,016).

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Analyse von Hochhaus et al.: Sie zeigten in einem 4-Jahres-Follow-Up der PACE-Studie, dass Ponatinib bei CP-CML-Patienten (n=270) mit weniger vorangegangenen TKI-Behandlungen insgesamt wirksamer und sicherer war als bei sehr stark vorbehandelten Patienten [3]. Die Ansprechraten für eine MCyR unter Ponatinib lagen nach zwei vorangegangenen TKI bei 71% versus 49% bei drei vorangegangenen TKI; die entsprechenden Ansprechraten für eine CCyR bei 65% versus 45% und für eine MMR bei 42% versus 37%.

Während der EHA-Jahrestagung 2015 wurde von Müller et al. die Landmark-Analyse vorgestellt. Hier zeigte sich, dass auch bei den stark vorbehandelten Patienten der PACE-Studie der nach drei Monaten erreichte BCR-ABL-Spiegel und damit ein schnelles und tiefes Ansprechen relevant war für die Langzeitprognose [6]. Das PFS und OS nach zwei Jahren war mit dem zytogenetischen und molekularen Ansprechen nach 3, 6 und 12 Monaten assoziiert. Dabei waren die Vorteile beim PFS und OS umso größer, je schneller und tiefer der BCR-ABL-Spiegel nach Beginn der Therapie mit Ponatinib absank. Dem frühen Erreichen einer MMR kam hier offensichtlich eine besondere Bedeutung für die günstige Prognose zu. In einer weiteren Untersuchung von Nicolini et al. [7] wurden CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation mit ebensolchen Patienten aus dem EBMT-Register (European bone marrow transplant) verglichen, die einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen wurden. Dabei lebten mit Ponatinib behandelte Patienten signifikant länger als die transplantierten Patienten (Abb. 1).

Ansprechen bleibt auch bei reduzierter Dosierung erhalten

Aufgrund des Auftretens arterieller Gefäßverschlüsse (AOE, artery oc-

Tab. 1. Ansprechraten in der PACE-Studie [5]

	Drittlinie (n=98)	Viertlinie (oder später, n=153)	Viertlinie nach Bosutinib (n=22)
MCyR [%]	67	46	45
CCyR [%]	56	37	27
MMR [%]	42	34	18

CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen

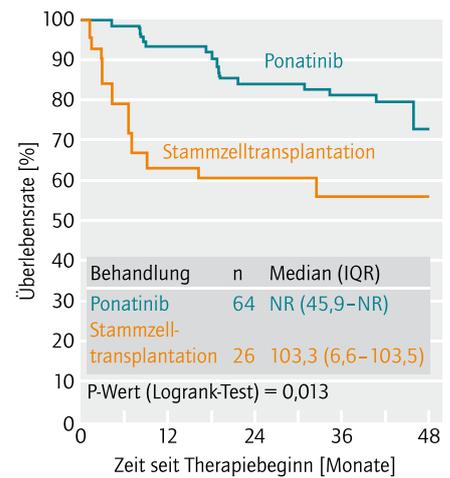


Abb. 1 Patienten mit einer CP-CML und einer T315I-Mutation überleben signifikant länger, wenn sie mit Ponatinib behandelt werden im Vergleich zu denen, die einer Stammzelltransplantation unterzogen werden [mod. nach 7]. IQR: Interquartilsabstand; NR: nicht erreicht

sive events) wurde in der PACE-Studie im Oktober 2013 die Ponatinib-Dosierung reduziert. Im 3-Jahres-Update von Cortes et al. lag daher ein besonderer Fokus auf dem Einfluss der Dosisreduktion (von 45 mg/Tag auf 30 mg/Tag oder 15 mg/Tag) auf den Erhalt des Ansprechens und das Auftreten von AOE [2]. Es zeigte sich, dass ein Großteil der Patienten in molekularer Remission (MMR) diese auch nach der Dosisreduktion aufrechterhalten konnte (94%); ebenso behielten 95% der Patienten in guter zytogenetischer Remission (MCyR) ihr Ansprechen nach der Dosisreduktion. Wie eine multivariate Analyse darlegt, kann für eine Dosisreduktion von Ponatinib um 15 mg/Tag eine Reduktion des Risikos für arterielle Verschlussereignisse um ungefähr 33% vorausgesagt werden [4].

Fazit

Die bei der ASH- und EHA-Jahrestagung 2015 präsentierten Updates der für Ponatinib zulassungsrele-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

vanten PACE-Studie legen nahe, Ponatinib nicht für den Einsatz in der Viert- oder Fünftlinientherapie aufzusparen. Ponatinib erzielt bei CP-CML-Patienten mit mehrfacher TKI-Resistenz oder T315I-Mutation in früheren Therapielinien höhere Remissionsraten mit tiefem und dauerhaftem Ansprechen als in späteren. Dies überträgt sich auch in ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Quelle

Prof. Dr. Tim Brümmendorf, Aachen. Symposium & Meet the Expert „Resistenzen überwinden: Zukunftsweisende Behandlungsstrategien bei CML und NSCLC“, veranstaltet von ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH im Rahmen des 32. Deut-

schen Krebskongresses 2016, Berlin, 26. Februar 2016.

Literatur:

1. Cortes J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369,1783–96.
2. Cortes J, et al. Ponatinib efficacy and safety in heavily pretreated leukemia patients: 3-year results of the PACE trial. *European Hematology Association (EHA) Wien 2015, Abstract P234.*
3. Hochhaus A, et al. Efficacy and safety of ponatinib in CP-CML patients by number of prior tyrosine kinase inhibitors: 4-year follow-up of the phase 2 PACE trial. *American Society of Hematology (ASH) Orlando 2015, Abstract 4025.*
4. Hochhaus A, et al. Clinical impact of dose modification and dose intensity on response to ponatinib (PON) in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (ph+) leukemias. *J Clin Oncol* 2014;32(5 Suppl): Abstract 7084.
5. Levy MY, et al. Relationship of line of therapy to efficacy for ponatinib in 3rd-line versus 4th-line chronic-phase chronic myeloid leukemia. *American Society of Hematology (ASH) Orlando 2015, Abstract 1588.*
6. Müller MC, et al. Responses at early landmark time points are associated with outcomes in heavily pretreated CP-CML patients treated with ponatinib. *European Hematology Association (EHA) Wien 2015, Abstract P235.*
7. Nicolini et al. The impact of ponatinib vs. allogeneic stem cell transplantation (SCT) on outcomes in patients with chronic myeloid leukemia (CML) or Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ph+ ALL) with T315I mutation. *American Society of Hematology (ASH) Orlando 2015, Abstract 480.*
8. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloidische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie* 1/2 (2016): 3–12.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Opioidoide in der Anästhesie

Lesinurad – Selektiver URAT1-Transporter-Inhibitor zur Behandlung der Hyperurikämie

Leserbrief zum Beitrag „Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management“ in *Arzneimitteltherapie* 2016;34:112–9

Als immunologische Auslöser für die Anaphylaxie wurden IgE und, in Klammern gesetzt, Immunkomplexe mit IgG und IgM genannt. Das ist richtig. Der Leser denkt nur selten an die im weiteren Sinne dazugehörige Fehltransfusion bei inkompatiblen ABO-Blutgruppen. Hier sind die zirkulierenden IgM-Antikörper („Isoagglutinine“) des Empfängers verantwortlich. Sie agglutinieren und hämolysieren unter massiver Bindung von Komplement die Erythrozyten des Spenders. Die dabei in großen Mengen frei werdenden Abbauprodukte, vor allen C3a und C5a, aktivieren Mastzellen und Basophile (daher auch als „Anaphylatoxine“ bezeichnet). So kommt es zu Unwohlsein, Asthma, Urtikaria und Schock als Sofortreaktion, bevor weitere Komplikationen etwa in der Niere auftreten. Das erklärt, weshalb in solchen Fällen auch ohne spezifisches IgE anaphylaktische Phänomene nahezu gesetzmäßig als erste Hinweise auftreten.

Prof. Dr. Hanns-Wolf Baenkler,
Erlangen



Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management“ *Arzneimitteltherapie* 2016;34:112–9.
Diesen Beitrag finden

Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Pressekonferenz

Aktinische Keratosen

Neue S3-Leitlinie und Stellenwert der Feldtherapie mit Ingenolmebutat

Die aktuelle S3-Leitlinie der Internationalen Liga der Dermatologischen Gesellschaften (ILDS) und des Europäischen Forums für Dermatologie (EDF) bietet evidenz- und konsensusbasierte Therapieempfehlungen für verschiedene Patientengruppen mit aktinischen Keratosen (AK). Mit einer starken Empfehlung wurde der Einsatz von Ingenolmebutat bei AK-Patienten mit einer sogenannten Feldkanzerisierung sowie mit multiplen Läsionen versehen [1], wie auf einer von LEO Pharma initiierten Pressekonferenz im Rahmen der DDG KOMPAKT 2016 berichtet wurde.

Bei der aktinischen Keratose handelt es sich per definitionem um ein Plattenepithelkarzinom der Epidermis in situ. Aktinische Keratosen entwickeln sich bevorzugt an chronisch sonnenlichtexponierten Hautarealen des älteren Menschen. Dabei treten sie häufig disseminiert und im Sinne der „Feldkanzerisierung“ in verschiedenen, auch subklinischen, Stadien auf. Das Transformationsrisiko der einzelnen Läsionen zum invasiven Plattenepithelkarzinom lässt sich derzeit nicht vorhersagen [1]. Da jede aktinische Keratose das Potenzial habe, in ein invasives Plattenepithelkarzinom überzugehen, kommt es nach Ansicht von Experten darauf an, auch die weder

sichtbaren noch palpablen subklinischen Läsionen mit zu behandeln. Die aktuelle S3-Leitlinie der ILDS/EDF rechnet Patienten, die mindestens sechs voneinander abgrenzbare Läsionen in einer Körperregion/einem Hautfeld aufweisen, zur Subgruppe der „multiplen AK-Läsionen“ und Patienten, bei denen zusätzlich zusammenhängende Areale mit Zeichen chronischer Lichtschädigung und Hyperkeratosen vorliegen, zur Patientengruppe mit „Feldkanzerisierung“ [3].

Starke S3-Empfehlung: Feldtherapie mit Ingenolmebutat

Zur Behandlung der aktinischen Keratose sind verschiedene physikalische,

pharmakologische sowie photodynamische Therapieansätze verfügbar. Während sich die sogenannten läsionsgerichteten Therapien gegen klinisch sichtbare oder palpable Läsionen richten, dienen „feldgerichtete“ Therapien nicht nur der alleinigen Verkleinerung manifester Keratose-Areale: Sie können zusätzlich auch latente, subklinische Areale mit atypischen Keratinozyten erfassen, die sich ebenfalls im lichtgeschädigten Hautfeld befinden [3].

In der aktualisierten S3-Leitlinie der ILDS/EDF wurde der Einsatz von Ingenolmebutat (Picato®) bei Feldkanzerisierung oder multiplen Läsionen auf der Basis der verfügbaren Phase-III-Studien sowie Therapieerfahrungen von Experten mit einer starken Empfehlung versehen (Tab. 1). Ingenolmebutat wird sowohl mit einer direkten lokalen Zytotoxizität als auch Förderung einer Entzündungsreaktion assoziiert, die durch eine örtlich begrenzte Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine sowie durch Infiltration immunkompetenter Zellen charakterisiert ist [2].

In der zweiarmigen Studie FIELD1 wurde der sequenzielle Einsatz von Ingenolmebutat 150 µg/g versus Vehikel jeweils drei Wochen im Anschluss an eine (läsionsgerichtete) Kryothera-

Tab. 1 Aktuelle Therapieempfehlungen der ILDS/EDF [nach 3]

Empfehlungsstärke	Solitäre AK	Multiple AK-Läsionen	Feldkanzerisierung	Immunsupprimierte Patienten mit AK
	Konsequenter Sonnenschutz für alle Patientengruppen obligat			
↑↑ Starke Empfehlung	Kryotherapie	5-Fluorouracil (0,5 %), Imiquimod (3,75 %), Ingenolmebutat 0,015%/0,05 %, MAL-PDT, ALA-PDT		
↑ Schwache Empfehlung	Kürettage*, 5-FU (0,5 %), 5-FU (5 %), 5-FU (0,5 %) plus Salicylsäure (10%)*, Imiquimod (3,75%), Imiquimod (5%), Ingenolmebutat 0,015%/0,05 %, ALA-PDT, MAL-PDT	Kryotherapie*, Diclofenac-(3%)-Hyaluronsäure-Gel (2,5 %), 5-FU (5 %), 5-FU (0,5 %) plus Salicylsäure (10%)*, Imiquimod (2,5 %), CO ₂ -Laser, Er:YAG-Laser	Kryotherapie*, Kürettage*, 5-FU (5 %), Imiquimod (5%)*, ALA-PDT, MAL-PDT	
0 Keine Empfehlung	Diclofenac-(3%)-HA-Gel (2,5 %), Imiquimod (2,5 %), CO ₂ -Laser, Er:YAG-Laser	Kürettage*		Diclofenac-(3%)-HA-Gel (2,5 %), 5-FU (0,5 %), 5-FU (0,5 %) plus Salicylsäure (10 %), Imiquimod (2,5 %), Imiquimod (3,75 %), Ingenolmebutat 0,015 %/0,05 %

AK: Aktinische Keratose; ALA: 5-Aminolävulinsäure; Er:YAG-Laser: Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; FU: Fluorouracil; HA: Hyaluronsäure; MAL: Methylaminolevulinat; PDT: Photodynamische Therapie

*Bei der Verwendung dieser Therapieverfahren sind spezifische Einschränkungen der Empfehlung zu berücksichtigen (siehe [3])

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

pie aller sichtbaren Läsionen an Gesicht und Kopfhaut bei 329 Patienten evaluiert [1].

Nach zwölf Monaten erreichten mit Kryotherapie gefolgt von Ingenolmebutat behandelte Patienten nicht nur höhere vollständige Abheilungsraten (30,5% vs. 18,5%; $p=0,01$) und eine prozentual größere Reduktion der durchschnittlichen Läsionsanzahl im Vergleich zu Kryotherapie gefolgt von Vehikel-behandelten Patienten (68,2% vs. 54,1%; $p=0,002$): Sequenziell mit Ingenolmebutat als Feldtherapie behandelte Patienten entwickelten auch seltener neue Läsionen als mit Vehikel in Sequenz behandelte Patienten (38,9% vs. 51,9%; $p=0,02$), was laut Experten für die Wirkung von Ingenolmebutat auf subklinische Läsionen spreche [1].

Praxisrelevante Vorteile von Ingenolmebutat

Als praxisrelevante Besonderheiten des Wirkstoffs wurden die Kürze der Anwendungsdauer, die Option zur arztkontrollierten Therapie sowie die Zulassung hervorgehoben, die sich nicht auf Kopf oder Gesichtshaut beschränkt, sondern auch die flächige Behandlung von Rumpf und Extremitäten ermöglicht: Zur Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut wird Ingenolmebutat an nur drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich (150 µg/g Gel) und zur Anwendung am Stamm und an den Extremitäten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich (500 µg/g Gel) aufgetragen [2]. Da der Wirkstoff nicht systemisch absorbiert wird, sind keine systemischen Auswirkungen der

Lokaltherapie zu erwarten: Eine Zulassungsbeschränkung bei immunsupprimierten Patienten bestehe folglich nicht.

Quelle

Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth, Bochum, Dr. med. Kai-Martin Thoms, Göttingen; Pressekonferenz „Aktinische Keratosen: Neue Leitlinienempfehlungen und Stellenwert der Feldtherapie“, veranstaltet von LEO Pharma im Rahmen der DDG KOMPAKT 2016, Leipzig, 26. Februar 2016.

Literatur

1. Berman B, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol* 2014;13:741-7.
2. Fachinformation Picato®; Stand: 31.7.2015.
3. Werner RN, et al. Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis (Update), 2015. Online unter www.euroderm.org [Zugriff am 20.04.2016].

Dr. Yuri Sankawa, Stuttgart

Hypercholesterinämie

PCSK9-Inhibitor Evolocumab als wirksame Option zur LDL-Cholesterolsenkung

Das LDL-Cholesterin ist ein entscheidender Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK). Mit der bisherigen Standardtherapie mit Statinen werden jedoch insbesondere bei Hochrisiko-Patienten die Zielwerte oft nicht erreicht. Mit dem monoklonalen Antikörper Evolocumab steht eine innovative Substanz zur Verfügung, mit der eine starke zusätzliche LDL-Cholesterolsenkung erreicht werden kann, so das Fazit einer von der Firma Amgen im Rahmen des diesjährigen Kardiologenkongresses veranstalteten Pressekonferenz.

Die KHK und ihre Folgen sind weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland. Zurzeit kommt es jährlich zu etwa 353 000 Todesfällen durch kardiovaskuläre Erkrankungen, und die Tendenz ist angesichts der demographischen Entwicklung steigend. Einer der wichtigsten Risikofaktoren ist das Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin. Dieses ist nicht nur ein Risikoindikator, sondern kausal in die Entstehung und Progression der Arteriosklerose eingebunden. Die KHK-Ereignisrate korreliert mit der Höhe des LDL-Cholesterin-Spiegels. Genetische Untersuchungen konnten zeigen, dass ein um 1 mmol/l (entspricht ca. 40 mg/dl) niedrigerer LDL-Cholesterin-Spiegel das kardiovaskuläre Risiko halbiert. Durch eine therapeutische LDL-Cholesterin-Senkung um 1 mmol/l wird

das Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis um 22% gesenkt [2]. Bei einer Senkung des LDL-Wertes auf <50 mg/dl beträgt nach den Ergebnissen einer großen Metaanalyse das 1-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis weniger als 5% im Vergleich zu 16,5% bei einem LDL-Wert zwischen 70 bis 100 mg/dl. Deshalb gilt für das

LDL-Cholesterin: „The lower the better“. Bei Hochrisiko-Patienten, also Patienten mit einer manifesten KHK oder einer familiären Hypercholesterinämie, sollte heute entsprechend der offiziellen Leitlinien ein Zielwert <70 mg/dl angestrebt werden. Bei diesem Wert kann man von einer Plaquestabilisierung, eventuell sogar von einer Regression, ausgehen.

Limitationen der Statin-Therapie

Der bisherige Standard in der Lipidtherapie sind die Statine, die das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um ein Viertel senken. Doch viele Patienten erreichen trotz hoher Dosis oder Kombination mit Ezetimib nicht den Zielwert. Bei etwa 10% muss die Dosis wegen einer Myopathie reduziert oder die Substanz ganz abgesetzt werden. Dazu gehören vor allem Hochrisiko-Patienten, inklusive solche mit einer familiären Hypercholesterinämie. Für eine Hypercholesterinämie, die durch eine Mutation des LDL-Rezeptor-Gens verursacht wird, sprechen ein hohes LDL-Cholesterin und eine entsprechende Familienanamnese. In Deutschland gibt es schätzungsweise 173 000 Hochrisiko-Patienten, die trotz einer maximalen Lipid-senkenden Therapie einen LDL-Cholesterin-Wert von >160 mg/dl aufweisen. Somit besteht dringender Bedarf für neue effektivere Therapie-strategien.

Es stand in der AMT

Inhibitoren der Proproteinase
Subtilisin/Kexin Typ 9
(PCSK9)
Arzneimitteltherapie
2015;33:371-8.



Diesen Beitrag finden
Sie als Abonnent auch auf der AMT-
Website
[www.arzneimitteltherapie.de!](http://www.arzneimitteltherapie.de)

PCSK9-Hemmung: ein neues Therapiekonzept

PCSK9 ist ein Protein, das an die LDL-Rezeptoren bindet, was zu deren Abbau führt. Somit stehen weniger LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten zur Verfügung, um das LDL-Cholesterin aus dem Blut zu eliminieren. PCSK9 verringert die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors. Antikörper gegen PCSK9 erhöhen dessen Verfügbarkeit und senken somit das LDL-Cholesterin. Die Hemmung des PCSK9-Stoffwechsels ist ein neuer vielversprechender Therapieansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins. Die additive Gabe eines PCSK9-Inhibitors zusätzlich zu einem Statin erscheint sinnvoll, da Statine nicht nur die Cholesterin-Synthese hemmen, sondern auch die Expression der LDL-Rezeptoren erhöhen, was eine Gegenregulation in Form einer PCSK9-Induktion zur Folge hat. Dies erklärt, warum eine Erhöhung der Statin-Dosis nur einen geringen zusätzlichen Effekt zeigt. Mit dem vollständig humanen monoklonalen Antikörper Evolocumab (Repatha®) steht ein potenter PCSK9-Inhibitor zur Verfügung, der im Rahmen eines umfangreichen Programms in 20 Studien mit 30 000 Patienten (PROFICIO: Program to reduce LDL-C and cardiovascular outcomes following inhibition of PCSK9 in different populations) untersucht wird.

Starke LDL-Cholesterin-Senkung

Bei Hochrisiko-Patienten kann mit Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder ohne ein Statin das LDL-Cholesterin relativ um rund 60% gesenkt werden. Dies gilt sowohl für Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit (GAUSS3-Studie: Goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin intolerant subjects) [1] als auch für Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie (RUTHERFORD-Studie: Reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder study) [3]. In einer Langzeitstudie konnte insgesamt bei bis zu 94% der mit Evolocumab in Kombination mit einem Statin behandelten Patienten ein LDL-Cholesterin-Zielwert <70 mg/dl erreicht werden [4]. Die Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie FOURIER (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk) mit 27 564 Patienten, die in der zweiten Jahreshälfte vorliegen dürften, werden zeigen, ob mit Evolocumab auch die kardiovaskuläre Ereignisrate gesenkt werden kann.

Fazit

Mit der bisherigen Standardtherapie erreichen kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten häufig nicht den LDL-Cholesterin-Zielwert

<70 mg/dl. Mit dem neuen PCSK9-Inhibitor Evolocumab steht eine innovative Substanz zur Verfügung, mithilfe derer der LDL-Cholesterin-Wert durchschnittlich um etwa 60% gesenkt werden kann.

Quelle

Prof. Ulrich Laufs, Homburg/Saar, Prof. Martin Merkel, Hannover, Pressekonferenz: „Therapievorsprung durch Biotech: Repatha® (Evolocumab) zur Cholesterinsenkung bei Hochrisiko-Patienten“, veranstaltet von Amgen im Rahmen der 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 31. März 2016.

Literatur

1. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/NCT01984424> [Zugriff 04/2016]
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
3. Raal FJ, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17.
4. Robinson JG, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870-83.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Asthma bronchiale

Neuer Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab

Mepolizumab ist ein neuer Anti-Interleukin-5-Antikörper. Er ist als Zusatztherapie für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bronchiale zugelassen und ist seit Februar 2016 in Deutschland verfügbar. Die zugehörigen Studiendaten wurden auf einer Pressekonferenz von GlaxoSmithKline im Dezember 2015 vorgestellt.

Bei etwa 60% der Patienten mit schwerem Asthma bronchiale ist das Entzündungsmuster der Atemwege durch einen erhöhten Anteil eosinophiler Granulozyten („Eosinophile“) gekennzeichnet. Diese Leukozyten nehmen hier eine Schlüsselrolle in der Entzündungskaskade ein. Allergische Reaktionen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Die Pati-

enten mit diesem Asthma-Phänotyp erkranken meist vergleichsweise spät und zeigen oft eine ausgeprägte Symptomatik mit häufigen Exazerbationen.

Antikörper gegen Interleukin 5

Mepolizumab (Nucala®) ermöglicht eine gezielte Behandlung des schweren eosinophilen Asthma bronchiale. Es ist der erste und bislang einzige

Es stand in der AMT

Interleukin-5-Antagonist – Mepolizumab bei allergischem Asthma bronchiale. *Arzneimitteltherapie* 2015;33:62-3.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

zugelassene monoklonale Antikörper, der sich gegen Interleukin 5 (IL-5) richtet (Kasten, Abb. 1).

Der humanisierte Antikörper Mepolizumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf Eosinophilen. Dadurch verhindert er die Bindung von IL-5 an seinen Rezeptor, verhindert die Signaltransduktion und hemmt die Bioaktivität von IL-5.

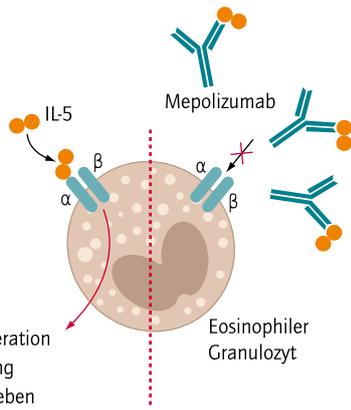


Abb. 1. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Bindung von IL-5 an die α-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes an der Zelloberfläche der Eosinophilen blockiert [mod. nach Vorlage von GlaxoSmithKline]

Als Folge wird die Produktion von eosinophilen Granulozyten zurückgedrängt und deren Überleben eingeschränkt. Dadurch sinkt die Zahl der Eosinophilen in Blut, Gewebe und Sputum sowie das Risiko für Asthma-Exazerbationen.

Alle vier Wochen subkutan

Der neue Antikörper wird als Zusatztherapie zur bestehenden Asthmamedikation alle vier Wochen injiziert. Er ist ausschließlich zur subkutanen Injektion zugelassen.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mepolizumab wurden durch ein klinisches Phase-II/III-Studienprogramm bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale evaluiert. Das Entwicklungsprogramm umfasste neun Studien (unter anderem MENSA, SIRIUS, DREAM) und schloss insgesamt 915 Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bronchiale ein, die trotz intensiver Therapiemaßnahmen keine Kontrolle ihrer Asthma-Erkrankung erreichen konnten.

Die Patienten wurden über eine Dauer von 24 bis 52 Wochen entweder subkutan oder intravenös mit Mepolizumab behandelt, immer zusätzlich zur Stan-

dardmedikation, wie hoch dosierten inhalativen Glucocorticoiden.

In diesen Studien konnte Mepolizumab die Rate an Asthma-Exazerbationen signifikant um 50 bis 60% reduzieren sowie Lungenfunktion und Lebensqualität verbessern. Außerdem konnte teilweise bei über der Hälfte der Patienten die Dosis oraler Glucocorticoide um mindestens 50% reduziert werden, ohne dass sich die Symptome verschlimmerten.

Zu den unerwünschten Wirkungen des neuen Antikörpers gehören Kopfschmerzen sowie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und systemische Überempfindlichkeitsreaktionen; anaphylaktische Reaktionen sind bisher nicht aufgetreten.

Schweres refraktäres Asthma bronchiale

Da Mepolizumab nur beim eosinophilen Erkrankungstyp wirkt, muss vor dem Einsatz sowohl ein schweres refraktäres Asthma bronchiale als auch die Eosinophilie nachgewiesen werden.

Schweres Asthma bronchiale bedeutet, dass die Patienten eine hohe Erhaltungsdosis inhalativer Glucocorticoide und eine weitere Asthmamedikation benötigen, systemische Glucocorticoide benötigen und/oder in den letzten zwölf Monaten zwei oder mehr Exazerbationen hatten. Letztere waren in den Zulassungsstudien definiert als Verschlimmerung des Asthmas, die eine Anwendung von systemischen Glucocorticoiden, einen Krankenhausaufenthalt oder den Besuch einer Notaufnahme erforderlich machte.

Davon zu unterscheiden ist das „schwierige Asthma“, dessen mangelnde Therapierbarkeit anderen Faktoren geschuldet ist, wie mangelnder Compliance, persistierender Allergenexposition (z. B. Tierhaare), Komorbiditäten (z. B. Fettleibigkeit) und Nicotinabusus. Auch diese Patienten sprechen oft

nicht ausreichend auf eine Standardtherapie an, was jedoch andere Gründe hat.

Nur für Patienten mit Eosinophilie geeignet

Bei einem eosinophilen Asthma bronchiale ist die Zahl der Eosinophilen im Blut erhöht, was sich im Differenzialblutbild nachweisen lässt. Derzeit gibt es noch keinen definierten Grenzwert. In den Studien MENSA und SIRIUS wiesen die Teilnehmer bei Therapiebeginn Eosinophilenwerte von mindestens 150 Zellen/ μ l Blut beziehungsweise 300 Zellen/ μ l während der vorangehenden zwölf Monate auf. Diese Werte werden derzeit auch für die Therapie mit Mepolizumab empfohlen.

Bei einem schweren allergischen Asthma bronchiale ist Mepolizumab hingegen nicht indiziert, hier stehen Alternativen wie der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zur Verfügung.

Quelle

Prof. Dr. Torsten Strohmeyer, München, Dr. Cordula Mohrlang, München, Dr. Volker Töpfer, Ulm, Einführungspressekonferenz „Nucala® – die erste gezielte Anti-IL-5-Therapie für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma“, München, 14. Dezember 2015, veranstaltet von GlaxoSmithKline, München.

Literatur

- Bel EH, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910–7.
- Bel EH, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- Ortega HG, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.
- Pavord ID, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–9.
- Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale von Nucala® (Mepolizumab) online unter http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/index_en.htm (Letzter Zugriff am 05.02.16).

Dr. Bettina Wagner, Konstanz

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta, AstraZeneca): Die fixe Kombination des neuen Beta-Lactamase-Hemmers Avibactam und des bekannten Beta-Lactam-Antibiotikums Ceftazidim soll zugelassen werden bei:

- Komplizierten intraabdominellen Infektionen
- Komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis
- Im Krankenhaus erworbenen Lungentzündungen, einschließlich beatmungsassozierten Pneumonien

Außerdem soll das Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe Gram-negative Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungsempfehlung für Chlorhexidin-Gel außerhalb der EU (Umbipro, GlaxoSmithKline): Das Gel mit dem Antiseptikum Chlorhexidin soll bei Neugeborenen zur Prophylaxe von Omphalitis (Bauchnabelentzündung, Nabelentzündung) eingesetzt werden. Das CHMP unterstützt seit 2004 durch Zulassungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der EU Länder, die über eine geringe Kapazität der Regulierungsbehörden verfügen (Artikel 58).

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungsempfehlung für Daclizumab (Zinbryta, Biogen Idec): Der humanisierte monoklonale Antikörper (IgG₁) soll zugelassen werden zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose. Der Antikörper bindet an CD25 und verhindert so die Bindung von Interleukin-2 an CD25.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungsempfehlung für Lutetium-(¹⁷⁷Lu)-Chlorid (EndolucinBeta, ITG Isotope Technologies Garching): Das Radiopharmakon wird nicht eigenständig am Patienten angewendet, sondern soll zusammen mit einer Trägersubstanz zur lokalen zielgerichteten Strahlentherapie im Körper eingesetzt

werden. Beispielsweise wird durch Kopplung an PSMA die Bestrahlung von Prostatakarzinomen ermöglicht.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungsempfehlung für Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey, Gilead): Die Fixkombination der antiretroviralen Wirkstoffe soll für die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1-Infektion eingesetzt werden. Es dürfen keine Mutationen vorliegen, die mit einer Resistenz gegenüber NNRTI (Nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Zudem darf eine Viruslast von 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml nicht überschritten sein. Emtricitabin und Tenofoviralafenamid sind Substrate und kompetitive Inhibitoren der reversen Transcriptase und führen zum Kettenabbruch, im Gegensatz dazu wird die Aktivität von Rilpivirin über eine nicht-kompetitive Hemmung derselben vermittelt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungsempfehlung für Opicapron (Ongentys, Bial): Der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer soll zugelassen werden als zusätzliche Therapie zur Kombination von Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und motorischen Störungen aufgrund von End-of-dose-Fluktuationen, die mit Levodopa plus Decarboxylasehemmer nicht ausreichend stabilisiert werden können.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungsempfehlung für Pankreas-Pulver (Enzeppi, Aptalis): Die magensaftresistenten Kapseln enthalten mehrere aus dem Pankreas von Schweinen gewonnene Enzyme, darunter Lipasen, Amylasen und Proteasen. Verfügbar sind die Kapseln mit 5000, 10 000, 25 000 oder 40 000 Einheiten und sollen eingesetzt werden zur Pankreas-Enzym-Ersatztherapie bei exokriner Pankreasinsuffizienz aufgrund von Mukoviszidose oder anderen Ursachen (z. B. chronische Pankreatitis, Post-Pankreatektomie oder Pankreaskarzinom) bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der **Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)** den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Zulassungserweiterung für Atazanavir (Reyataz, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Das Virustatikum soll zur Therapie einer HIV-1-Infektion ab einem Alter von 3 Monaten und einem Gewicht von 5 kg eingesetzt werden. Der Zusatz, dass die Daten für Kinder von 6 bis 18 Jahren begrenzt sind, soll entfallen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche) *empfohlen*: Der Angiogenesehemmer soll zukünftig auch in der Erstlinientherapie bei metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ohne Plattenepithelhistologie mit EGFR-aktivierender Mutation eingesetzt werden. Die Zulassung gilt für die Kombination mit Erlotinib. Bevacizumab ist bereits in vielen weiteren onkologischen Indikationen zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Deferipron (Ferriprox, Apotex) *empfohlen*: Der Eisenchelatbildner ist zukünftig zugelassen zur Monotherapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major, wenn andere Eisenchelatoren versagen. Außerdem ist die Kombination mit anderen Chelatbildnern zukünftig möglich, wenn eine Monotherapie nicht ausreicht oder lebensbedrohliche Komplikationen durch die Eisenüberladung drohen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Everolimus (Afinitor, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinase-Inhibitor soll zukünftig auch bei neuroendokrinen Tumoren (NET) mit Ursprung in der Lunge oder im Magen-Darm-Trakt eingesetzt werden können. Bisher wurden bereits NET mit pankreatischem Ursprung behandelt. Weiterhin wird Everolimus bei fortgeschrittenem Mamma- und Nierenzellkarzinom eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Ceftarolinfosamil (Zinforo, AstraZeneca) *empfohlen*: Das Cephalosporin darf zukünftig auch bei Kindern ab 2 Monaten zur Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen und ambulant erworbener Pneumonie angewendet werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) darf bei der Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) zukünftig auch bei Patienten, die nicht vorbehandelt sind, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für humanes normales Immunglobulin (HyQvia, Baxalta) *empfohlen*: Das Präparat darf zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) mit entsprechender Immunschwäche als Substitutionstherapie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Liraglutid (Victoza, Novo Nordisk) *empfohlen*: Das GLP-1-Analogen darf zukünftig auch als Monotherapie bei Patienten mit

Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen bestehen.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Zulassungserweiterung für Obinutuzumab (Gazyvaro, Roche) *empfohlen*: Der Anti-CD20-Antikörper soll zukünftig auch bei follikulären Lymphomen eingesetzt werden, bislang galt die Zulassung für die Therapie der CLL.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Hinweis zur Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden: Nach Abschluss eines Reviews zum Risiko für eine Pneumonie, die eine bekannte unerwünschte Wirkung inhalierbarer Glucocorticoide ist, kommt die EMA zu dem Schluss, dass es keinen Unterschied im Ausmaß des Risikos zwischen verschiedenen Produkten gibt.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Negatives Votum für Glycopyrroniumbromid (Sialanar, Proveca): Der Muskarinrezeptor-Antagonist sollte zur Behandlung von persistierender Sialorrhö (unwillkürliches Abfließen von Speichel aus dem Mund) bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden. Das CHMP bemängelt allerdings fehlende Daten zu den Risiken sowie unzureichende toxikologische Daten aus Nicht-Human-Studien. Außerdem konnte nicht gezeigt werden, dass die Therapie die Lebensqualität verbessert.

Mitteilung der EMA vom 29.4.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Pimavanserin (Nuplazid, Acadia): Das Antipsychotikum ist ein selektiver inverser Agonist des 5-HT_{2A}-Serotonin-Rezeptors und das erste zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von mit einer Psychose verbundenen Halluzinationen und Wahnvorstellungen bei Parkinson-Patienten. Die Therapie hatte in den USA den „Breathrough“-Status erhalten, was eine Bevorzugung bei der Bearbeitung des Antrags mit sich bringt.

Mitteilung der FDA vom 29.4.2016

Zulassung für Venetoclax (Venclexta, AbbVie): Der BCL(B-cell lymphoma)-2-Inhibitor wird bei Patienten mit vor-

behandelter (rezidivierender oder refraktärer) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit einer bestimmten Chromosomen-Abnormalität (17p-Deletion) eingesetzt. Es handelt sich um die erste zugelassene Substanz, die das BCL-Protein als Zielstruktur hat. BCL unterstützt das Wachstum bösartiger Zellen und ist bei vielen Tumortypen überexprimiert.

Mitteilung der FDA vom 11.4.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

UAW-Meldung zu Adalimumab (Humira, AbbVie) bei Colitis ulcerosa: Fulminante Myokarditis mit akuter kardialer Dekompensation nach Erstgabe. Adalimumab ist zugelassen für die Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, ankylosierende Spondylarthritis, Psoriasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 22 Jahre alten Patienten mit akutem Schub einer Colitis ulcerosa berichtet, der eine Woche nach Erstgabe von 160 mg Adalimumab eine fulminante lymphozytäre Myokarditis mit biventrikulärer kardialer Dekompensation entwickelt hat. Ein Fall mit ähnlicher Konstellation ist vor einigen Jahren publiziert worden. In der Fachinformation von Adalimumab wird „dekompensierte Herzinsuffizienz“ als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt. Untersuchungen zum Auftreten einer Herzinsuffizienz unter TNF- α -Inhibitoren zeigen jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang. Die beiden Fälle werfen die Frage auf, ob die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen empfohlene hohe Initialdosis von Adalimumab mit einem erhöhten Risiko für kardiale Nebenwirkungen bei vorher Herzgesunden einhergeht. Fälle von akuter Herzinsuffizienz unter Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren sollten der AkdÄ gemeldet werden, vor allem, wenn sie bei zuvor herzgesunden Patienten auftreten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 15–2016 vom 8.4.2016

Rote-Hand-Brief zu BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib (Glivec, Novartis; Sprycel, BMS; Tasigna,

Novartis; Bosulif, Pfizer und Iclusig, Ariad). Diese werden eingesetzt zur Behandlung von bestimmten Formen der chronisch myeloischen Leukämie (CML) und der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sowie bei malignen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und dem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

Die Hersteller informieren darüber, dass bei Patienten, die chronische Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind und die BCR-ABL-TKI angewendet haben, Fälle von Reaktivierung des HBV aufgetreten sind. Einige dieser Fälle haben ein akutes Leberversagen oder eine fulminante Hepatitis verursacht, die zu einer Lebertransplantation oder zum Tod führten. Diese Fallberichte deuten darauf hin, dass eine HBV-Reaktivierung zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit einem TKI auftreten kann. Die HBV-Reaktivierung wird als Klasseneffekt von BCR-ABL-TKI eingestuft.

Vor Beginn einer Behandlung mit BCR-ABL-TKI sollten Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Bei Patienten mit positiver HBV-Serologie – einschließlich solcher Patienten mit aktiver Erkrankung – sind vor Behandlungsbeginn Fachärzte für Lebererkrankungen mit Erfahrung in der Behandlung von HBV-Infektionen zu konsultieren; dies gilt auch bei Patienten, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL-TKI benötigen, sollten während und einige Monate nach der Behandlung engmaschig auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 14–2016 vom 8.4.2016

Widerruf der Zulassung von **Fusafungin**-haltigen Arzneimitteln (Locabiosol, Servier) als Mund-/Nasenspray innerhalb der EU. Fusafungin wurde als lokal wirksamer antibakterieller und entzündungshemmender Wirkstoff zur Therapie von Erkrankungen der oberen Atemwege (Sinusitis, Rhinitis, Rhinopharyngitis, Angina, Laryngitis, Tracheitis) eingesetzt.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA hatte empfohlen, die Zulassung von Fusafungin-haltigen Arzneimitteln zurückzunehmen. Die

Entscheidung basiert auf Bedenken hinsichtlich seltener, jedoch schwerwiegender Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter allergische und lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen. Der Nachweis über den Nutzen ist zudem begrenzt. Patienten sollten über das negative Nutzen-Risiko-Verhältnis informiert werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 16–2016 vom 21.4.2016

Rote-Hand-Brief zu **Pomalidomid** (Imnovid, Celgene): Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über seltene Fälle (weniger als 1/1000) einer Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten und sich zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert hatten; in einigen Fällen kam es zu einem akuten Leberversagen, was ein Absetzen von Pomalidomid zur Folge hatte. Generell traten diese Fälle während der Therapie mit Pomalidomid früh auf, in den meisten Fällen während des ersten Therapiezyklus.

Vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid muss der HBV-Status abgeklärt werden: Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet wurden, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei vorher mit HBV infizierten Patienten angewendet wird (einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind). Diese Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 17–2016 vom 22.4.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag): Hinweis auf Zusatznutzen in einem von drei Anwendungsgebieten.

- Chronische lymphatische Leukämie: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
- Morbus Waldenström: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
- Mantelzell-Lymphom: Bei rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten, bei denen Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt. Zwar gibt es beim Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen, bei den Endpunkten Gesundheitszustand und Nebenwirkungen hat Ibrutinib positive Effekte, denen keine negativen Effekte in anderen Endpunkten gegenüberstehen. Für Betroffene, für die Temsirolimus nicht oder nur nachrangig infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2016

Mepolizumab (Nucala, GlaxoSmithKline) bei Asthma bronchiale: Zusatznutzen nicht belegt.

Der monoklonale Antikörper Mepolizumab ist seit Ende 2015 zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie war eine patientenindividuelle Therapieeskalation vorgesehen, die drei Formen annehmen kann: eine Steigerung der Gabe von mittel- bis hochdosierten inhalativen Glucocorticoiden und lang wirksamen Bronchodilatoren sowie gegebenenfalls zusätzlich orale Glucocorticoide, den Einsatz von Tiotropium oder die zusätzliche Gabe von Omalizumab, sofern Antikörper des Typs IgE in der Erkrankung des Patienten eine Rolle spielen.

In dem Dossier des Herstellers wurden allerdings Daten eingereicht, bei denen im Vergleichs-Arm Placebo gegeben wurde; die geforderte Therapieeskalation unterblieb. Daher lässt sich aus diesen Studiendaten kein Zusatznutzen ableiten.

Zur Gegenüberstellung von Mepolizumab gegenüber Omalizumab legte der Hersteller Daten vor, die einen indirekten Vergleich ermöglichen sollten – mit Placebo als Brückenkomparator. Zu Omalizumab wurden Daten

aus zwei Studien eingereicht, wobei in einer die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen unterschritten wurde. Aus der zweiten Studie mit Omalizumab standen dem Hersteller keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung, sodass er die Patienten, die die Voraussetzungen des relevanten Anwendungsgebiets erfüllten, nicht ermitteln konnte. Daher lässt sich auch aus diesem indirekten Vergleich keine Aussage über einen größeren Nutzen oder Schaden ableiten.

Ein Zusatznutzen vom Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt. Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2016

Umeclidinium (Incruse, GlaxoSmithKline) zur Symptomlinderung bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD): *Zusatznutzen nicht belegt.*

Bei der Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zwei Fragestellungen unterschieden:

- Patienten mit einem mittleren Schweregrad sollten als Vergleichstherapie ein lang wirksames Beta-2-

Sympathomimetikum und/oder ein lang wirksames Anticholinergikum erhalten. Der Hersteller hat Daten aus einer geeigneten Studie eingereicht, in der im Vergleichs-Arm das lang wirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid eingesetzt wurde. Bei denjenigen Patienten, die gemäß den G-BA-Vorgaben keine Dauermedikation mit inhalativen Glucocorticoiden erhalten hatten, zeigte sich für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen – etwa für die Gesamtmortalität, die COPD-Symptomatik oder die Nebenwirkungen.

- Bei schwerer betroffenen Patienten, also mit geringerer Lungenkapazität und mindestens zwei Exazerbationen im Jahr, sollte im Vergleichs-Arm zusätzlich ein inhalatives Glucocorticoid gegeben werden. Für diese Patienten legte der Hersteller keine Studiendaten vor.

Somit ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie für keine der beiden Fragestellungen belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Acclidiniumbromid** (Aklira Genuair, Bretaris Genuair, AstraZeneca) als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen mit COPD: Der G-BA schließt sich der Nutzenbewertung des IQWiG an (siehe Notizen Nr. 4/2016):

- Patienten mit Schweregrad II, Schweregrad III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr oder Schweregrad IV:
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Patienten mit Schweregrad III und < 2 Exazerbationen pro Jahr:
 - Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA-Beschluss vom 7.4.2016

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja Christ, Dr. Stefan Fischer,
Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 34 vom 1.10.2015

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80 Ausland € 49,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unver-

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
StraÙe 722, 70329 Stuttgart