

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Aktuelle Strategien zur Therapie
der Hepatitis C**



Neue Arzneimittel: Regorafenib

Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir

Triptane sind nicht teratogen

HIV-Therapie als Prävention

Notizen

1/2

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 1/2
Januar/Februar 2015

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 Schmidtko, Witten/Herdecke
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Solvejg Langer
Rika Rausch
Dr. Tanja Saubele
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. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
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. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Redaktion der Arzneimitteltherapie

Verstärkung im Herausgeber-Gremium

1

Hans-Christoph Diener, Essen

Publikationen alter Studiendaten

3

Ein schwieriges Unterfangen

Übersicht

Christian M. Lange, Frankfurt

Aktuelle Strategien zur Therapie der Hepatitis C

4

Zertifizierte Fortbildung



13

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Martin Storr, München

Regorafenib beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) und beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST)

15

Aus Expertensicht

Klinische Studie

Ingo Stock, Bonn

Hepatitis C: Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir bei chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektion erfolgreich

18

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

22

Neurodegenerative Erkrankungen: Kausale Therapie denkbar?

Therapiehinweise

23

☞ Migräne: Triptane sind nicht teratogen – ☞ Postmenopausale Osteoporose: Knochendichtemessungen nach einer Alendronsäure-Therapie?

Kongresse, Symposien, Konferenzen

25

Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation: Kausale Therapie mit Ataluren – Multiple Sklerose: Glatirameracetat in der immunmodulatorischen Basistherapie – Multiple Sklerose: Der Progression entgegenwirken – Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Eine Gratwanderung zwischen Schlaganfallprävention und Blutung – Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie: Endarteriektomie als kurative Option – Infektiologie: HIV-Therapie als Prävention – Blutzucker senken: Aber nicht bis in die Hypoglykämie – Diabetisches Makulaödem: Zulassungserweiterung für Aflibercept – ☞ Prostatakarzinom: Nach PSA-Rückfall nicht

unbedingt direkt Androgen-Entzugstherapie einleiten – Kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Abirateron nach Aktualisierung der S3-Leitlinie nun in der Erstlinientherapie empfohlen – Rückfalliges/refraktäres multiples Myelom: Längeres progressionsfreies Überleben mit Panobinostat – Rezidierte und refraktäre Lymphome: Brentuximab Vedotin gut wirksam und verträglich bei Hodgkin-Lymphom und systemischem anaplastisch-großzelligem Lymphom – Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Lang anhaltende Wirksamkeit mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib – Melanome: Ipilimumab auch in der Adjuvanz einsetzen?

Notizen 43

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 21

Verstärkung im Herausgeber-Gremium

Ab dieser Ausgabe erhält das Herausgeber-Team der *Arzneimitteltherapie* Unterstützung durch zwei weitere Mitglieder:

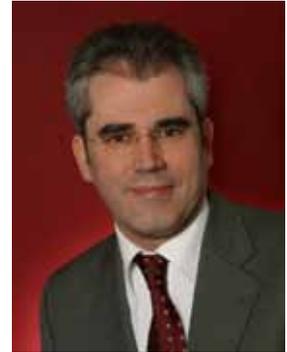
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Jahrgang 1969, ist Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin.

Nach dem Studium der Humanmedizin in Bochum und Hamburg arbeitete er in der Klinik III für Innere Medizin der Universität Köln. Nach einem Auslandsaufenthalt in Boston bei der Cardiovascular Division, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School schlossen sich weitere Tätigkeiten in Köln und an der Universität des Saarlandes an, wo 2004 seine Habilitation und die Anstellung als Oberarzt an der Klinik III für Innere Medizin erfolgte.

2008 wurde Ulrich Laufs zum Professor für Klinisch-Experimentelle Medizin berufen und seit 2011 ist er stellvertretender Direktor der Klinik III für Innere Medizin der Universität des Saarlandes.

Professor Laufs erhielt mehrere Auszeichnungen, darunter der Calogero-Pagliarello-Forschungspreis der Universität des Saarlandes, der Paul-Martini-Preis und der Albert-Fraenkel-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Außerdem ist er Mitglied im Editorial Board mehrerer kardiologischer Zeitschriften und engagiert sich in zahlreichen Arbeitsgruppen. Er arbeitet an der „Nationalen Versorgungsleitlinie Koronare Herzkrankheit“ ist Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) sowie stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Darüber hinaus ist er Mitglied in den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der deutschen Apotheker.



[Foto: privat]

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko, Jahrgang 1972, ist Facharzt für Klinische Pharmakologie sowie für Pharmakologie und Toxikologie.

Er absolvierte sowohl ein Studium der Pharmazie als auch der Humanmedizin in Frankfurt am Main. Von 2000 bis 2012 war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe-Universität unter Prof. Dr. Dr. Geisslinger tätig. Während dieser Zeit promovierte er in den Fachbereichen *Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften* sowie *Medizin* der Goethe-Universität, 2010 folgte die Habilitation. Seit 2012 hat er den Lehrstuhl und die Universitätsprofessur für *Pharmakologie und Toxikologie* an der Fakultät für Gesundheit der Universität Witten/Herdecke inne.

Professor Schmidtko erhielt unter anderem den Promotionspreis der Alumni Medizin der Goethe-Universität Frankfurt und den Förderpreis für Schmerzfor- schung 2009 (1. Preis, Kategorie Grundlagenforschung) von der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e. V.



[Foto: privat]

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs und Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko werden künftig zusammen mit Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen, Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe, Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg, Prof. Dr. med.

Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M., und Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg, das Herausgeber-Gremium der *Arzneimitteltherapie* bilden. Aufgrund ihrer umfassenden Erfahrung in den Bereichen Angiologie, Gastroenterologie, Innere Medizin, Kardiologie, Neurologie, Onkologie, Pharmakologie und Toxikologie sowie aufgrund ihrer Forschungsschwerpunkte bringen die Herausgeber sowohl ein breites als auch tiefgehendes Expertenwissen im Feld der Pharmakotherapie ein.

Zusammen mit unserem Beirat, der dieses Expertenwissen nochmals erweitert, und unseren Autoren aus der Klinik ermöglichen sie es uns, Ihnen, unseren Lesern, weiterhin unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie zu bieten – praxisnah und objektiv, angefangen in der späten Phase III der klinischen Studien bis hin zur Reevaluation etablierter Wirkstoffe.

Die Redaktion der „Arzneimitteltherapie“

Publikationen alter Studiendaten

Ein schwieriges Unterfangen

Bis vor kurzem kam es durch aus vor, dass die Ergebnisse von klinischen Studien, die von Pharma-Firmen gesponsert worden waren, nicht publiziert wurden. Dies führt zum Teil zu einem erheblichen Bias bei der Erstellung von Leitlinien oder bei der Berechnung von Metaanalysen. Daher ist die Forderung vieler wissenschaftlicher Gesellschaften absolut gerechtfertigt, dass die Ergebnisse älterer Studien und insbesondere von negativen Studien publiziert werden sollten.



[Foto: privat]

Vor einiger Zeit machte mich ein Gesprächspartner aus der Industrie darauf aufmerksam, dass seine Firma ein Produkt einer anderen Firma gekauft habe und er dabei entdeckt hatte, dass die Vorgängerfirma vier große randomisierte Studien zu diesem Produkt in einer spezifischen Indikation in der Neurologie durchgeführt hatte. Diese Studien liegen allerdings 15 Jahre zurück. Ich fand, dass dies eine Chance wäre, die alten Studiendaten einer breiteren Öffentlichkeit zugänglich zu machen und erbat mir die entsprechenden Datensätze und statistische Unterstützung. Interessanterweise waren die Studien positiv, verwendeten allerdings ursprünglich andere Endpunkte, als sie jetzt in den modernen Studien Verwendung finden. Es gelang mir allerdings, aus den Datenbanken einen adäquaten Endpunkt zu identifizieren, wie er heute als primärer Endpunkt in randomisierten Studien in dieser Indikation angesehen wird. Dann schrieb ich voller Optimismus ein Manuskript und versuchte, dies zu publizieren, insbesondere mit dem Hinweis darauf, dass es sich um die Darstellung bisher unpublizierter Endpunkte handele und diese meiner Meinung nach unbedingt das Licht der wissenschaftlichen Öffentlichkeit erreichen sollten. Anschließend holte ich mir dann bei mehreren neurologischen Zeitschriften in englischer Sprache eine Ablehnung des Manuskriptes ein, meist mit der Begründung, dass die Daten 15 Jahre alt seien und daher nicht mehr modernen Maßstäben genügten.

Die Reviewer haben offenbar nicht verstanden, worum es eigentlich geht, nämlich bisher unveröffentlichte Endpunkte einer wissenschaftlichen Community zugänglich zu machen. Letztendlich ist es mir doch gelungen, die Studie in einer Zeitschrift unterzubringen. Meine Begeisterung und Bereitschaft, alte, bisher unveröffentlichte Studiendaten zu veröffentlichen, hat allerdings einen deutlichen Dämpfer bekommen. Vielleicht wäre es opportun, im Rahmen der Hunderten von neuen wissenschaftlichen Zeitschriften eine Zeitschrift zu gründen, die ausschließlich bisher unveröffentlichte Studien publiziert.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Aktuelle Strategien zur Therapie der Hepatitis C

Christian M. Lange, Frankfurt

In den letzten Jahren kam es zu einer revolutionären Erweiterung des medikamentösen Repertoires zur Therapie der Hepatitis C. Dank der Zulassung der direkt-antiviral wirksamen Arzneimittel Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir und der bevorstehenden Zulassung weiterer potenter Substanzen, kann heute das Hepatitis-C-Virus (HCV) bei den allermeisten infizierten Patienten dauerhaft eliminiert werden. In dieser Übersicht fassen wir die aktuellen Therapieempfehlungen, die Kombinationstherapien mit und ohne pegyliertes Interferon alfa umfassen, zusammen.

Arzneimitteltherapie 2015;33:4–11.

Das Hepatitis-C-Virus (HCV)

Die chronische Hepatitis C ist eine der wichtigsten chronischen Infektionskrankheiten, die weltweit etwa 170 Millionen Menschen betrifft [35]. Die chronische Hepatitis C ist besonders häufig in Teilen Afrikas und Asiens, wohingegen die Prävalenz der Hepatitis C in den meisten Gebieten Europas und Amerikas geringer ist (0,5–2%) [35]. Allerdings wissen auch in Europa viele infizierte Patienten nicht um ihre Erkrankung und entgehen so einer adäquaten Therapie der Hepatitis C [43]. Insbesondere für eine, mittlerweile zumindest theoretisch denkbare, vollständige Eradikation der Hepatitis C müssten daher auch in Deutschland wesentlich umfangreichere Screening-Untersuchungen durchgeführt werden.

Nach akuter Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) kommt es bei etwa 30% der infizierten Patienten zur spontanen Viruselimination, wohingegen die übrigen Patienten eine chronische Hepatitis C entwickeln [35]. Auch wenn die chronische Hepatitis C sehr variabel verläuft, ist sie weltweit eine der führenden Ursachen der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen. Die Zeitdauer von der Infektion mit dem HCV bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose schwankt im Allgemeinen zwischen 10 bis 50 Jahren, wobei Kofaktoren wie einem erhöhten Alkoholkonsum eine große Bedeutung zukommt [21].

Das HCV ist ein einzelsträngiges RNA-Virus der *Flaviviridae*-Familie, das erstmals 1989 als Erreger der non-A-, non-B-Hepatitis beschrieben wurde [4]. Auch für therapeutische Belange ist eine Unterscheidung in mindestens sechs HCV-Genotypen (1–6) und zahlreiche Subtypen (a, b, c, etc.) wichtig, die sich in $\geq 30\%$ beziehungsweise $\geq 10\%$ ihrer RNA-Sequenz voneinander unterscheiden [31]. Das Genom des HCV kodiert für ein großes Polyprotein, das die HCV-Strukturproteine Core, E1 und E2 sowie die Nicht-Strukturproteine p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B enthält [31]. Das Core-Protein bildet das HCV-Nukleocapsid, das E1 und E2, die Rezeptoren für den viralen Zelleintritt, auf sei-

ner Oberfläche trägt [46]. Die nichtstrukturellen Proteine sind in erster Linie essenzielle Enzyme für den HCV-Lebenszyklus [30]. Diese kodierenden Bereiche des HCV-Genoms werden von nichttranslatierten Abschnitten umschlossen (die sogenannten HCV 5' und 3' untranslated regions, UTR), die an der HCV-RNA-Translation beteiligt sind [28, 34]. Mittlerweile wurden gegen fast alle dieser viralen Strukturen spezifische pharmakologische Inhibitoren, sogenannte *directly acting antiviral agents* (DAA) entwickelt, von denen in den letzten Jahren eine Vielzahl in klinischen Studien geprüft wurde (Abb. 1) [21]. Als besonders bedeutsam haben sich mittlerweile Inhibitoren der HCV-NS3/4A-Protease, des HCV-NS5A-Proteins und der HCV-NS5B-Polymerase herauskristallisiert. Die aktuell in Deutschland zugelassenen oder vor der Zulassung stehenden DAA werden unten im Detail dargestellt.

Diagnostik der HCV-Infektion

Zur Diagnostik der HCV-Infektion kommen serologische Verfahren sowie Methoden des Nachweises viraler Nukleinsäuren zum Einsatz. Wird eine chronische Hepatitis C vermutet, genügt zunächst die Suche nach Antikörpern, die gegen das Hepatitis-C-Virus gerichtet sind [40]. Moderne Tests haben hier eine Sensitivität von über 99%. Der Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern sollte eine Messung der HCV-RNA nach sich ziehen, da nur so eine aktive Hepatitis C von einer ausgeheilten Hepatitis C (oder einem falsch-positiven Testergebnis) unterschieden werden kann. Falls eine akute Hepatitis C vermutet wird, sollte neben der serologischen Diagnostik direkt die HCV-RNA gemessen werden (im Zweifel seriell, da die Viruslast initial fluktuieren kann), da Antikörper gegen HCV erst mehrere Wochen nach Infektion nachweisbar sind [40].

Dr. Christian M. Lange, Medizinische Klinik 1, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: Christian.Lange@kgu.de

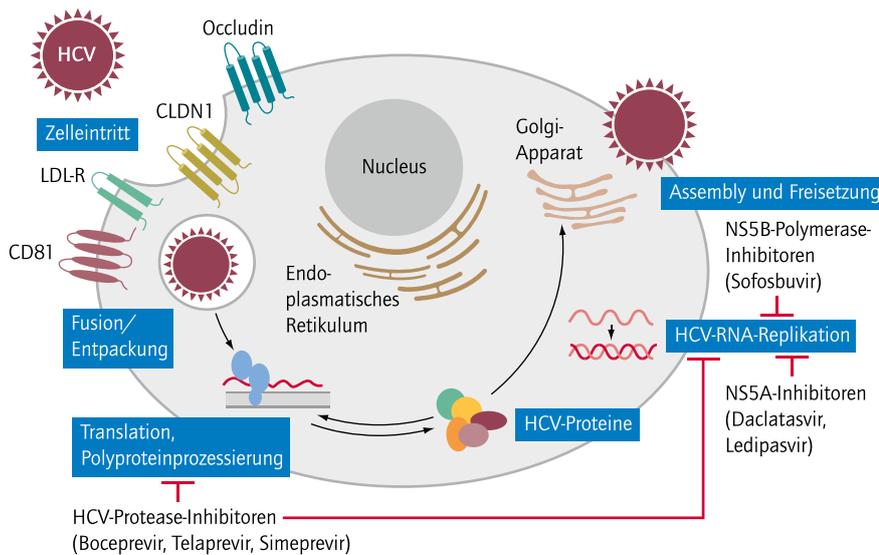


Abb. 1. Schematische Darstellung des HCV-Lebenszyklus mit etablierten therapeutischen Angriffspunkten; CLDN1: claudin-1; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDL-R: low density lipoprotein receptor; SR-B1: scavenger receptor B1

Der quantitative und qualitative Nachweis von HCV-RNA ist auch vor, während und nach einer antiviralen Therapie von großer Bedeutung, da hiermit frühzeitig ein Therapieversagen erkannt werden kann [40]. Von einer Heilung der Hepatitis C wird im Allgemeinen gesprochen, wenn 24 Wochen (oder nach neueren Definitionen 12 Wochen) nach Therapieende keine HCV-RNA im Blut mit einem hochsensitiven Testverfahren nachweisbar ist (sogenannte SVR, sustained virologic response) [40]. Die HCV-RNA wird heutzutage im Wesentlichen PCR-basiert quantifiziert, es gibt jedoch auch andere Verfahren wie die sogenannte Transcription-mediated Amplification (TMA) oder die Branched DNA Hybridization (bDNA-Assays) (Zusammenfassung in Tab. 1). Neben der Quantifizierung der HCV-RNA ist die exakte Bestimmung des HCV-Genotyps (und eventuell Subtyps) vor Therapieeinleitung von wesentlicher Bedeutung, da sich auch moderne Therapieregime wesentlich in ihrer Wirk-

samkeit gegen die einzelnen HCV-Genotypen unterscheiden [21].

Momentan (Stand November 2014) sind in Deutschland Peginterferon alfa (PEG-IFN- α ; Pegasys[®] und PegIntron[®]), Ribavirin sowie die Protease-Inhibitoren Telaprevir (Incivo[®]), Boceprevir (Victrelis[®]), Simeprevir (Olysio[®]), die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir (Daklinza[®]) und Ledipasvir (Harvoni[®], Kombination mit Sofosbuvir) sowie der nukleosidische NS5B-Inhibitor Sofosbuvir (Sovaldi[®]) zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Die Vielfachkombinationstherapie bestehend aus dem NS3/4A-Inhibitor Paritaprevir/r (Ritonavir-geboostet), dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir und dem nichtnukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir steht kurz vor der Zulassung (Tab. 2). Mit PEG-IFN- α kann eine immunologisch vermittelte Elimination des HCV erreicht werden [6]. Ribavirin, ein Nukleosid-Analogon mit Aktivität gegen verschiedene Viren, hat als Monotherapie keinen relevanten Einfluss auf die HCV-Viruslast, kann in Kombinationstherapien aber die Wirksamkeit sowohl von PEG-IFN- α als auch von verschiedenen DAA wesentlich steigern [6]. Die Mechanismen der Ribavirin-Wirkung sind wahrscheinlich vielfältig und nicht vollständig aufgeklärt. Im Gegensatz zu PEG-IFN- α und Ribavirin wirken DAA zielgerichtet gegen spezifische Proteine (oder andere Bestandteile) des HCV. Mit Ausnahme von Sofosbuvir, das eine uneingeschränkte Zulassung zur Therapie der Hepatitis C hat, bestehen für die anderen DAA die weiter unten aufgeführten Einschränkungen für bestimmte Patientengruppen.

Die ehemalige Standardtherapie der Hepatitis C, eine nebenwirkungsreiche und langwierige Kombinationstherapie aus PEG-IFN- α und Ribavirin, führte bei 40 bis 50% aller HCV-Genotyp-1-Patienten nach 48-wöchiger Therapie sowie bei 70 bis 90% aller HCV-Genotyp-2- und -3-Patienten nach 24-wöchiger Therapie zu einer dauerhaften Viruselimination [21]. Die Hinzunahme eines DAA zu PEG-IFN- α und Ribavirin im Rahmen einer Dreifachtherapie kann zu einer deutlichen Steigerung der Heilungsraten und teilweise Reduktion der Therapiedauern führen [21]. Telaprevir und Boceprevir waren die ersten DAA, die 2011 zur Therapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen wurden. Eine Monotherapie mit

Tab. 1. Kommerziell verfügbare Assays zum Nachweis von HCV-RNA

Assay	Hersteller	Verfahren	Zulassungsstatus
Qualitative HCV-RNA-Messung			
Amplicor [™] HCV 2.0	Roche Molecular Systems	PCR	FDA, CE
Versant [™] HCV	Siemens Medical Solutions Diagnostics	TMA	FDA, CE
Quantitative HCV-RNA-Messung			
Amplicor [™] HCV Monitor 2.0	Roche Molecular Systems	PCR	CE
HCV SuperQuant [™]	National Genetics Institute	PCR	
Versant [™] HCV RNA 3.0	Siemens Medical Solutions Diagnostics	bDNA	FDA, CE
Cobas AmpliPrep/High pure system/Cobas [®] TaqMan [®]	Roche Molecular Systems	Real-Time PCR	FDA, CE
Abbott RealTime [™] HCV	Abbott Diagnostics	Real-Time PCR	FDA, CE
Artus HCV QS-RGQ assay	Qiagen	Real-Time PCR	CE
Versant [™] HCV 1.0 kPCR assay	Siemens	Real-Time PCR	CE

CE: Conformité Européenne (d. h. verkehrsfähig im europäischen Wirtschaftsraum); FDA: Food and Drug Administration; HCV: Hepatitis-C-Virus; PCR: polymerase chain reaction

Tab. 2. Empfohlene Kombinationstherapien für die verschiedenen HCV-Genotypen (GT)

Therapie	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
PEG-Interferon + RBV + Sofosbuvir	x	(x)	x	x	x	x
PEG-Interferon + RBV + Simeprevir	(x)			(x)		
Sofosbuvir + RBV		x	x	(x)	(x)	(x)
Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV	(x)			(x)		
Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV	x	(x)	x	x	(x)	(x)
Sofosbuvir + Ledipasvir ± RBV	x	(x)	x	x	(x)	(x)
Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir + RBV	x			x		

Teilweise bestehen Einschränkungen des formalen Zulassungsstatus. Beispielsweise sind Sofosbuvir plus Daclatasvir oder Sofosbuvir plus Ledipasvir bei HCV-Genotyp-3-Patienten nur nach vorausgegangenem Therapieversagen oder bei Vorliegen einer Leberzirrhose zugelassen.

GT: Genotyp; PEG: Pegyliert; RBV: Ribavirin

Telaprevir und Boceprevir (sowie mit den meisten anderen DAA) ist wegen einer raschen Resistenzentwicklung und damit verbundenem Therapieversagen nicht möglich [21]. Eine Telaprevir- oder Boceprevir-basierte Dreifachtherapie führt jedoch zu etwa 20% höheren SVR-Raten als PEG-IFN- α und Ribavirin allein [21]. Angesichts neuerer Substanzen, die noch potenter und wesentlich nebenwirkungsärmer als diese ersten DAA sind, werden Telaprevir und Boceprevir heutzutage nicht mehr zur Therapie der Hepatitis C eingesetzt.

Simeprevir

Mit Simeprevir steht ein neuerer Protease-Inhibitor zur Verfügung, der im Vergleich zu Telaprevir und Boceprevir wesentlich besser verträglich ist und der nur einmal täglich verabreicht werden muss [9, 14, 29].

Gelegentlich wurden unter Simeprevir-Therapie Bilirubin-Erhöhungen beobachtet [9, 14, 29]. Simeprevir interagiert mit dem Cytochrom-P450-System und kann zu erheblichen Arzneimittelinteraktionen führen, die unbedingt beachtet werden müssen.

Simeprevir weist eine hohe antivirale Aktivität nicht nur gegen den HCV-Genotyp 1, sondern im Gegensatz zu Telaprevir und Boceprevir auch gegen den HCV-Genotyp 4 auf [27].

Insgesamt konnten in Phase-III-Studien SVR-Raten von etwa 80% bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten erreicht werden, die für 24 bis 48 Wochen mit einer Simeprevir-basierten Dreifachtherapie behandelt wurden [9, 14, 29]. Allerdings stehen noch effektivere und vor allem kürzere Dreifachtherapie-Regime zur Verfügung, sodass auch eine Simeprevir-basierte Dreifachtherapie im Allgemeinen nicht empfohlen wird.

Simeprevir wurde auch in verschiedenen Interferon-freien Therapieregimen geprüft. In einer Phase-II-Studie konnten

mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Kombinationstherapie bestehend aus Simeprevir, Sofosbuvir ± Ribavirin bei therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten und bei solchen mit vorausgegangenem Therapieversagen (Nullresponder) SVR-Raten von über 90% erreicht werden [26]. Weder die Zugabe von Ribavirin noch die längere Therapiedauer von 24 Wochen waren in dieser Studie von Vorteil.

Bemerkenswert zur Therapie mit Simeprevir ist, dass eine HCV-Variante (Q80K in NS3/4A),

die eine mäßige Resistenz gegen Simeprevir verleiht, bei etwa 10% aller HCV-Genotyp-1-Patienten schon vor Einleitung einer antiviralen Therapie vorliegt [41]. Bei Vorliegen dieser Variante sollte nach derzeitiger Datenlage eher keine Simeprevir-basierte Therapie durchgeführt werden. Eine entsprechende Resistenzanalyse sollte vor Einleitung der Therapie in Betracht gezogen werden und kann kostenfrei im Labor der Medizinischen Klinik 1, Frankfurt am Main, durchgeführt werden (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, E-Mail: sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

Sofosbuvir

Sofosbuvir wurde Anfang 2014 in Deutschland zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Sofosbuvir ist ein Substrat des P-Glykoproteins, wird renal eliminiert und sollte bei einer Creatinin-Clearance <30 ml/min nicht eingesetzt werden. Sofosbuvir zeichnet sich durch eine hohe antivirale Aktivität gegen alle HCV-Genotypen, eine sehr gute Verträglichkeit sowie insbesondere durch eine hohe genetische beziehungsweise Fitness-Barriere gegen die Entwicklung von Resistenzen aus [21].

Die klinische Bedeutung der hohen Resistenzbarriere gegen Sofosbuvir zeigte sich darin, dass in einer kleinen Studie mit einer Sofosbuvir-Monotherapie bei 60% aller HCV-Genotyp-2-Patienten eine SVR erreicht wurde [12], wohingegen es in den Monotherapie-Studien anderer DAA bei praktisch allen Patienten zu einer Resistenzentwicklung mit viralem Durchbruch kam [21].

Diese Eigenschaften machen Sofosbuvir zu einer Schlüsselsubstanz aktueller Strategien zur Therapie aller HCV-Genotypen. So konnten mit einer nur 12-wöchigen Sofosbuvir-basierten Dreifachtherapie etwa 90% aller therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten und 90 bis 100% aller therapienaiven Patienten, die mit anderen HCV-Genotypen infiziert waren, geheilt werden [19, 23].

In großen Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass bei HCV-Genotyp-2-Infektion sogar eine 12-wöchige Therapie bestehend aus Sofosbuvir und Ribavirin allein ausreichend ist, um 90 bis 100% aller therapienaiven und vortheraipierten Patienten zu heilen [15, 23].

Bei HCV-Genotyp-3-Infektion führte eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin bei 34% bzw. 61% aller therapienaiveren Patienten mit bzw. ohne Leberzirrhose zur

Abkürzungsverzeichnis

DAA	Directly-acting antiviral agent
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
PEG	Pegyliert
SVR	Sustained virologic response

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

dauerhaften Viruselimination [15, 23], jedoch nur bei 19% bzw. 37% aller Patienten, die in der Vergangenheit erfolglos mit PEG-IFN- α und Ribavirin behandelt wurden. Bei diesen Patienten wurden höhere SVR-Raten nach einer Therapieverlängerung auf 16 (61% und 63%) [15] oder 24 Wochen (62% bzw. 87%) [47] beobachtet.

Bei HCV-Genotyp-1-Infektion ist die alleinige Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin jedoch nicht ausreichend wirksam [12]. Neben der dualen Therapie wurden ausgesprochen potente, Interferon-freie Sofosbuvir-basierte DAA-Kombinationstherapien entwickelt (siehe unten), mit denen bei einem großen Teil aller Patienten mit Hepatitis C eine dauerhafte Viruselimination gelingt (allerdings bei derzeit sehr hohen Therapiekosten).

Daclatasvir/Ledipasvir

Inhibitoren des HCV-NS5A-Proteins sind weitere wichtige Bestandteile verschiedener DAA-basierter Kombinationstherapien. Die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir wurden bereits zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Diese (und andere, in Entwicklung befindliche) NS5A-Inhibitoren gehören in vitro zu den stärksten Inhibitoren der HCV-Replikation, mit EC₅₀-Werten (EC: effektive Konzentration) im picomolaren Bereich [21].

Daclatasvir und Ledipasvir wirken gegen alle HCV-Genotypen und sind nach bisheriger Erfahrung nebenwirkungsarm und gut verträglich. Allerdings weisen NS5A-Inhibitoren, wie NS3/4A-Inhibitoren, eine geringe Barriere gegen Resistenzentwicklung auf, sodass sie nur als Bestandteil von Kombinationstherapien mit weiteren DAA oder PEG-IFN- α und Ribavirin infrage kommen [21].

Daclatasvir interagiert mit Cytochrom P450-3A4 und P-Glykoprotein, sodass potenzielle Medikamenteninteraktionen zu beachten sind. Im Gegensatz zu Sofosbuvir kumuliert Daclatasvir bei Niereninsuffizienz wahrscheinlich nicht.

Mit einer Daclatasvir-basierten Dreifachtherapie konnten nach 24- bis 48-wöchiger Therapiedauer etwa 64% aller HCV-Genotyp-1-Patienten geheilt werden [13]. Wegen des unzureichenden Therapieerfolgs und der langen Therapiedauer wird die Daclatasvir-basierte Dreifachtherapie nicht empfohlen. Daclatasvir und Ledipasvir sind jedoch hervorragende Kombinationspartner Interferon-freier, Sofosbuvir-basierter DAA-Therapien. So konnten in einer Phase-II-Studie 100% bzw. 86 bis 88% aller HCV-Genotyp-1- bzw. -2- und -3-Patienten mit einer Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir \pm Ribavirin nach 12- bis 24-wöchiger Therapie geheilt werden [42]. Ribavirin führte in dieser Studie nicht zu einer Verbesserung des virologischen Ansprechens, sondern lediglich zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen. In einer weiteren Studie untersuchte man dieselbe Kombinationstherapie bei HCV-Genotyp-1-Patienten, die ein Therapieversagen auf eine Protease-Inhibitor-basierte Dreifachtherapie erlitten hatten. Nach 24-wöchiger Therapie wurden 98% der 41 Patienten geheilt [42]. Ebenfalls sehr hohe SVR-Raten (94–99%) wurden in zwei großen Studien berichtet, in denen man Sofosbuvir und Ledipasvir \pm Ribavirin für 12 bis 24 Wochen bei HCV-Genotyp-1-Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) untersuchte [18, 25].

Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin

Diese Vielfachkombinationstherapie, deren Zulassung in Kürze erwartet wird, ist ein hocheffektives Interferon-freies Regime zur Therapie der HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion. Mit einer 12-wöchigen Therapie konnten beide HCV-Genotypen bei über 90% aller Patienten, unabhängig von der Vortherapie und vom Vorliegen einer Leberzirrhose, dauerhaft eliminiert werden [7, 37]. Jedoch muss auch bei diesem Regime mit erheblichen Arzneimittelinteraktionen (über Cytochrom P450-3A4) gerechnet werden.

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C

Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion können mit einer Sofosbuvir-basierten Dreifachtherapie für 12 Wochen behandelt werden, die wie oben beschrieben bei etwa 90% aller therapienaiven Patienten zur Heilung führt [19, 22]. Bei vortherapierten Patienten muss für die Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie jedoch mit signifikant niedrigeren SVR-Raten gerechnet werden, auch wenn hierzu umfassende Studiendaten fehlen.

Allerdings stehen für die HCV-Genotyp-1-Infektion sehr wirksame Interferon-freie Therapien zur Verfügung, die derzeit zwar kostenintensiver, aber besser verträglich und sicherer, und zumindest bei vortherapierten Patienten effektiver als die Dreifachtherapie sind. An erster Stelle stehen hier Kombinationstherapien aus Sofosbuvir und den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir oder Ledipasvir \pm Ribavirin [1, 2, 18, 25, 42]. Wie oben beschrieben, können mit diesen Therapien, für 12 oder 24 Wochen verabreicht, fast alle Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ohne dekompensierte Leberzirrhose) geheilt werden. Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist eine Therapiedauer von 12 Wochen ausreichend, auf Ribavirin kann verzichtet werden [42]. Ob eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen oder die Gabe von Ribavirin bei Patienten mit kompensierter oder dekompensierter Leberzirrhose von Nutzen ist, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Die IFN-freie Kombination aus Sofosbuvir plus Simeprevir \pm Ribavirin für 12 Wochen führte in einer Phase-II-Studie bei therapienaiven und vortherapierten HCV-Genotyp-1-Patienten ebenfalls bei über 90% der Fälle zur SVR [26]. Somit kann diese Kombinationstherapie zur Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion erwogen werden, allerdings ist die Zulassung von Simeprevir derzeit auf Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Interferon beschränkt.

Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion

Wie oben beschrieben, ist eine duale Therapie aus Sofosbuvir und Ribavirin hocheffektiv zur Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion und sollte als Standardtherapie für diesen Genotyp eingesetzt werden. Allerdings hatten vortherapierte Patienten mit Leberzirrhose nach dualer Therapie etwas niedrigere SVR-Raten [15], sodass in diesem Fall eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen oder eine 12-wöchige Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie mit PEG-IFN- α erwogen werden kann.

Therapie der HCV-Genotyp-3-Infektion

Eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ist grundsätzlich auch bei HCV-Genotyp-3-Infektion möglich, die Heilungsraten sind bei diesem Genotyp jedoch signifikant niedriger als beim HCV-Genotyp 2 [15]. Sofosbuvir plus Ribavirin muss bei HCV-Genotyp-3-Infektion daher für 24 Wochen verabreicht werden und sollte nur bei therapienaiven Patienten mit und ohne Leberzirrhose oder bei vortherapierten Patienten ohne Leberzirrhose angewendet werden [47]. Eine 12-wöchige Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie ist als prinzipiell genauso effektiv zu betrachten und kann bei gegebener Interferon-Verträglichkeit zur Anwendung kommen. Bei vortherapierten Patienten mit Leberzirrhose führte die Dreifachtherapie aber zu höheren SVR-Raten als die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin (93% vs. 61%) und sollte daher bei diesen Patienten bevorzugt werden [22, 24].

Eine wirksame, aber kostenintensivere Alternative bei HCV-Genotyp-3-Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere bei vortherapierten Patienten, ist die Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin für 24 Wochen. In einer Phase-III-Studie (ALLY-3) wurde Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen bei HCV-Genotyp-3-Patienten untersucht. Bei therapienaiven und therapierefahrenen Patienten ohne Zirrhose wurden mit dieser 12-wöchigen Therapie hohe SVR-Raten erzielt, allerdings nur bei 69% der Patienten mit vorhandener Leberzirrhose [33].

Schließlich wurde Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir und Ribavirin bei HCV-Genotyp-3-Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen untersucht; nach 12-wöchiger Therapie erreichten 77% bzw. 89% der Patienten mit bzw. ohne Leberzirrhose eine SVR [11]. Die Zulassungen von Sofosbuvir plus Daclatasvir oder Ledipasvir beschränken sich jedoch auf eine 24-wöchige Therapie für HCV-Genotyp-3-Patienten mit Leberzirrhose oder vorausgegangenem Therapieversagen. Mit GS-5816 entwickelt Gilead einen NS5A-Inhibitor mit hoher (in vitro picomolarer) antiviraler Effektivität gegen alle HCV-Genotypen inklusive des HCV-Genotyps 3, der in Zukunft kürzer dauernde Kombinationstherapien bei diesem schwierigen Genotypen ermöglichen könnte.

Therapie der HCV-Genotyp-4-Infektion

Die prinzipielle Effektivität von Sofosbuvir plus Ribavirin für die HCV-Genotyp-4-Infektion wurde aktuell in einer größeren (n=167) ägyptischen Studie bestätigt [5]. Die SVR-Raten in dieser Studie betragen 60 bis 100%, wobei niedrigere Heilungschancen bei Patienten mit Leberzirrhose, nach vorausgegangenem Therapieversagen, oder nach 12-wöchiger versus 24-wöchiger Therapiedauer beobachtet wurden. Sofosbuvir- oder Simeprevir-basierte Dreifachtherapien erzielten bei therapienaiven HCV-Genotyp-4-Patienten jedoch konsistent höhere SVR-Raten als Sofosbuvir und Ribavirin [22, 32]. Wegen der kürzeren Therapiedauer der Sofosbuvir-basierten Therapie im Vergleich zur Simeprevir-basierten Dreifachtherapie (12 vs. 24 Wochen) stellt diese die Therapie der Wahl bei HCV-Genotyp-4-Patienten und gegebener Interferon-Sensitivität dar.

Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde Sofosbuvir auch in Kombination mit Ledipasvir für 12 Wochen bei 21 HCV-

Genotyp-4-Patienten evaluiert, von denen 95% eine SVR erreichten [17]. Ähnlich effektiv dürften Kombinationstherapien aus Sofosbuvir und Daclatasvir oder Sofosbuvir und Simeprevir sein, diese Regime wurden in Studien aber nicht weiter evaluiert. In einer weiteren Studie untersuchte man die Wirksamkeit von Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei über 100 Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion für 12 Wochen [36]. Im Ribavirin-haltigen Studienarm wurden alle Patienten geheilt, wohingegen bei etwa 10% der ohne Ribavirin behandelten Patienten ein Relapse nach Therapieende beobachtet wurde.

Mit diesen Regimen stehen somit gute Interferon-freie Therapien für den HCV-Genotyp 4 zur Verfügung.

Therapie der HCV-Genotyp-5- und -6-Infektion

Zur Therapie dieser in Europa und den USA seltenen HCV-Genotypen liegen nur wenige Studiendaten vor. Die Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie ist auch bei diesen HCV-Genotypen wirksam und zugelassen und kann analog zu den Empfehlungen der HCV-Genotyp-1-Infektion durchgeführt werden. Eine duale Therapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ist bei diesen Genotypen nicht ausreichend untersucht und sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Auf dem jüngsten Kongress der AASLD (American association for the study of liver diseases) wurden erstmals Ergebnisse einer Studie (n=24) zur IFN-freien Therapie von HCV-Genotyp-6-Patienten vorgestellt. Nach einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir (ohne Ribavirin) erreichten 24 von 25 Patienten eine SVR [11]. Mit der Zulassung von Ledipasvir scheint für diesen hier seltenen Genotyp also eine vielversprechende IFN-freie Therapiemöglichkeit zur Verfügung zu stehen.

DAA-basierte Therapien bei fortgeschrittener Lebererkrankung

Bis vor kurzem lagen kaum Daten zu DAA-basierten Therapien bei dekompensierter Leberzirrhose vor, sodass die oben genannten SVR-Raten und Sicherheitsdaten nicht zwangsläufig auf diese schwerkranke Patientengruppe übertragbar sind. In einer wichtigen, prospektive klinischen Studie untersuchte man nun die Wirksamkeit von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei therapienaiven oder vorbehandelten HCV-Patienten (HCV-Genotyp 1 oder und 4) mit dekompensierter Leberzirrhose [8]. Von 55 Patienten mit einem Child-Pugh-Score B und immerhin 53 Patienten mit Child-Pugh-Score C erreichten beinahe 90% eine SVR (**Kasten Klassifikationen**). Diesbezüglich bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem 12- und 24-wöchigen Therapiearm. Allerdings beendeten drei der Child-Pugh-B-Patienten und sieben der Child-Pugh-C-Patienten die Therapie vorzeitig. Gründe hierfür waren eine erfolgte Lebertransplantation in vier Fällen, drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und drei Todesfälle. Insgesamt kam es in dieser Studie bei 26% zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, bei 4% aller Patienten lag ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vor, das auf die Therapie zurückgeführt wurde (Anämie, Blutung, hepatische Enzephalopathie).

Klassifikationen bei Lebererkrankungen**Child-Pugh-Kriterien**

Einteilung einer Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome. Serumalbumin, Bilirubin, Gerinnungsparameter, Ausmaß eines Aszites und Grad einer Enzephalopathie gehen in die Berechnung ein.

- Child A: 5–6 Punkte
- Child B: 7–9 Punkte
- Child C: 10–15 Punkte

MELD-Score (6–40)

(Meld: Model for end-stage liver disease)

Skala zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen.

Eingehende Parameter sind das Serum-Creatinin, Gesamt-Bilirubin und das International Normalized Ratio (INR). Niedrige Werte sprechen für eine höhere Überlebenschance.

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, die in der Vergangenheit erfolglos mit NS3/4A-Inhibitoren plus PEG-IFN/Ribavirin behandelt wurden, untersucht [3]. Sowohl nach 12-wöchiger als auch nach 24-wöchiger Therapie wurden sehr hohe SVR-Raten erzielt (96% und 97%), was erneut die herausragende antivirale Potenz der Kombination von Sofosbuvir mit einem potenten NS5A-Inhibitor auch bei ehemals schwierig zu heilenden Patientengruppen unterstreicht.

Die HCV-TARGET-Studie ist eine große, longitudinale Beobachtungsstudie, in der die Effektivität und Sicherheit von DAA-Therapien außerhalb klinischer Studien in einem „Real-World-Setting“ charakterisiert wird. In die jetzt vorgestellte Analyse wurden über 1000 Patienten eingeschlossen, die Sofosbuvir-basierte Therapien erhielten (Sofosbuvir + Ribavirin/Sofosbuvir + PEG-IFN + Ribavirin/Sofosbuvir + Simeprevir). Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte einen MELD-Score ≥ 10 (**Kasten Klassifikationen**). Seit Januar 2014 wurden 26 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und zwei Todesfälle dokumentiert. Bis zur Publikation der Daten wurde die Therapie von lediglich zehn Patienten vorzeitig beendet, was insgesamt für eine gute Verträglichkeit Sofosbuvir-basierter Therapien auch bei fortgeschrittener Lebererkrankung spricht [16].

Auf dem letzten Kongress der AASLD wurden auch einige Interventionsstudien zu noch nicht zugelassenen DAA bei Patienten mit Leberzirrhose vorgestellt. In der TOURQUOISE-II-Studie untersuchte man die Wirksamkeit von Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei 380 Patienten mit HCV-Genotyp-1-Patienten und kompensierter Leberzirrhose [10]. Nach 12- bzw. 24-wöchiger Therapie erreichten 91,8% bzw. 96,5% der Patienten eine SVR. Hypalbuminämie und Thrombopenie beeinflussten das Therapieansprechen nicht, sodass eine Evaluation dieser Vielfachkombinationstherapie auch bei dekompensierter Leberzirrhose gerechtfertigt erscheint.

Zwischenfazit

Zusammenfassend scheinen sich die derzeit eingesetzten bzw. in Entwicklung befindlichen IFN-freien Therapieansätze auch bei fortgeschrittener Lebererkrankung

zu bewähren. Insgesamt sind die Erfahrungen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose jedoch noch als begrenzt anzusehen, sodass eine sorgfältige Patientenbeobachtung während der Therapie geboten scheint.

Therapie der chronischen Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

In der Vergangenheit wurde bereits in kleineren Studien gezeigt, dass mit Sofosbuvir plus Ribavirin bei HCV-/HIV-Koinfektion ähnlich hohe SVR-Raten erreicht werden können wie bei der HCV-Monoinfektion. Dies wurde in einer aktuellen Studie bei 497 Patienten aus den PHOTON-I- und II-Studien (Phase III) bestätigt [39]. Die SVR-Raten in dieser Studie betragen 81 bis 90% bei einer Therapiedauer von 24 Wochen für die HCV-Genotypen 1, 3 und 4 bzw. von 12 Wochen für den HCV-Genotyp 2. Deutliche niedriger SVR-Raten zeigten sich in einem Studienarm nach 12-wöchiger Therapie beim HCV-Genotyp 3 (67%) und insgesamt bei Patienten mit Leberzirrhose (77%). In einer weiteren aktuellen Studie (TOURQUOISE-I) untersuchte man Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1-Patienten und HIV-Koinfektion [45]. Auch mit dieser Therapie wurden hervorragende SVR-Raten von 93,5% und 96,9% nach 12- bzw. 24-wöchiger Therapie berichtet.

Zwischenfazit

Generell scheint somit die HIV-Koinfektion nicht zu einer Beeinträchtigung der Heilungschancen der Hepatitis C zu führen, ein analoges therapeutisches Vorgehen zur HCV-Monoinfektionstherapie erscheint insgesamt gerechtfertigt. Unbedingt beachtet werden sollten hier allerdings mögliche Arzneimittelinteraktionen zwischen den einzelnen antiviralen Substanzen.

Re-Therapie nach Versagen einer Sofosbuvir-basierten Therapie

Sofosbuvir ist die Schlüsselsubstanz aktueller Strategien zur Therapie der chronischen Hepatitis C. In der Vergangenheit wurde bereits gezeigt, dass eine Sofosbuvir-basierte Therapie hocheffektiv bei Patienten sein kann, die auf eine Protease-Inhibitor-basierte Dreifachtherapie nicht angesprochen hatten. Kürzlich wurden nun erstmals Daten zur Re-Therapie nach Versagen einer Sofosbuvir-Therapie vorgestellt [44]. In dieser Studie wurden 51 Patienten mit vorausgegangenem Versagen einer Sofosbuvir-Therapie (Sofosbuvir + PEG-IFN + Ribavirin oder Sofosbuvir + Ribavirin) für 12 Wochen mit Sofosbuvir plus Ledipasvir behandelt. 98% dieser Patienten wurden geheilt, was eindrücklich die antivirale Effektivität und die hohe Resistenzbarriere der Sofosbuvir/Ledipasvir-Kombinationstherapie belegt.

Therapie der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation

Die HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation führt zu einer deutlichen Verschlechterung des Transplantat- und Gesamtüberlebens. Die Therapie der HCV-Reinfektion mit PEG-IFN- α und Ribavirin oder Telaprevir-/Boceprevir-basier-

ten Dreifachtherapien ist nebenwirkungsreich und nicht ausreichend effizient; zu neueren DAA fehlten bisher aussagekräftige Daten. In mehrere aktuellen Studien untersuchte man nun aber Interferon-freie Therapien bei Patienten nach Lebertransplantation, von denen im Folgenden zwei exemplarisch vorgestellt werden.

In einer großen prospektiven Studie wurde die IFN-freie Kombination aus Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Genotyp-1- oder -4-Reinfektion nach Lebertransplantation betrachtet [38]. Etwa die Hälfte dieser Patienten hatte bereits eine Zirrhose des Lebertransplantats entwickelt. 65 bis 96% von 223 Patienten erreichten eine SVR, wobei die schlechtesten Heilungsraten bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score C (65%) beobachtet wurden. Während der antiviralen Therapie verstarben fünf der Patienten mit Zirrhose, insgesamt wurde dennoch eine gute Verträglichkeit der Therapie beobachtet.

Mit einer weiteren prospektiven Studie untersuchte man die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bestehend aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Reinfektion, die noch keine Leberzirrhose entwickelt hatten [20]. Die SVR-Rate der 35 Patienten betrug 97%. Allerdings müssen für dieses Regime Wechselwirkungen mit Calcineurin-Inhibitoren beachtet werden, wohingegen Sofosbuvir, Daclatasvir, Ledipasvir und Simeprevir die Spiegel der üblicherweise eingesetzten Immunsuppressiva kaum beeinflussen.

Zwischenfazit

Insgesamt kann die HCV-Reinfektion somit gut mit Interferon-freien Therapien behandelt werden, eine Therapie sollte jedoch möglichst vor dem Auftreten einer Zirrhose des Transplantats eingeleitet werden.

Wirtschaftliche Aspekte der HCV-Therapie

Die neuen DAA-basierten Therapieregime stellen zweifellos einen enormen medizinischen Fortschritt dar, sie sind jedoch teilweise mit sehr hohen Therapiekosten verbunden. So kosten momentan 28 Tagesdosen Daclatasvir etwa 13 300 Euro, 28 Tagesdosen Simeprevir etwa 16 200 Euro, 28 Tagesdosen Sofosbuvir etwa 20 000 Euro, und 28 Tagesdosen Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni®) etwa 22 000 Euro (die Preise werden allerdings teilweise neu verhandelt und können sich in Kürze ändern). Insgesamt sollte berücksichtigt werden, dass eine Eradikation des HCV auch erhebliche Kosten, die beispielsweise mit einer Lebertransplantation verbunden sind, einsparen kann. Dennoch erfordert der Einsatz DAA-basierter Regime einige wirtschaftliche Überlegungen, auch im Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen (hier ergeben sich derzeit rasche Änderungen, die jeweils zu Therapiebeginn geprüft werden sollten). Bezogen auf die Erstattungsfähigkeit existieren Therapien, die bereits durch die EMA zugelassen sind, für die aber noch kein G-BA-Votum vorliegt. Hier kann von einer Kostenerstattung gemäß dem Zulassungstext ausgegangen werden. Bei Regimen, für die eine EMA-Zulassung und ein G-BA-Votum vorliegen, ist das G-BA-Votum in Bezug auf die Kostenerstattung verbindlich, gegebenenfalls kön-

nen unter Berücksichtigung der Studienlage und Leitlinien Ausnahmen begründet werden. Schließlich gibt es Fälle, für die weder eine EMA-Zulassung noch ein G-BA-Votum vorliegt (beispielsweise zur Therapie der seltenen HCV-Genotypen 5 oder 6). Hier müssen die aktuellen Leitlinien und die Studienlage berücksichtigt werden, eine Kostenerstattung sollte bei guter medizinischer Begründung auf dieser Basis erfolgen (so ist es ethisch nicht vertretbar, Patienten mit HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion nicht an dem derzeitigen medizinische Fortschritt teilhaben zu lassen, nur weil diese Gruppe in den EMA-Zulassungen kaum berücksichtigt wird).

Letztlich sollte auch der Preis der Therapie berücksichtigt werden, wenn bei gleicher Effektivität und Sicherheit zweier Regime deutliche Preisunterschiede bestehen. So stellen beispielsweise für den HCV-Genotyp 1b sowohl eine Therapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir als auch eine Therapie aus Sofosbuvir plus Simeprevir hervorragende Therapieoptionen im Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit dar. Die Therapie mit Sofosbuvir plus Ledipasvir kostet allerdings mit derzeit etwa 66 000 Euro wesentlich weniger als die Therapie mit Sofosbuvir plus Simeprevir (derzeit etwa 110 000 Euro), sodass die erstgenannte Therapie bei praktisch gleicher Wirksamkeit bevorzugt werden muss.

Interessenkonflikterklärung

CL gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Current opportunities for treating chronic hepatitis C

During the last decade, therapeutic opportunities to combat infection with hepatitis C virus (HCV) have been dramatically changing. Due to the recent approval of sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir and simeprevir, and additional potent directly acting antiviral agents (DAA) on the horizon, HCV eradication is possible in the vast majority of HCV infected individuals by DAA combinations with or without pegylated interferon alfa. This review summarizes these exciting developments with a focus on current recommendations for the treatment of chronic hepatitis C.

Key words: Sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, all-oral therapy, interferon-free therapy, HCV

Literatur

1. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.

Dr. med. Christian Lange

studierte Humanmedizin an der Universität Tübingen und an der King's College School of Medicine in London, UK. Seit 2007 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe an der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem), unterbrochen von einem zweijährigen Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. Dr. D. Moradpour am Universitätsklinikum Lausanne. Seine wissenschaftlichen Interessen sind in erster Linie die Erforschung genetischer und nicht-genetischer Determinanten des natürlichen Verlaufs und des Therapieansprechens der Hepatitis C und die Bedeutung des angeborenen Immunsystems für die Progression von Lebererkrankungen. Zu diesen Themen publizierte er vielzitierte Originalarbeiten und erhielt mehrere anerkannte wissenschaftliche Preise.



2. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–98.
3. Bourliere M, Bronowicki JP, De Ledinghen V, Hezode C, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology* 2014;60:LB-6.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–62.
5. Esmat G, Shiha G, Omar RF, Hassany M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of Egyptian patients with chronic genotype 4 HCV infection [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):662A.
6. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967–72.
7. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–603.
8. Flamm SL, Everson G, Charlton M, Denning J, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):320A.
9. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–79 e3.
10. Fried MW, Forns X, Reau N, Wedemeyer H, et al. TURQUOISE-II: Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):238A.
11. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):LB-11.
12. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34–44.
13. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498.
14. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403–13.
15. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–73.
16. Jensen D, O'Leary J, Pockros PJ, Sherman KE, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219.
17. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, et al. All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID Synergy trial [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):321A.
18. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.
19. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100–7.
20. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014, published online November 11; doi: 10.1056/NEJMoal1408921.
21. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 2014;6:4–15.
22. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401–8.
23. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87.
24. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2014 Oct 16; doi: 10.1002/hep.27567.
25. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515–23.
26. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–65.
27. Lenz O, Vijgen L, Berke JM, Cummings MD, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2–6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013;58:445–51.
28. Lohmann V. Hepatitis C virus RNA replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:167–98.
29. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414–26.
30. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:113–42.
31. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:453–63.
32. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. *J Hepatol* 2014;60(Suppl 1):5535.
33. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari J, Lawitz E, et al. All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 Phase 3 study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):LB-3.
34. Niepmann M. Hepatitis C virus RNA translation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:143–66.
35. Outlook Hepatitis C. *Nature* 2011;474(Suppl):S1–21.
36. Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):1129A.
37. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–82.
38. Reddy KR, Everson G, Flamm SL, Denning J, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):200A.
39. Rockstroh KJ, Puoti M, Rodriguez-Torres M, Dieterich D, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for the treatment of HIV/HCV coinfecting patients with HCV Gt1–4 infection: The PHOTON-1 and -2 trials [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):295.
40. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010;48:289–351.
41. Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014;105:64–71.
42. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–21.
43. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One* 2012;7:e41206.
44. Wyles D, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):317A.
45. Wyles D, Sulkowski M, Eron JJ, Trinh R, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):1136A.
46. Zeisel MB, Felmlee DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:87–112.
47. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.

Arzneimittleinnahme

Wann – Wie viel – Womit

Von J. Krauß, P. Müller, D. Unterreitmeier. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2014, Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft Stuttgart. XII, 508 Seiten, flexibel, 36,80 Euro.

Zu welcher Tageszeit wirkt ein Arzneimittel am besten? Soll es vor oder nach dem Essen eingenommen werden? Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen oder mit Lebensmitteln? Diese und ähnliche Fragen sollten sowohl Arzt als auch Apotheker ihren Patienten sicher beantworten können. Denn der Beipackzettel ist für die meisten Patienten schwer verständlich und führt häufig zu weiteren Unsicherheiten und Fragen.

In dem Buch „Arzneimittleinnahme“ werden zu knapp 800 Arzneistoffen wichtige Informationen zur Pharmakodynamik und -kinetik, zu Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Einnahmeempfehlungen gegeben. Diese sind übersichtlich nach Arzneimittelgruppen geordnet und können zusätzlich im Sachregister nach einzelnen Arzneistoffen nachgeschlagen

werden. Jedem Arzneistoff ist etwa eine Seite gewidmet, sodass der Leser nicht überladen wird mit Informationen. Die pharmakodynamischen Daten sind für jedes Medikament in Tabellenform zusammengefasst und so schnell zu erfassen.

Neben den zahlreichen Arzneistoffen werden zusätzlich 15 Nahrungsmittelgruppen in eigenen Kapiteln beleuchtet. Hier werden Angaben zur Art der Interaktionen mit Arzneimitteln gemacht und wie diese vermieden werden können. Ein bekanntes Beispiel: Milch. Sie hat einen wirkungsabschwächenden beziehungsweise verzögernden Effekt auf Tetracycline oder Gyrasehemmer durch die Bildung schwerlöslicher Komplexe. Weniger bekannt dagegen sind die Wirkungen von Bitterstoffen, die beispielsweise Getränken wie Bitter Lemon zugesetzt sind.

Vorangestellt ist diesen beiden Kapitel ein allgemeiner Teil. Hier geben die Autoren Erläuterungen zur personalisierten Medizin, zur Gender Medizin, zur Chronopharmakologie sowie einige allgemeine Hinweise zu Arzneimit-



tel-Interaktionen und Einnahmehinweisen. Leider fehlen Ausführungen zur Sondengängigkeit von Arzneimitteln. Auch hätte man sich einige allgemeine Empfehlungen zur Steigerung der Compliance gewünscht. Das vorliegende Buch gibt einen kompakten und übersichtlichen Überblick zu allen wichtigen Arzneimitteln. Mit ihm können Patienten praxisorientiert beraten und ihre Compliance verbessert werden, was letztendlich in einen besseren Therapieerfolg mündet.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Korrekturhinweis

Zum Beitrag „Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom: Ein aktueller Über- und Ausblick“ (Arzneimitteltherapie 2014;32:274–82)

Die Optionen beim Pankreaskarzinom müssen in **Abbildung 2** lauten wie hier abgebildet und sind damit in Übereinstimmung mit dem Abschnitt „Individualisierte Erstlinientherapie beim Pankreaskarzinom“ im selben Artikel. Im Online-Archiv wurde der Fehler bereits korrigiert.

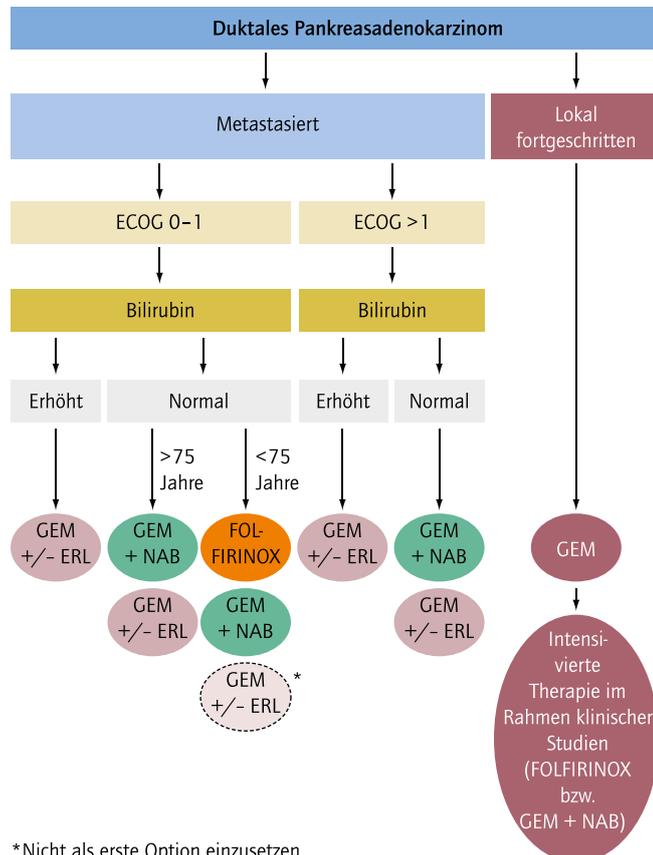


Abb. 2. Individualisierte Erstlinientherapie beim Pankreaskarzinom; ECOG: Eastern cooperative oncology group; ERL: Erlotinib; FOLFIRINOX: Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin; GEM: Gemcitabin; NAB: nab-Paclitaxel

*Nicht als erste Option einzusetzen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie der Hepatitis C

Fragen zum Thema

1. Hepatitis-C-Virus. Was ist richtig?

- A Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein doppelsträngiges RNA-Virus
- B NS5B gehört zu den Strukturproteinen
- C Bei etwa 30% der Infizierten kommt es zu spontaner Viruselimination
- D HCV-NS5B ist ein wichtiges Angriffsziel von Proteaseinhibitoren

2. Diagnostik. Was ist richtig?

- A Test auf Anti-HCV-Antikörper zeigen eine geringe Sensitivität
- B Bei Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern sollte eine Messung der HCV-RNA erfolgen
- C Anti-HCV-Antikörper sind in der Regel etwa eine Woche nach der Infektion nachweisbar
- D HCV-RNA kann nur mittels PCR quantifiziert werden

3. Genotyp-1-Infektion. Was ist falsch?

- A Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapien sind zugelassen
- B Kombinationen aus Sofosbuvir plus Daclatasvir/Ledipasvir ± Ribavirin sind möglich
- C Die Kombination aus Sofosbuvir und Simeprevir ± Ribavirin zählt generell als Option der ersten Wahl
- D Bei Patienten ohne Leberzirrhose sind 12 Wochen Therapie mit den zugelassenen Optionen in der Regel ausreichend

4. Genotyp-2-Infektion. Was ist falsch? Die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin

- A ist mit 6 Wochen bei unkomplizierter Infektion in der Regel ausreichend
- B sollte bei unkomplizierter Infektion als Standardtherapie eingesetzt werden
- C kann bei Leberzirrhose auf 16 Wochen verlängert werden
- D kann bei Leberzirrhose mit PEG-IFN- α ergänzt werden

5. Genotyp-3-Infektion. Was ist richtig?

- A Die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin ist mit 12 Wochen bei unkomplizierter Infektion in der Regel ausreichend
- B Die Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin führte in Studien bei Patienten ohne Zirrhose zu guten SVR-Raten (sustained virologic response)
- C Die Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin sollte nicht bei Patienten mit Zirrhose eingesetzt werden
- D Die Kombination aus Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin ist zugelassen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose.

6. Welche Aussage zur Genotyp-4-Infektion ist falsch?

- A Sofosbuvir plus Ribavirin (12 Wochen) führt bei fast allen Patienten zur Viruselimination

- B Simeprevir zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit gegen den Genotyp 4 aus
- C Sofosbuvir plus Ledipasvir kann bei Genotyp 4 erwogen werden
- D Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir plus Ribavirin kann zur Therapie der Genotyp-4-Infektion eingesetzt werden

7. Genotyp-5- und -6-Infektion. Was ist richtig?

- A Häufige Genotypen in Europa
- B Sofosbuvir plus Ribavirin sollte standardmäßig eingesetzt werden
- C Sofosbuvir plus Ribavirin und PEG-IFN- α ist wirksam und zugelassen
- D Sofosbuvir plus Ledipasvir und PEG-IFN- α sollte standardmäßig eingesetzt werden

8. Welche Aussage ist falsch? Es existieren positive Studiendaten bei fortgeschrittener Lebererkrankung für

- A Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin
- B Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin
- C Sofosbuvir plus Simeprevir
- D Sofosbuvir plus Daclatasvir

9. Eine Re-Therapie nach Sofosbuvir-Versagen ist laut Studien möglich mit

- A Sofosbuvir plus Ledipasvir
- B Sofosbuvir plus Daclatasvir
- C Sofosbuvir plus Ribavirin und PEG-IFN- α
- D Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir plus Ribavirin

10. Reinfektion nach Lebertransplantation. Was ist falsch?

- A Positive Studiendaten existieren für Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin
- B Positive Studiendaten existieren für Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin
- C Sofosbuvir plus Ribavirin mit PEG-IFN- α ist Mittel der Wahl
- D Telaprevir- und Boceprevir-basierte Therapien sind nebenwirkungsreich

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 11/2014

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

Lösungen aus Heft 12/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie der Hepatitis C

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 2014/358; 1.1.2015–15.1.2016) 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. Februar 2015 bis
15. März 2015)



AMT-Redaktion, Stuttgart

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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2015** (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"/>

Regorafenib beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) und beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST)

Aus Expertensicht

Regorafenib (Stivarga®), ein oral einsetzbarer Multikinaseinhibitor, ist in Europa seit Juli 2013 zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) zugelassen. Seit August 2014 kann Regorafenib in einer weiteren Indikation verwendet werden, da die Zulassung erweitert wurde. Der nunmehr zugelassene Einsatz beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST) ist ein geeigneter Zeitpunkt, das Arzneimittel Regorafenib noch einmal genauer zu betrachten.

Arzneimitteltherapie 2015;33:15-7.

Der Multikinaseinhibitor Regorafenib wird aktuell in zahlreichen klinischen Studien in verschiedensten onkologischen Indikationen untersucht. In der Behandlung von metastasierten kolorektalen Karzinomen, bei denen andere Wirkstoffkombinationen nicht mehr ausreichend wirksam sind und in der Behandlung von GIST, bei denen die Standardtherapie nicht mehr wirkt oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Erstlinientherapie besteht, kann Regorafenib eingesetzt werden (**Kasten**).

Zahlreiche Kinasen sind unter dem Gesichtspunkt der zielgerichteten Therapie als vielversprechende Angriffspunkte in der onkologischen Therapie identifiziert worden [1]. Die Tyrosinkinase c-Kit, ein Produkt des KIT-Protoonkogens, hat durch den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®) inzwischen einen hohen Bekanntheitsgrad erlangt. Der Tyrosin-Multikinaseinhibitor Regorafenib hemmt unter anderem die Kinasen KIT, BRAF, PDGFR, RAF-1 und VEGFR. Die Hemmung dieser Kinasen vermittelt den anti-angiogenetischen und den anti-tumoralen Effekt von Regorafenib, da die gehemmten Kinasen Schlüsselrollen in den Signalwegen der Onkogenese und Angiogenese innehaben. Strukturell ist Regorafenib dem Multikinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®) ausgesprochen ähnlich und unterscheidet sich genau genommen nur durch ein Fluor-Atom. Der Zweitname Fluor-Sorafenib wird aber nur selten verwendet um Regorafenib zu beschreiben. Dieser kleine Unterschied führt aber zu einem sehr unterschiedlichen Inhibitionsprofil, verglichen zu den anderen bekannten Kinaseinhibitoren. So ist Regorafenib beispielsweise an pro-angiogenen Kinasen deutlich stärker hemmend, was zur Folge hat, dass die beiden

Arzneistoffe Sorafenib und Regorafenib in verschiedenen onkologischen Indikationen unterschiedlich wirksam sind.

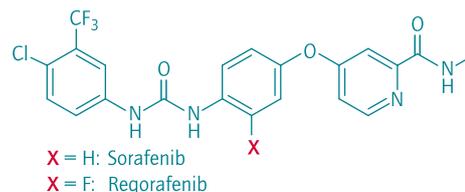


Abb. 1. Regorafenib und Sorafenib im strukturellen Vergleich

Unerwünschte Wirkungen

Eine gerade für den Einsatz an Patienten sehr bedeutende Frage ist das Nebenwirkungsspektrum eines neuen Arzneimittels. Onkologika sind alle mit leichten, mittelgradigen und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) behaftet.

Bei der Therapie mit Regorafenib kommt es gehäuft zu körperlicher Schwäche, Verlust des Appetits, Erschöpfung und vermehrten Infektionen. Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen das Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms, Diarrhö, Stimmungsschwankungen und die Arzneimittel-assoziierte Hepatotoxizität, sodass regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen erforderlich sind. Insgesamt ist Regorafenib ein Arzneimittel mit eher schweren UAW.

Die vorliegenden Studien zu Regorafenib zeigen, dass schwerwiegende UAW verglichen zu Placebo vermehrt auftreten. Das Hand-Fuß Syndrom tritt in bis zu 20%, Abgeschlagenheit in bis zu 10%, Diarrhö in rund 7%, Hypertonus in etwa 7% und Hautausschläge in etwa 6% auf. In Anbetracht der mehrfach vorbehandelten Patienten, die Regorafenib erhalten werden, ist auf diese UAW besonderes Augenmerk zu legen und es sind entsprechende Vorsichts-

Es stand in der AMT

Metastasierendes Kolorektalkarzinom – Regorafenib als neue Option. *Arzneimitteltherapie* 2014;12:27–8.

Gastrointestinale Stromatumoren – Regorafenib wirkt bei TKI-resistenten GIST-Patienten. *Arzneimitteltherapie* 2012;12:327–8.

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

Prof. Dr. Martin Storr, Medizinische Klinik II der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München, E-Mail: gidoc@gmx.com

maßnahmen und gegebenenfalls Dosisreduktionen zu treffen. Ob das Nebenwirkungsspektrum bei einem breiteren klinischen Einsatz noch durch seltenere, aber möglicherweise schwerwiegende UAW, die in den klinischen Studien mit nur wenig behandelten Patienten nicht aufgetreten sind, erweitert wird, bleibt abzuwarten. Darüber hinaus ist auf Arzneimittelinteraktionen zu achten. Regorafenib wird über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Kontraindikationen sind, abgesehen von der Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, keine zu beachten.

Metastasiertes kolorektales Karzinom (mCRC)

In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms stehen zahlreiche Arzneimittel und Chemotherapie-Regime zur Verfügung. In der Erstlinientherapie kommen Kombinationen von Fluorpyrimidinen mit Oxaliplatin und Irinotecan zum Einsatz. Dabei wird die Auswahl der Onkologika-Kombinationen individuell entschieden und Vor- bzw. Begleiterkrankungen, ECOG-Stadium (Lebensqualität, Tab. 1), Tumorkinetik, Tumormutationsanalysen und Patientenwunsch sind nur einige der Faktoren, die bei der Entscheidung berücksichtigt werden [2]. Die Ergänzung von monoklonalen Antikörpern gegen EGFR und VEGF in der Erst-, Zweit- oder Folgelinientherapie führt zu zusätzlichen signifikanten Verlängerungen von Gesamtüberleben sowie der Zeit bis zur Tumorprogression, wobei das zunehmende Auftreten von UAW bei Zunahme der kombinierten Onkologika zu beachten ist [3].

Tab. 1. ECOG-Score.

Performance-Skala der Eastern Cooperative Oncology Group

ECOG-Score	Leistungsfähigkeit
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte Arbeit möglich
2	Gehfähig, selbstversorgend, Aufstehen > 50 % der Wachzeit möglich
3	Eingeschränkte Selbstversorgung, sitzend oder liegend > 50 % der Wachzeit
4	Völlige Pflegebedürftigkeit
5	Tod

Schwierig wird die Entscheidung, wenn die vorhandenen Therapien ausgereizt sind, sei es weil es zu einem Progress unter der Therapie gekommen ist, weil die Medikation nicht vertragen wird oder weil die empfohlenen Höchstmengen der Präparate erreicht wurden. Regorafenib wurde in der CORRECT-Studie (Colorectal cancer treatment with regorafenib or placebo after failure of standard treatment), einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie, getestet. 760 Patienten, die eine Standardtherapie und Bevacizumab (Avastin®) sowie je nach KRAS-Status auch Cetuximab (Erbix®) oder Panitumumab (Vectibix®) erhalten hatten und bei denen die Therapie versagt hatte oder nicht vertragen wurde, wurden in die Studie eingeschlossen [4]. In der CORRECT-Studie wurde durch eine Regorafenib-Therapie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängert. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens um 1,4 Monate auf insgesamt

6,4 Monate war gering und der sekundäre Endpunkt, Reduktion des Tumorprogress gegenüber Placebo, war mit 51 % auch nicht deutlich. Interessanterweise war die Anzahl der Therapieabbrüche, trotz der UAW von Regorafenib, in beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich.

Fazit

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Regorafenib in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms, das zuvor mit den verfügbaren Therapien behandelt wurde oder für diese nicht geeignet ist, einen geringen Zusatznutzen zuerkannt. Aufgrund der UAW und der limitierten Verlängerung des Gesamtüberlebens kann Regorafenib eingesetzt werden, kommt aber sicherlich nur in späteren Therapielinien infrage. Da in die CORRECT-Studie nur Patienten mit einem ECOG 0–1 eingeschlossen wurden, sollte der Einsatz auch auf diese Patientengruppe beschränkt werden. Patienten in einem höheren ECOG-Stadium erscheinen aufgrund der zu erwartenden UAW weniger geeignet. Vor solch einem Einsatz sollte der zu erwartende Effekt mit den Patienten genau besprochen werden. Gerade bei hohem Therapiewunsch, wie ihn manche Patienten mit gutem Allgemeinzustand haben, ist Regorafenib trotz der Limitationen aber eine Option. Die orale Anwendung hat hier den Vorteil, dass der geringe Effekt der Lebenszeitverlängerung nicht durch Aufenthalte im Rahmen einer intravenösen Verabreichung von Onkologika aufgebraucht wird. Die etablierten Onkologika ermöglichen, dass Patienten in die Situation gebracht werden, in der eine weitere Therapielinie durchgeführt werden kann. Der Behandlungsbedarf kann in dieser Situation nun mit Regorafenib gedeckt werden. Es erscheint aber notwendig diejenigen Patienten, die auf eine Therapie mit Regorafenib ansprechen, zu identifizieren, um denjenigen Patienten, die erwartungsgemäß nicht oder nicht ausreichend profitieren, die belastenden UAW nicht unnötig zuzumuten.



Abb. 2. Kolorektalkarzinom (links), gastrointestinaler Stromatumor (rechts) [M. Storr]

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

Zur Therapie der GIST standen lange Zeit keine wirksamen Onkologika zur Verfügung. Die Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib galt als Durchbruch in der Therapie der fortgeschrittenen GIST-Tumorerkrankung und Imatinib ist aktuellen Therapielinien folgend der Erstlinien-Therapiestandard. Dabei sind unter fortgeschrittenen GIST-Tumoren diejenigen GIST-Tumore gemeint, die nicht

lokal resezierbar sind oder die ein metastatisches Stadium erreicht haben. Der Einsatz von Imatinib beim fortgeschrittenen GIST steigert das durchschnittliche Überleben der behandelten Patienten von 1,5 auf 4,5 Jahre. Der beachtlichen Steigerung des Überlebens, die mit Imatinib erzielt werden kann, stehen nun andere Herausforderungen entgegen. Zu einem kompletten Ansprechen kommt es unter Imatinib allenfalls in 10% der Patienten, hier besteht dringender Optimierungsbedarf. Weiterer Bedarf an neuen Arzneimitteln besteht auch für den Fall des Therapieversagens, also dem Tumorprogress unter einer Therapie mit Imatinib, oder für den Fall der Unverträglichkeit von Imatinib. In beiden Fällen steht Sunitinib als etablierte Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Die Lücke, die nach einer Therapie mit Imatinib und Sunitinib bestand, wird nun durch Regorafenib gefüllt. Regorafenib wurde in einer klinischen Studie, in die Patienten mit einem fortgeschrittenen GIST eingeschlossen wurden, geprüft. Die Patienten hatten zuvor auf eine Therapie mit Imatinib und Sunitinib nicht mehr angesprochen. Beeindruckende Effekte auf den Tumorprogress und die Verlängerung der Lebenszeit wären in dieser Situation zwar wünschenswert, sind aber nicht wirklich zu erwarten. In der Phase-II-Studie, in die 34 Patienten eingeschlossen wurden, hat Regorafenib, verglichen zu Placebo, das progressionsfreie Überleben jedoch nochmals um zehn Monate verlängern können [5]. Die Effektivität der Therapie wurde in einer multizentrischen Untersuchung, der GRID-Studie (GIST – regorafenib in progressive disease) mit 199 Patienten bestätigt. Verglichen zu Placebo wurde das progressionsfreie Überleben von 0,9 auf 4,8 Monate gesteigert, was in Anbetracht der durch die in der Phase II geweckten Erwartungen eher enttäuschend, aber immer noch bemerkenswert war [6]. In dieser Studie konnte kein numerischer Überlebensvorteil benannt werden, da das Studiendesign bei einem Progress in der Placebo-Gruppe eine Therapie mit Regorafenib vorsah. Die fehlenden Daten zur Verlängerung der Überlebenszeit schwächen die Sicht auf Regorafenib in dieser Indikation und sollten in einer zukünftigen Studie unbedingt nachgeholt werden, um den Stellenwert von Regorafenib in der Indikation GIST besser bewerten zu können.

Fazit

Vor dem Hintergrund der beiden erwähnten Studien ist Regorafenib in der Indikation GIST zugelassen worden und kann bei Patienten nach einer Therapie mit Imatinib und Sunitinib als Drittlinientherapie eingesetzt werden. Die Bewertung durch den G-BA steht noch aus. Die klinischen Erfahrungen mit Regorafenib im Alltag, also außerhalb von klinischen Studien, werden zeigen, ob Regorafenib eine Steigerung von Lebenszeit, Lebensqualität und progressionsfreiem Überleben mit sich bringt. Alternative Onkologika, die nach Versagen von Imatinib eingesetzt werden könnten, sind entweder wie Nilotinib, nicht ausreichend wirksam, wie Sorafenib weniger wirksam als Regorafenib oder wie bei Dasatinib, Ponatinib, Vatalanib und Motesanib noch nicht ausreichend untersucht. In Anbetracht der möglichen zukünftigen Wirkstoffe ist es zu erwarten, dass

sich in der Therapie des fortgeschrittenen GIST in den nächsten Jahren noch Einiges ändern wird. Weiterhin wäre es im Zusammenhang mit den GIST sehr interessant, Studien zu sehen, die die aktuell schon einsetzbaren Kinaseinhibitoren bezüglich ihrer Wirksamkeit als Erstlinientherapien vergleichen; möglicherweise bestehen hier Optimierungsmöglichkeiten. Ebenso bleibt es durch klinische Prüfungen zu klären, ob die verschiedenen zur Verfügung stehenden Kinaseinhibitoren, in Abhängigkeit von GIST-Tumormutationsanalysen, zukünftig differenzierter eingesetzt werden können. Bis dahin ist Regorafenib eine wirksame und willkommene Ergänzung der Drittlinientherapie der GIST-Tumoren.

Interessenkonflikterklärung

ms gibt an, dass im Zusammenhang mit in diesem Beitrag genannten Arzneimitteln keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor for colorectal cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother* 2013;47:1685–96.
2. Schmoll HJ, Van CE, Stein A, Valentini V, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
3. Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, et al. [S3-guideline colorectal cancer version 1.0]. *Z Gastroenterol* 2013;51:753–854.
4. Grothey A, Van CE, Sobrero A, Siena S, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303–12.
5. George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2401–7.
6. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295–302.

Prof. Dr. Martin Storr promovierte nach seiner Approbation als Arzt an der Technischen Universität München auf dem Gebiet der Neurogastroenterologie. Dem Studium folgten die Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und 2005 habilitierte er mit einer Arbeit über neue therapeutische Möglichkeiten zur Beeinflussung gastrointestinaler Motilität. Bis heute hat er mehr als 150 wissenschaftliche Originalarbeiten und Übersichtsartikel publiziert. 2008 wurde er an der Universität Calgary, Kanada, zum Associate Professor und 2013 an der LMU München zum apl. Professor ernannt. Für die Arzneimitteltherapie (AMT) referiert er zu ausgewählten Themen aus dem Bereich Gastroenterologie.



Klinische Studie

Hepatitis C

Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir bei chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektion erfolgreich

In mehreren klinischen Studien der Phase III führte eine 12-wöchige Kombinationstherapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei zuvor behandelten oder unbehandelten Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-1-Infektion in mindestens 92 % aller Fälle zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen. Unter einer entsprechenden Therapie ohne Ribavirin wurde bei zuvor unbehandelten Patienten ohne kompensierte Lebererkrankung in 90 bis 99 % der Fälle ein anhaltendes virologisches Ansprechen erzielt.

Schätzungsweise bis zu 150 Millionen Menschen sind weltweit von einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) betroffen, mindestens 350 000 Menschen sterben jährlich an den Folgen einer HCV-assoziierten Lebererkrankung [7]. HCV-Infektionen werden besonders häufig von Genotyp-1-Viren (Subgenotyp 1a und 1b), die verglichen mit anderen Genotypen auf herkömmliche antivirale Therapieformen am schlechtesten ansprechen, verursacht. Während in Europa und Ostasien Infektionen mit dem Subgenotyp 1b dominieren, kommen in Nordamerika vor allem Subgenotyp-1a-Infektionen vor [3].

Bei der Behandlung der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion galt bis vor wenigen Jahren der Einsatz der Protease-Inhibitoren Telaprevir (Incivo®) oder Boceprevir (Victrelis®) in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin als Therapie der Wahl [2]. Mit dieser Behandlung wurde eine anhaltende virologische Response bei 67 bis 75 % der zuvor unbehandelten Patienten erzielt [4, 6]. In vielen Leitlinien [z. B. 1] wird inzwischen eine Kombinationstherapie mit Peginterferon, Ribavirin und dem NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (Sovaldi®) oder dem Protease-Inhibitor Simeprevir (Olysio®) empfohlen. Obwohl diese Behandlungen meist zu hohen virologischen Ansprechraten führen, sind Interferon enthaltende Therapien häufig mit erheblichen un-

erwünschten Arzneistoffwirkungen (z. B. Influenza-ähnliche und/oder neurologische Symptome) behaftet [2]. Das Erreichen einer anhaltenden virologischen Response mithilfe einer Interferon-freien Therapie ist daher ein wichtiges therapeutisches Ziel.

In fünf klinischen Studien der Phase III (SAPPHIRE-I und -II, TURQUOISE-II, PEARL-III und -IV) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin enthaltenden Kombinationstherapie bei Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion untersucht (Abb 1). In jeweils einem Studienarm von PEARL-III und -IV wurde zudem die Wirksamkeit einer entsprechenden Therapie in Abwesenheit von Ribavirin evaluiert.

Paritaprevir ist ein HCV-NS3/4A-Protease-Inhibitor, der zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (Paritaprevir/r) eingesetzt wird. Dies führt zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels und Verlängerung der Halbwertszeit von Paritaprevir, was eine einmal tägliche Einnahme der Substanz erlaubt. Ombitasvir ist ein HCV-NS5A-Inhibitor, Dasabuvir ein nicht-nukleosidischer HCV-NS5B-Polymerase-Hemmstoff.

Das Nukleosid-Analogen Ribavirin wirkt unspezifisch gegen viele RNA-Viren (einschließlich HCV).

SAPPHIRE-I [2]:

Patienten ohne Vorbehandlung

Studienziel und -design

SAPPHIRE-I (NCT01716585) ist eine multinationale, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit der Therapie bei zuvor unbehandelten Erwachsenen ohne kompensierte Lebererkrankung untersucht wurde. Die Patienten wurden bei Studienbeginn hinsichtlich ihres virologischen Subgenotyps stratifiziert. Sie erhielten randomisiert:

- Gruppe A: einmal täglich koformuliertes Paritaprevir/r + Ombitasvir (150 mg Paritaprevir plus 100 mg Ritonavir plus 25 mg Ombitasvir) plus zweimal täglich 250 mg Dasabuvir plus zweimal täglich Ribavirin (1000 mg bei Körpergewicht [KG] < 75 kg, 1200 mg bei KG ≥ 75 kg)

- Gruppe B: Placebo

Die Behandlung erfolgte zunächst über einen Zeitraum von zwölf Wochen (Doppelblindphase). Patienten, die in dieser Zeit ein Placebo erhalten hatten, wurden danach zwölf Wochen lang antiviral therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine anhaltende virologische Response (HCV-RNA-Konzentration < 25 I.E./ml) festzustellen war. Bei der Analyse der Daten wurde die Responderate mit der eines früheren Patientenkollektivs verglichen, in dem zuvor unbehandelte Patienten ohne kompensierte Lebererkrankung eine Kombinationstherapie mit Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin erhalten hatten. Unerwünschte Wirkungen wurden zwischen Gruppe A und Gruppe B verglichen.

Studienergebnisse

Zwölf Wochen nach Ende der Behandlung war bei 455 (96,2%; Genotyp 1a: 95,3%, Genotyp 1b: 98%) von 474 Patienten in Gruppe A eine anhaltende Virussuppression nachzuweisen. Damit war die im Therapiearm der Studie festgestellte Responderate der im Telaprevir enthaltenden Kontrollarm dokumentierten Response (78%) überlegen. Zu einem virologischen Versa-



Abb. 1. Die Kombination aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir plus/minus Ribavirin wurde in fünf Phase-III-Studien bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion untersucht

gen oder Rückfall während und nach der Verum enthaltenden Therapie kam es in 0,2% bzw. 1,5% aller Fälle. Die Therapie wurde gut vertragen. Im Verlauf der Doppelblindphase berichteten 87,5% der Patienten in Gruppe A und 73,4% der Patienten in Gruppe B über unerwünschte Wirkungen ($p < 0,001$). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Müdigkeit (34,7% in Gruppe A vs. 28,5% in Gruppe B) und Kopfschmerzen (33% vs. 26,6%). Die Häufigkeit dieser Ereignisse unterschied sich in beiden Studiengruppen jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$ für beide Ereignisse). Unter den unerwünschten Ereignissen, die in einem oder beiden Studienarmen in mindestens 10%iger Häufigkeit

auftraten, kamen Erbrechen (23,7% vs. 13,3%), Pruritus (16,9% vs. 3,8%), Schlafstörungen (14,0% vs. 7,6%), Diarrhö (13,7% vs. 7,0%) und Asthenie (12,1% vs. 3,8%) bei Patienten in Gruppe A signifikant häufiger vor als bei Erkrankten in Gruppe B ($p < 0,05$ für alle Vergleiche).

**SAPHIRE-II [8]:
Patienten mit Vorbehandlung
Studienziel und -design**

SAPHIRE-II (NCT01715415) ist eine multinationale, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit der Therapie bei zuvor mit Peginterferon und Ribavirin plus Telaprevir behandelten Erwachsenen ohne kompensierte Lebererkrankung untersucht wurde. Bei den Patienten war es unter der vorausgegangenen Interferon-enthaltenden Therapie zu *keinem* oder nur zu einem *partiellen virologischen Ansprechen* oder nach Beendigung der Behandlung zu einem *Rückfall* gekommen. Zu Studienbeginn wurden die Patienten hinsichtlich ihres virologischen Subgenotyps stratifiziert und erhielten randomisiert die gleiche Therapie wie in SAPHIRE-I. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine anhaltende virologische Response bestand. Bei der Primäranalyse wurde die Responderate mit der eines früheren Patientenkollektivs verglichen, in dem bereits behandelte HCV-Patienten ohne kompensierte Lebererkrankung erneut mit Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin therapiert worden waren.

Studienergebnisse

Zwölf Wochen nach Ende der Behandlung waren bei 286 (96,3%; Genotyp 1a: 96,0%, Genotyp 1b: 96,7%) von 297 Patienten, die die antivirale Therapie erhalten hatten, eine anhaltende Virus-suppression nachzuweisen. Damit war die im Therapiearm der Studie festgestellte Ansprechrates der im Telaprevir enthaltenden Kontrollarm dokumentierten Response (65%) überlegen. Die Responderaten im aktiven Studienarm schwankten in Abhängigkeit vom virologischen Ansprechen auf die vorausgegangene Telaprevir enthaltende Therapie zwischen 95,2% (zuvor keine Response), 95,3% (Rückfall nach Ende

der vorausgegangenen Behandlung) und 100% (zuvor partielle Response). Ein virologisches Versagen im Therapiearm wurde nicht beobachtet, bei 7 (2,7%) Patienten kam es nach Beendigung der Therapie zu einem Rückfall. Obwohl die meisten Patienten in beiden Studienarmen während der Doppelblindphase von mindestens einem unerwünschten Ereignis berichteten (Verum: 91,2%; Placebo: 82,5%), wurde die Behandlung gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen (36,4% vs. 35,1%), Müdigkeit (33,3% vs. 22,7%) und Erbrechen (20,2% vs. 17,5%).

**TURQUOISE-II [5]:
Patienten mit Lebererkrankung
Studienziel und -design**

TURQUOISE-II (NCT01704755) ist eine randomisierte, offene Studie, in der die Wirksamkeit der 12- und 24-wöchigen Therapie bei zuvor unbehandelten oder mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelten Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (Child-Pugh Class A-Score < 7) untersucht wurde. Patienten mit hepatozellulärem Karzinom waren ausgeschlossen. Zu Studienbeginn wurden die Patienten hinsichtlich ihres virologischen Subgenotyps stratifiziert und erhielten randomisiert das gleiche Regime wie die Patienten in Gruppe A in SAPHIRE-I (über 12 oder 24 Wochen). Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine anhaltende virologische Response bestand. Bei der Datenanalyse wurde die Responderate mit der einer früheren Gruppe verglichen, bei der Patienten mit kompensierter Lebererkrankung eine Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin enthaltende Therapie erhalten hatten.

Studienergebnisse

Zwölf Wochen nach Ende der Therapie waren bei 191 (91,8%) von 208 der zwölf Wochen lang behandelten Patienten und bei 165 (95,9%) von 172 der 24 Wochen lang Therapierten eine anhaltende virologische Response festzustellen. Diese Raten waren höher als die Response (47%), die unter einer Telaprevir enthaltenden Therapie erzielt wurde. Ein moderates virologisches Ansprechen nach 12-wöchiger

Behandlung wurde bei Subgenotyp-1a-Infizierten registriert, bei denen im Verlauf der vorausgegangenen Therapie eine virologische Response ausgeblieben war. In dieser Subgruppe zeigten 40 (80,0%) von 50 Patienten nach 12-wöchiger Therapie, aber 39 (92,9%) von 42 Patienten nach 24-wöchiger Therapie eine anhaltende virologische Response. Ein virologisches Versagen oder ein Rückfall wurde bei 6,2% der Patienten unter einer 12-wöchigen Therapie und bei 2,3% der Patienten unter einer 24-wöchigen Therapie beobachtet.

Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen gut vertragen. Als häufigste unerwünschte Wirkungen traten Müdigkeit (32,7% bei 12-wöchiger Therapie vs. 46,5% bei 24-wöchiger Therapie), Kopfschmerzen (27,9% vs. 30,8%) und Erbrechen (17,8% vs. 20,3%) auf.

**PEARL-III und PEARL-IV [3]:
Therapie mit und ohne Ribavirin
Studienziel und -design**

PEARL-III (NCT01767116) und -IV (NCT011833533) sind zwei multinationale, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien, in denen die Therapie in Anwesenheit und Abwesenheit von Ribavirin bei zuvor unbehandelten Erwachsenen ohne kompensierte Lebererkrankung untersucht wurde. In PEARL-III waren die Patienten mit dem Genotyp 1b, in PEARL-IV mit dem Genotyp 1a infiziert. Die Patienten erhielten randomisiert das gleiche Regime wie in Gruppe A der Studie SAPPHERE-I, jedoch in jeweils einem zusätzlichen Studienarm Placebo anstatt Ribavirin. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen zwölf Wochen nach Ende der Behandlung eine anhaltende virologische Response bestand. Bei der Primäranalyse wurden die Responderaten mit denen zweier früherer Gruppen verglichen, in denen Genotyp-1b- oder Genotyp-1a-Infizierte mit Telaprevir, pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt worden waren.

Studienergebnisse

209 (99,5%) von 210 Patienten mit einer *Genotyp-1b-Infektion* zeigten 12 Wochen nach Ende der Behandlung unter einer Ribavirin enthaltenden Therapie eine anhaltende virologische Response,

im Ribavirin-freien Arm waren es 207 (99,0%) von 209 Patienten.

Bei Patienten mit einer *Genotyp-1a-Infektion* wurde bei 97 (97,0%) von 100 Patienten unter einer Ribavirin-Therapie und bei 185 (90,2%) von 205 Patienten unter einer Ribavirin-freien Therapie eine virologische Response festgestellt. Eine Ribavirin-freie Behandlung war damit bei Patienten mit einer Genotyp-1a-Infektion einer entsprechenden Ribavirin-Therapie unterlegen. Die in den Studienarmen beider Untersuchungen registrierten Ansprechraten waren jedoch den Responderaten überlegen, die unter einer Telaprevir, Interferon und Ribavirin enthaltenden Therapie registriert wurden (80% bei Genotyp-1b-Infektion, 72% bei Genotyp-1a-Infektion). Bei HCV-Infizierten mit Genotyp-1a-Viren wurde im Ribavirin-freien Studienarm in 7,8% aller Fälle, im Ribavirin-Arm in 2% aller Fälle ein virologisches Nicht-Ansprechen beobachtet. Bei Genotyp-1b-Infizierten kam es nur in einem Fall zu einem virologischen Nicht-Ansprechen.

Sowohl in PEARL-III als auch in PEARL-IV traten unerwünschte Ereignisse unter einer Ribavirin-Therapie signifikant häufiger auf als bei einer Therapie ohne Ribavirin (Genotyp 1b: p=0,003; Genotyp 1a: p=0,03). Erbrechen, Pruritus und Schlafstörungen kamen in PEARL-III und/oder PEARL-IV unter einer Ribavirin-Therapie häufiger vor als unter einer Behandlung ohne Ribavirin. In den Ribavirin enthaltenden Studienarmen traten zudem häufiger abnorme Laborparameter auf (z.B. verminderter Hämoglobin-Spiegel, erhöhter Bilirubin-Spiegel). Müdigkeit und Kopfschmerzen, die beiden häufigsten unerwünschten Ereignisse in PEARL-III und PEARL-IV, kamen in den Therapiearmen beider Studien annähernd gleich häufig vor.

Zusammenfassung und Fazit

In den SAPPHERE-Studien [2, 8] wurde gezeigt, dass eine 12-wöchige Kombinationstherapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir, Darunavir und Ribavirin bei unbehandelten oder zuvor mit Peginterferon und Ribavirin therapierten Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion in mindestens 95% aller Fälle zu einer anhaltenden virologischen Response führt. Dies gilt auch für Patienten, die in den voraus-

gegangenen Therapien keine virologische Response zeigten.

Über 90%ige Ansprechraten sind prinzipiell auch bei unbehandelten oder zuvor behandelten HCV-Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung zu erreichen (TURQUOISE-II) [5]. Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, bei denen es in den vorausgegangenen Therapien zu keinem virologischen Ansprechen kam und die zudem mit dem generell besonders schwer zu therapierenden HCV-Genotyp 1a infiziert sind, müssen jedoch vermutlich länger behandelt werden.

Die Wirksamkeit einer Paritaprevir/r, Ombitasvir, Darunavir und Ribavirin enthaltenden Kombinationstherapie erwies sich in allen aktuellen Studien der Aktivität früherer, Interferon enthaltender Therapien als deutlich überlegen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der mit vielen Nebenwirkungen behafteten Interferon enthaltenden Therapien als großer therapeutischer Fortschritt zu bewerten. Eine weitere Reduktion unerwünschter Arzneistoffwirkungen könnte durch den Verzicht von Ribavirin bei der HCV-Kombinationstherapie erreicht werden. Eine hochwirksame, Interferon- und Ribavirin-freie Therapie bei der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion wäre insbesondere für Patienten mit Hämoglobinopathien oder schweren Herz-/Lungenerkrankungen sowie für Frauen mit Kinderwunsch (teratogenes Potenzial von Ribavirin) wünschenswert [3]. In den PEARL-Studien [3] zeigte sich, dass auch mit einer Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir enthaltenden Kombinationstherapie ohne Ribavirin bei zuvor unbehandelten Patienten ohne kompensierte Lebererkrankung in 90 (Subgenotyp-1a-Infektion) bis 99% (Subgenotyp-1b-Infektion) aller Fälle ein anhaltendes virologisches Ansprechen – bei gleichzeitig besonders guter Verträglichkeit der Therapie – zu erreichen ist.

Zulassungsstatus

Die European Medicines Agency (EMA) hat am 15. Januar Abbvie für Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) und Exviera® (Dasabuvir) die Zulassung erteilt.

Literatur

1. American Association for the Study of Liver Diseases, et al. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org> (Letzter Zugriff am 12.01.15).
2. Feld JJ, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–603.
3. Ferenci P, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–92.
4. Jacobson IM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16.
5. Poordad F, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–82.
6. Poordad F, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–206.
7. World Health Organization. Hepatitis C, fact sheet Number 164, updated April 2014. Online unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en> (Letzter Zugriff am 12.01.2015).
8. Zeuzem S, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–14.

Dr. Ingo Stock,
Bonn

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Therapieadhärenz bei Osteoporosepatienten

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome –
Neue Therapieoption mit Idelalisib

Teduglutid –
Neues GLP-2-Analogon verbessert die intestinale Adaptation bei Patienten mit
Kurzdarmsyndrom

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. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke, Witten/Herdecke
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und
Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
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. 33 vom 1.10. 2014

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 € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,-); 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.

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.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Neurodegenerative Erkrankungen

Kausale Therapie denkbar?

Für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie Alzheimer-Demenz oder Morbus Parkinson, stehen bislang nur symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Verschiedene kausale Therapieansätze werden intensiv erforscht. Amyloid-Antikörper bei Alzheimer-Demenz wie Gantenerumab und verschiedene Protein-Aggregationshemmer wurden bei einem Symposium im Rahmen der Neurowoche 2014 in München vorgestellt und diskutiert.

Bei der Alzheimer-Erkrankung stehen als Angriffspunkte für eine kausale Therapie die Amyloid-Plaques und Neurofibrillen (Tangles) im Zentrum des Interesses. Amyloid-Beta-Plaques sind extrazelluläre Ansammlungen von Amyloid-beta-Proteinen. Tangles entstehen durch intraneuronale Anreicherungen von phosphorylierten Tau-Proteinen.

Verschiedene gegen Amyloid beta gerichtete Antikörper wie *Bapineuzumab*, *Solanezumab* oder *Crenezumab* wurden bereits klinisch geprüft, insgesamt waren die Ergebnisse bislang jedoch enttäuschend. Möglicherweise waren jedoch die Patienten in den Studien nicht sorgfältig genug ausgewählt, etwa 25% der Patienten hatten vermutlich gar keine Alzheimer-Demenz. Dies belegt den Bedarf an Biomarkern für ein frühes Screening auf die Erkrankung und eine adäquate Diagnose.

Gantenerumab ist ein humaner Immunglobulin-G1-Antikörper, der in präklinischen Modellen die Konzentration an Amyloid-Plaques durch Fc-vermittelte Phagozytose verringerte. Auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz verringerte der Antikörper die Amyloid-Konzentration im Gehirn. Derzeit wird er in den Phase-III-Studien SCarletRoAD und MargueriteRoAD untersucht, in denen die Patienten sehr sorgfältig ausgewählt werden. Sie befinden sich damit vermutlich in einem früheren Stadium der Alzheimer-Erkrankung als im Bapineuzumab- und Solanezumab-Programm.

In Entwicklung befindet sich zudem ein Antikörper (MAb86) gegen Tau-

Protein. Damit der Antikörper die Blut-Hirn-Schranke leichter überwinden kann, wird zudem an einem molekularen Shuttle, einem *Brain-Shuttle*, gearbeitet.

Aggregationshemmer bei neurodegenerativen Erkrankungen

Alpha-Synuclein, ein an sich ungefaltetes Protein, ist nach neueren Erkenntnissen bei M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die als Synucleinopathien zusammengefasst werden, ursächlich beteiligt. Im Gehirn von Parkinson-Patienten wurden Aggregate von Alpha-Synuclein in so genannten Lewy-Einschlüssen nachgewiesen.

Die Proteinaggregation ist ein Kennzeichen vieler neurodegenerativer Erkrankungen, daher scheint sie als Therapieziel vielversprechend zu sein. In einem Screening-Programm wurde *Anle138b* als vielversprechende Substanz gefunden (Abb. 1). In Prioninfizierten Mäusen führte eine orale Gabe von *Anle138b* zur Hemmung der Prionanreicherung und der neuronalen Degeneration. Die Mäuse überlebten auch bei spät einsetzender Behandlung länger. Erhielten transgene Parkinsonmäuse *Anle138b*, konnten sie ihre Bewegungen deutlich besser koordinieren als unbehandelte kranke Mäuse. *Anle138b* verlängerte das Überleben der Mäuse deutlich. Bei einem

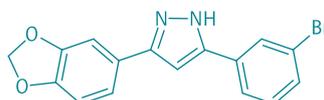


Abb. 1. Anle138b

In-vivo-Alzheimer-Modell kam es zu einer Reduktion von aggregiertem Tau-Protein mit verringerter Neurodegeneration. Die Gesamtmenge an Tau-Protein änderte sich nicht.

ROCK-Hemmung mit Fasudil

Die Rho-Kinase (ROCK) ist eine Serin-Threonin-Kinase, die in zwei Isoformen (ROCK1/2) vorliegt. Im Gehirn dominiert ROCK2. Mit Fasudil liegt ein ROCK-Hemmer vor, der als Eril z.B. in China zur Behandlung von Vasospasmen zugelassen ist (Abb. 2). Es handelt sich um ein „dirty drug“, das eine Vielzahl von Kinasen hemmt, in niedriger Dosierung blockiert es die ROCK.

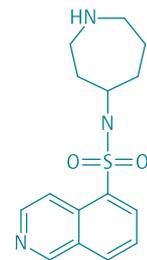


Abb. 2. Fasudil

Im Mausmodell der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) verbesserte Fasudil die Motorik und verlängerte das Überleben. In Zellkultur und Tiermodellen des Morbus Parkinson verbesserte es das Überleben dopaminergischer Neuronen und modulierte die Alpha-Synuclein-Aggregation.

Fasudil hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen könnte die ROCK-Hemmung eine vielversprechende Therapie bei neurodegenerativen Erkrankungen sein.

Quelle

Bohrmann B, Zweckstetter M, Klucken J, Giese A, Lingor P, Symposium „Neurodegenerative Erkrankungen – Die Pipeline zur kausalen Therapie“. Neurowoche 2014, München, 17. September 2014.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Therapiehinweise

Migräne

Triptane sind nicht teratogen

Die Einnahme von Serotonin-1B/1D-Agonisten („Triptanen“) während der Schwangerschaft erhöht das Risiko von angeborenen Missbildungen nicht.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die Migräne ist eine häufige Erkrankung und hat ihren Höhepunkt bei Frauen in Zeiten, in denen Schwangerschaften und Geburten auftreten. Triptane sind in Tierexperimenten nicht teratogen. Dessen ungeachtet sind Triptane bis heute in der Schwangerschaft kontraindiziert, da bisher nicht genügend Daten zu einer potenziellen Teratogenität vorliegen. Die Firma GlaxoSmithKline initiierte 1996 nach der Zulassung von Sumatriptan ein prospektives Register, in das Frauen aufgenommen wurden, die während der Schwangerschaft Triptane einnahmen. Das Register wurde im Jahr 2001 um ein Naratriptan-Register ergänzt und im Jahr 2008 kam ein Register hinzu, als die fixe Kombination von Sumatriptan und Naproxen mit dem Markennamen Treximet® in den Vereinigten Staaten zugelassen wurde. Bei der amerikanischen Zulassungsbehörde werden seit 1992 Daten zu einer möglichen Teratogenität von Triptanen gesammelt. Verschreibende Ärzte wurden in mehreren Ländern mittels Kongressen, Postern und Mailings über das Register informiert und gebeten, Patientinnen zu melden, die während der Schwangerschaft ein Triptan eingenommen hatten. Die Schwangerschaften wurden dann prospektiv weiterverfolgt und die Neugeborenen auf angeborene Defekte untersucht. Die Einnahme des Triptans wurde unterteilt in das erste, mittlere und letzte Trimester.

Ergebnisse

Das Register umfasst 904 Schwangere mit insgesamt 911 Schwangerschaften. 610 der Schwangeren nahmen Sumatriptan ein, 50 Naratriptan, 7 sowohl Sumatriptan als auch Naratriptan und 6 die Kombination aus Sumatriptan

und Naproxen. Bei 231 Frauen gab es keine Informationen über das Neugeborene. Für die Analyse standen damit 680 Schwangerschaften zur Verfügung. Die meisten Fälle stammten aus den Vereinigten Staaten, dem Vereinigten Königreich, Deutschland und Schweden. Bei fast allen Frauen erfolgte die Einnahme der Triptane im ersten Trimester.

Unter der Einnahme von Sumatriptan im ersten oder einem anderen Trimester lag das Risiko eines angeborenen Defekts bei den Neugeborenen bei 4,2%. Das Risiko bei der Einnahme von Naratriptan im ersten Trimester für angeborene Fehlbildung betrug 2,2%.

Kommentar

Das Register der Firma GlaxoSmithKline ist im Moment das größte Register bezüglich der Einnahme von Triptanen, insbesondere von Sumatriptan, wäh-

rend der Schwangerschaft. Das Register selbst hatte keine Kontrollgruppe. Es gibt allerdings eine Reihe von epidemiologischen Studien zu der Frage, ob die Migräne per se zu einem erhöhten Risiko für Missbildungen führt. In diesen Registern betrug das Missbildungsrisiko bei Frauen mit Migräne und bei Kontrollen ohne Migräne 4 bis 5%. Auch das Risiko von Fehlgeburten war nicht erhöht. Die Daten zeigen insgesamt, dass die Einnahme von Triptanen während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen oder Schwangerschaftskomplikationen einhergeht. Eine schwere Migräne-Attacke, die über Tage andauert und mit Erbrechen und Flüssigkeitsverlust einhergeht, ist sehr wahrscheinlich für das ungeborene Kind eine höhere Belastung als die Anwendung eines Triptans. Daher sollte in absehbarer Zeit die Kontraindikation für die Einnahme von Triptanen während der Schwangerschaft aufgehoben werden.

Quelle

Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache* 2014;54:1158–72.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Postmenopausale Osteoporose

Knochendichtemessungen nach einer Alendronsäure-Therapie?

Bisphosphonate sind Mittel der Wahl zur Therapie der Osteoporose.

Mittlerweile wird ein Beenden dieser Therapie nach drei bis fünf Jahren befürwortet. Das Risiko, nach Absetzen des Bisphosphonats trotzdem eine Fraktur zu erleiden, lässt sich mittels einer Knochendichtemessung der Hüfte zum Zeitpunkt des Absetzens einschätzen. Spätere Messungen liefern keinen weiteren Erkenntnisgewinn. Das ergab eine Post-hoc-Analyse der FLEX-Studie.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Johann D. Ringe, Leverkusen

Bisphosphonate wie Alendronsäure (z.B. Fosamax®) vermindern die Knochenresorption, indem sie die Osteo-

klastenaktivität unterdrücken. Langfristig kann dies jedoch die Sprödigkeit der Knochen erhöhen und vermehrt zu

Mikroschäden führen. Klinisch kann sich dies bemerkbar machen in Form von Kiefernekrosen und atypischen Frakturen des Oberschenkels, die nach mehrjähriger Einnahme von Alendronsäure beobachtet werden.

Eine Post-hoc-Analyse der prospektiven, randomisierten FLEX-Studie (Fracture intervention trial long-term extension) untersuchte nun, mit welchen Methoden das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen, die Alendronsäure nach vier bis fünf Jahren Osteoporose-Therapie abgesetzt hatten, vorhergesagt werden kann.

Studiendesign

In die FLEX-Studie waren 1099 Patientinnen eingeschlossen worden, die über durchschnittlich fünf Jahre Alendronsäure eingenommen hatten. Diese Patientinnen wurden erneut randomisiert und erhielten von 1998 bis 2003 5 mg oder 10 mg Alendronsäure/Tag (n=662) oder Placebo (n=437). Die vorliegende Analyse bezieht sich lediglich auf die Placebo-Gruppe.

Zu Beginn der Placebo-Gabe sowie nach einem bis drei Jahren wurden jeweils eine Knochendichtemessung mittels Dual-Röntgen-Absorptionsmetrie (DXA) der Hüfte und der Wirbelsäule durchgeführt. Alle drei Monate wurden die Teilnehmerinnen bezüglich möglicher Frakturen befragt, die dann radiologisch bestätigt wurden. Weiterhin wurden zwei biochemische Parameter des Knochenumsatzes zu Studienbeginn sowie nach ein und drei Jahren bestimmt: das quervernetzte N-Telopeptid des Typ-1-Kollagens (NTx) im Urin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) im Serum.

Ergebnisse

Während der fünfjährigen Placebo-Gabe erlitten 94 der 437 Frauen (22%) eine oder mehrere symptomatische Frakturen, 82 von ihnen nach einem Jahr. Von den untersuchten Parametern lieferten die beiden biochemischen Größen NTx und BAP sowie auch

die DXA der Hüfte *ein Jahr nach Absetzen* der Alendronsäure-Therapie keine Hinweise auf die Vorhersehbarkeit von Frakturen.

Demgegenüber waren Patientinnen, die eine Fraktur erlitten, *bei Absetzen* der Alendronsäure-Therapie signifikant älter als Patientinnen, die keine Fraktur erlitten (76,2 Jahre vs. 73,1 Jahre, $p < 0,001$). Das Frakturrisiko nach Absetzen der Alendronsäure-Therapie nahm pro fünf Jahre Lebensalter um 54% zu (Hazard-Ratio [HR] 1,54; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,26–1,85). Ebenso war eine niedrige Knochendichte der Hüfte *bei Absetzen* der Alendronsäure-Therapie signifikant mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Patientinnen mit einem niedrigen DXA-Wert der Hüfte (unterste Tertile) hatten ein um 87% erhöhtes Frakturrisiko (HR 1,87; 95%-KI 1,2–2,92).

Fazit

Ein erhöhtes Risiko, eine Fraktur nach Absetzen einer vier- bis fünfjährigen Alendronsäure-Therapie zu erleiden, hatten ältere Frauen sowie Frauen, die zu diesem Zeitpunkt eine niedrige Knochendichte in der DXA der Hüfte zeigten. Messungen der Knochendichte im weiteren Verlauf lieferten keine weiteren Anhaltspunkte zum Frakturrisiko. Auch die Bestimmung der Knochenbauparameter BAP und NTx ergaben keine zusätzlichen Hinweise. Die Autoren der Studie empfehlen daher keine Follow-up-Messungen der Knochendichte nach einem Jahr und keine Messung der biochemischen Parameter.

Literatur

1. Bauer DC, et al Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy. The FLEX study. JAMA Intern Med published online May 5, 2014, doi:10.1001/jamainternmed.2014.1232.

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn



Kommentar

Die FLEX-Studie lieferte einen wichtigen Beitrag zu der praktisch relevanten Frage der Langzeitanwendung der Bisphosphonate. Sie zeigte, dass in den zweiten fünf Jahren bezüglich Knochendichte-Zunahme und Frakturrisikominderung praktisch nichts mehr erreicht wird. Da andererseits durch die langjährige Bisphosphonat-Therapie mit Suppression des natürlichen „bone remodeling“ jedoch das Risiko für die oben genannten seltenen Komplikationen zunimmt, wird heute überwiegend die Bisphosphonat-Therapie nach etwa fünf Jahren abgebrochen.

Die zitierte Studie zeigt, dass nach fünf Jahren Bisphosphonat das Lebensalter ein besserer Prädiktor für künftige Frakturen als eine Knochendichtemessung ist. Das ist nicht verwunderlich, da diese Messung nur die Calciummenge im Knochen und nicht die Knochenqualität widerspiegelt. Es handelt sich nach langzeitiger Bisphosphonat-Therapie um einen in der Materialerneuerung gehemmten, übermineralisierten Knochen.

Die Studie ist interessant, aber wichtiger ist die Diskussion der Frage, welche Follow-up-Therapie nach fünf Jahren Bisphosphonat eingesetzt werden soll, da bei der Mehrzahl der Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko fortbesteht. Weitgehend einig ist man sich, dass es nicht ein anderes Bisphosphonat beziehungsweise eine andere starke antiresorptive Therapie sein sollte. Das heißt, Osteoporose-Therapeutika mit anderem Wirkungsmechanismus kommen infrage, wie Teriparatid oder Strontiumranelat. Mit Ersterem gibt es als Sequenztherapie bislang wenig Studiendaten und die Therapie ist sehr aufwendig und teuer. Mit Strontiumranelat als Follow-up konnten wir signifikant positive Effekte nachweisen, eine weitere Studie ist unterwegs.

Prof. Dr. Johann D. Ringe,
Leverkusen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation

Kausale Therapie mit Ataluren

Seit August 2014 ist das Orphan-Drug Ataluren (Translarna®) bedingt für die Behandlung von Patienten ab einem Alter von fünf Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie aufgrund einer Nonsense-Mutation (nmDMD) von der EU-Kommission zugelassen. Die oral applizierbare Substanz wurde bei einem Pressegespräch von PTC Therapeutics am Rande der Neurowoche 2014 in München vorgestellt.

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine X-chromosomal vererbte neuromuskuläre Erkrankung, von der etwa 1 von 3600 bis 6000 männlichen Säuglingen betroffen ist. Aufgrund von Mutationen im Dystrophin-Gen kann kein oder nur fehlerhaftes Dystrophin gebildet werden, das für die strukturelle Stabilität der Skelett-, Zwerchfell- und Herzmuskulatur essenziell ist. Bei etwa 13% der Patienten ist eine so genannte Nonsense-Mutation auslösende Ursache. Sie bedingt, dass in der korrespondierenden Messenger-RNS (mRNS) ein Stopp-Codon eingebaut wird, das bei der Translation in der Folge zu einem Abbruch der Dystrophin-Synthese führt. Drei Viertel der Patienten versterben bis zum 20. Lebensjahr an pulmonalen oder kardialen Problemen. Therapeutisch werden derzeit vor allem unterstützende Maßnahmen wie Glucocorticoide und/oder Maskenbeatmung sowie entsprechende Kardiaka zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt.

Oral wirksam: Ataluren

Ataluren ist eine oral applizierbare, kleinmolekulare Substanz (Abb. 1), die es Ribosomen bei der Translation ermöglicht, das irrtümlich in die mRNS eingebaute Stopp-Codon zu überlesen und die Proteinbiosynthese ordnungsgemäß durchzuführen. Ataluren setzt dem Stopp-Codon eine Art „Tarnkappe“ auf und macht es für den Translationsprozess „unsichtbar“. Die Wirksamkeit wurde bei In-vitro-Untersuchungen und in tierexperimentellen Studien bestätigt. In einer

Proof-of-Concept-Studie der Phase IIa an 38 Jungen mit nmDMD nahm bei 61% die Dystrophin-Expression nach der Behandlung zu.

Zulassungsrelevante Phase-IIb-Studie

Die bedingte Zulassung beruhte vorwiegend auf den Ergebnissen einer randomisierten doppelblinden, multizentrischen Phase-IIb-Studie über 48 Wochen an 174 Patienten mit nmDMD im Alter über fünf Jahren [1]. Bei den Patienten musste eine Nonsense-Mutation des Dystrophin-Gens mit Gensequenzierung dokumentiert sein und sie mussten beim Sechs-Minuten-Gehstest (6MWT) noch mindestens 75 Meter ohne Hilfe gehen können. Randomisiert erhielten 57 Patienten Placebo, 57 Patienten 40 mg/kg Körpergewicht Ataluren täglich in drei Dosen (10, 10, 20 mg/kg) und 60 Patienten 80 mg/kg Körpergewicht Ataluren täglich in drei Dosen (20, 20, 40 mg/kg). Bei Patienten, die Ataluren in einer Tagesdosis von 40 mg/kg KG einnahmen, nahm nach 48 Wochen die durchschnittliche Gehstrecke im 6MWT im Vergleich zum Ausgangswert nur um 12,8 Meter ab, während sie sich in der Placebo-Gruppe um 44,1 Meter verschlechterte, so das Ergebnis der Post-hoc-Analyse. Damit war die durchschnittliche Gehstrecke nach 48 Wochen bei Ataluren-Behandlung (40 mg/kg KG) im Vergleich zum Ausgangswert um 31,3 Meter länger als bei den Patienten der Placebo-Gruppe ($p=0,056$). Noch deutlicher war der

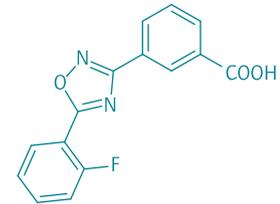


Abb. 1. Ataluren (Translarna®)

Unterschied bei stärker betroffenen Patienten, deren durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn weniger als 350 Meter betrug: In der Ataluren-Gruppe verloren diese Patienten durchschnittlich 68 Meter weniger an 6-Minuten-Gehstrecke als die Patienten der Placebo-Gruppe. Die Studie erreichte damit das Ziel, die Gehstrecke um mindestens 30 Meter im Vergleich zu Placebo verbessern. Ataluren wurde im Allgemeinen gut vertragen. Kein Patient brach die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen.

Ataluren dreimal täglich

Das Präparat steht seit dem 01.12.14 zur Verfügung. Ataluren wird als Granulat zur Herstellung einer Suspension angeboten. Es sollte jeden Tag in drei Dosen eingenommen werden, empfohlen wird eine Dosierung von 10 mg/kg KG morgens, 10 mg/kg KG mittags und 20 mg/kg KG abends (bei einer täglichen Gesamtdosis von 40 mg/kg KG).

Quellen

- Univ.-Prof. Dr. Ulrike Schara, Essen, Prof. Dr. Janbernd Kirschner, Freiburg, Pressegespräch zur Neurowoche 2014: „Translarna® (Ataluren): Erste kausale Therapie bei Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation“, München, 18. September 2014, veranstaltet von PTC Therapeutics, Frankfurt
1. Bushby K, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50:477-87.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Multiple Sklerose

Glatirameracetat in der immunmodulatorischen Basistherapie

Glatirameracetat ist seit über zehn Jahren zur immunmodulatorischen Basistherapie der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Der Wirkstoff gehört hierfür wegen seines gut dokumentierten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nach wie vor zu den Therapien der ersten Wahl, wie im September 2014 auf einem Satellitensymposium der Firma Teva in München auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) dargestellt wurde.

Glatirameracetat (Copaxone®) steht derzeit als Fertigspritze mit einer Dosis von 20 mg zur einmal täglichen subkutanen Injektion zur Verfügung. Das synthetische Polypeptid ist ähnlich zusammengesetzt wie das basische Myelinprotein, ein Bestandteil des Myelins. Nach den derzeitigen Erkenntnissen greift Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse ein, die für die Pathogenese der multiplen Sklerose verantwortlich gemacht werden. Glatirameracetat bindet als Antigen an MHC-Proteine der Klasse II. Als Folge dieser Bindung verschiebt sich das Gleichgewicht der T-Zellen (T-Zell-Shift). Die Bildung spezifischer T-Zellen vom entzündungshemmenden Th2/T_{reg}-Phänotyp wird gefördert, während auf der anderen Seite weniger T-Zellen vom entzündungsfördernden Th1-Typ entstehen. Die vermehrt gebildeten Th2-Zellen lassen sich im Blut nachweisen und können auch die Blut-Hirn-Schranke passieren.

Einsatz im Frühstadium verhindert Krankheitsprogression

Am besten wirken immunmodulatorische Substanzen wie Glatirameracetat, wenn sie in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden. Unterhalb eines EDSS-Werts von 3 (Expanded disability status scale – Maß für die Behinderung) lässt sich die Krankheitsprogression am wirksamsten verlangsamen.

Glatirameracetat ist nicht nur zur Reduktion der Schubfrequenz bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (relapsing remitting MS, RRMS) zugelassen, sondern kann bereits zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten, ersten klinischen Episode (clinically isolated syndrome,

CIS) eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine klinisch gesicherte multiple Sklerose zu entwickeln.

Bei ihnen senkte Glatiramer das Risiko für eine Progression zu einer klinisch gesicherten MS. So war nach den Fünf-Jahres-Daten der PreCISE-Studie beim frühen Einsatz von Glatirameracetat die Zeit bis zum zweiten Schub, einer klinisch gesicherten MS (CDMS), um fast 1000 Tage länger als bei einem verzögerten Therapiestart. Außerdem blieb das Hirnvolumen unter der Therapie länger erhalten; die Reduktion konnte um 28% aufgehalten werden. Die Studie wurde wegen der deutlichen Überlegenheit von Glatirameracetat vorzeitig entblindet.

Weniger Entzündungsherde und wirksame Schubreduktion

Im Rahmen der Zulassung wurden drei kontrollierte Studien zur Therapie der schubförmigen MS mit Glatirameracetat durchgeführt. Daran nahmen insgesamt 540 Patienten teil, bei denen gemäß den damals gültigen Standardkriterien eine schubförmige MS diagnostiziert wurde und die in den letzten beiden Jahren mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen hatten. Unter der Therapie mit Glatirameracetat reduzierte sich die Anzahl der Schübe im Vergleich zu Placebo signifikant um 29%. Die jährliche Schubrate unter Placebo betrug 0,84, unter Glatirameracetat 0,59.

Die zentrale Studie mit 251 Patienten wurde 1991 bis 1994 in elf US-Zentren durchgeführt und durch mehrere Open-Label-Phasen verlängert, sodass heute Daten von Patienten mit einer Behandlungsdauer von bis zu 20 Jahren und einer Erkrankungsdauer von

bis zu 27 Jahren ausgewertet werden können.

74 Patienten der Zulassungsstudie konnten in einer Extensionsstudie untersucht werden. Diese Patienten profitieren auch 20 Jahre nach Behandlungsbeginn weiterhin von der Therapie mit Glatirameracetat. Von den kontinuierlich behandelten Patienten war knapp ein Viertel (23,3%) über den gesamten Zeitraum hinweg schubfrei geblieben. Über 60% der Patienten hatten nach 20 Jahren immer noch einen EDSS von unter 4, 80% der Patienten hatten einen EDSS von unter 6.

Auch bei einer Langzeitanwendung war die Verträglichkeit weiterhin gut. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören nach wie vor Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entzündung und Überempfindlichkeit. Grippeähnliche Nebenwirkungen traten hingegen kaum auf.

In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Glatirameracetat im Kernspintomogramm (MRT) weniger neue Entzündungsherde auftraten als unter Placebo, was sich auch in der Langzeitnachsbeobachtung zeigte.

Möglicherweise können in Zukunft die Patienten gezielt identifiziert werden, die besonders gut auf eine Behandlung mit Glatirameracetat ansprechen. Nach genetischen Untersuchungen von langfristig erfolgreich behandelten Patienten konnten genetische Faktoren (Single nucleotide polymorphisms, SNP) identifiziert werden, die mit dem Wirkungsmechanismus von Glatirameracetat zusammenhängen und das Ansprechen beeinflussen.

Dreimal wöchentliche Applikation

Um die unerwünschten Wirkungen der täglichen Spritze zu verringern und so eine bessere Therapieadhärenz zu erreichen, wird derzeit eine höhere Dosis von 40 mg Glatirameracetat erprobt, die nur noch dreimal wöchentlich appliziert werden muss. Diese Dosierung erwies sich in den Studien GALA (Glatiramer acetate low frequency administration [1]) und GLACIER (Glatiramer acetate low frequency safety and patient experience [2]) als ebenso wirksam wie die bisherige Therapie. In den USA wurde sie be-

reits zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS zugelassen.

Biosimilars sind problematisch

Dass die Wirkung von Glatirameracetat nicht so ohne Weiteres mit anderen ähnlichen Wirkstoffen nachgeahmt werden und dieser Versuch sogar gefährlich enden kann, zeigt die Entwicklung von Protiramer. Dieser Wirkstoff wurde von Teva als Nachfolger für Glatiramer mit leichten Veränderungen entwickelt. Das Molekül ist ähnlich

aufgebaut wie Glatiramer, löst aber im Tierversuch starke unerwünschte Wirkungen aus, die unter anderem zu Organschäden führten.

Quelle

Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln-Merheim, Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden, Prof. Dr. med. Ralf Linker, Erlangen, Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Priv.-Doz. Dr. Volker Knappertz, Berlin; Satellitensymposium „Copaxone®: Gestern – Heute – Morgen“, veranstaltet von Teva Pharma GmbH im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), München, 16. September 2014.

Literatur

1. Khan O, et al. 24-month efficacy and safety of glatiramer acetate 40 mg/1 ml 3-times weekly: open-label extension study of the GALA trial in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82(Supplement):S31.003.
2. Wolinsky J, et al. GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg/1 ml 3-times weekly versus 20 mg/1 ml daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82:Supplement S31.002.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Multiple Sklerose

Der Progression entgegenwirken

Zu den wichtigsten Therapiezielen bei der Behandlung einer multiplen Sklerose gehören die Senkung der Schubfrequenz und die Reduktion der Behinderungsprogression über einen möglichst langen Zeitraum hinweg. Dass Beta-Interferone nach wie vor zu den Mitteln der ersten Wahl gehören, wurde auf dem von Merck Serono unterstützten Symposium „MS im Dialog“ deutlich, das am 17. September 2014 anlässlich der 87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in München stattfand.

Die multiple Sklerose ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). In Deutschland leben nach aktuellen Hochrechnungen der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) etwa 130 000 Betroffene.

Schubförmiger Beginn

Die Erkrankung beginnt bei über 80% der Patienten mit schubförmigen Entzündungsreaktionen, die zu unterschiedlichen neurologischen Ausfällen führen. Diese Phasen wechseln sich mit Zeiten ab, in denen keine oder nur wenig Krankheitsaktivität nachweisbar ist und die Symptome ganz oder zumindest teilweise zurückgehen. Diese Verlaufsform wird als Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) bezeichnet.

Im weiteren Verlauf kommt es neben den Entzündungsreaktionen zusätzlich zu neurodegenerativen Prozessen, die zu der fortschreitenden Behinderung beitragen, unabhängig von der Anzahl der Schübe. Dabei scheint es bei jedem Menschen einen individuellen Schwellenwert zu geben, bis zu dem der unmerklich im Hintergrund ablaufende Verlust von Gewebe ausge-

glichen wird. Erst wenn dieser Schwellenwert erreicht wird, kommt es zum Fortschreiten der Behinderung.

Behinderungsprogression aufhalten

Als Messwert für das Ausmaß der Behinderung wird der EDSS-Wert (Expanded disability status scale nach Kurtzke) verwendet, mit dem unter anderem die Gehfähigkeit bewertet wird. Zu Beginn der Erkrankung, wenn die Behinderung noch nicht weit fortgeschritten ist, lässt sich die Progression am wirksamsten stoppen. Zu den maßgeblichen Wirksamkeitsparametern einer MS-Therapie gehören neben der Behinderungsprogression und der Schubfrequenz auch die Läsionslast im MRT und die Hirnatrophie.

Schwer zu behandeln ist die multiple Sklerose, wenn sie nach einer unterschiedlich langen Zeitdauer in eine zweite Erkrankungsphase übergegangen ist, in eine sekundär chronisch progrediente Form (SPMS), bei der klinische Symptome und neurologische Beeinträchtigungen immer weiter zunehmen. Bei 10 bis 15% der Patienten verläuft die Erkrankung bereits zu Beginn primär progredient (PPMS).

Mit den heute zur Verfügung stehenden Therapieoptionen können sowohl die Schubfrequenz als auch die Zunahme der körperlichen Beeinträchtigungen verringert werden.

Beta-Interferone sind Basistherapeutika der ersten Wahl

Beta-Interferone wurden in den 90er-Jahren als immunmodulierende MS-Basistherapeutika eingeführt. Sie können den klinischen Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, indem sie die Schubfrequenz um rund 30% senken, die Krankheitsaktivität reduzieren und das Fortschreiten der körperlichen Beeinträchtigungen aufhalten. Beta-Interferone sind auch in der Langzeitanwendung sicher und wirksam, sodass sie nach wie vor zu den Basistherapeutika der ersten Wahl gehören. Die bisher eingesetzten Wirkstoffe unterscheiden sich vor allem in Art und Frequenz der Injektion. Für Interferon beta-1a (Rebif®), das alle zwei Tage in einer Dosis von 44 µg subkutan injiziert wird, liegen mittlerweile mehr als fünfzehn Jahre praktische Erfahrung in der Anwendung zur MS-Therapie vor: 90% der Patienten, die diese Therapie anwenden, sind nach diesem Zeitraum weiterhin gehfähig.

Nach den Daten von mehr als 17 000 Patienten, die in einer 2013 publizierten Cochrane-Metaanalyse ausgewertet wurden, waren Interferon beta-1a sowie der monoklonale Antikörper Natalizumab (nur für die [hoch-]aktive Verlaufsform zugelassen) allen anderen Wirkstoffen überlegen, wenn sie über einen Zeitraum von 24 Monaten mit Placebo verglichen wurden. Hier konnten sie sowohl Schübe am wir-

kungsvollsten verhindern (55% weniger Schübe als unter Placebo, hohe Evidenz) als auch die Behinderungsprogression aufhalten (moderate Evidenz). Allerdings betonen die Autoren der Metaanalyse, dass darin nur die klinischen Effekte über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren ausgewertet wurden [1].

Behandlungsbeginn bei klinisch isoliertem Syndrom

Am wirkungsvollsten ist die Behandlung, wenn sie in einem möglichst frühen Stadium begonnen wird, am besten schon beim Auftreten eines klinisch isolierten Syndroms (CIS, clinically isolated syndrome) als möglichem erstem Anzeichen einer multiplen Sklerose. In

einer Subgruppenanalyse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie REFLEX (Rebif flexible dosing in early multiple sclerosis) konnte Interferon beta-1a (44 µg s.c. dreimal wöchentlich) das Risiko für die Konversion vom CIS zur klinisch gesicherten MS (CDMS) um 56% senken [2]. Nach den Ergebnissen der PRISMS-Studie kann Interferon beta-1a außerdem die Behinderungsprogression um rund drei Jahre verzögern. Dies entspricht einer Risikoreduktion um 58% gegenüber Placebo bei Patienten mit einem EDSS-Grad von mehr als 3,5.

Quelle

Prof. Dr. med. Ricarda Diem, Heidelberg, Prof. Dr. med. P. Rieckmann, Bamberg, Prof. Dr. med.

Ralf Linker, Erlangen, Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden; Industriesymposium und Pressegespräch „MS im Dialog – Herausforderung Behinderungsprogression“, München, 17. September 2014, veranstaltet von Merck Serono.

Literatur

1. Filippini G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). The Cochrane Library 2013; Issue 6: CD008933; Online: doi:10.1002/14651858.CD008933.pub2.
2. Freedman M, et al. Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon β-1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. J Neurol 2014; 261:490–9.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Eine Gratwanderung zwischen Schlaganfallprävention und Blutung

Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) haben die dauerhafte Antikoagulation beim Vorhofflimmern einfacher und sicherer gemacht. Im Rahmen der jüngsten Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wurden bei einem von der Firma Daiichi Sankyo veranstalteten Satellitensymposium die Ergebnisse der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie diskutiert, in der Edoxaban mit einem Vitamin-K-Antagonisten verglichen wurde.

Die gefürchtetste Komplikation beim Vorhofflimmern ist der kardioembolische Insult. Jeder fünfte Schlaganfall wird durch Vorhofflimmern verursacht und die Rhythmusstörung erhöht das Schlaganfallrisiko um das Fünffache. Ein kardioembolischer Insult ist schwerer und führt deshalb auch häufiger zu einer dauerhaften starken Beeinträchtigung beziehungsweise Pflegebedürftigkeit. Und auch die Prognose des durch Vorhofflimmern induzierten Schlaganfalls ist ungünstiger, das heißt, das Mortalitätsri-

siko ist doppelt so hoch wie bei einem Schlaganfall anderer Genese.

Individuelle Risikostratifizierung mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score

Durch eine effektive Antikoagulation kann das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern um zwei Drittel gesenkt werden. Für die individuelle Risikostratifizierung empfiehlt sich der CHA₂DS₂-VASc-Score (Kasten), denn bei Anwendung des früher üblichen CHADS₂-Score werden viele Patienten fälschlicherweise der Niedrigrisiko-Gruppe zugeordnet und deshalb nicht antikoaguliert. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von einem Punkt wird heute in den offiziellen Leitlinien eine Antikoagulation empfohlen. Die Gabe von ASS wird dagegen auch bei Niedrigrisiko-Patienten nicht mehr propagiert.

Bei Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten nicht stabil eingestellt werden können oder einen solchen

nicht vertragen, ist ein NOAK unverzichtbar. Ansonsten sollten diese neuen Substanzen bei Neueinstellungen vorrangig bedacht werden. Bei Patienten, die aber gut mit einem Vitamin-K-Antagonisten eingestellt sind, gibt es keine zwingenden Gründe für eine Umstellung.

ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie: Edoxaban bietet mehr Sicherheit

Im Rahmen der Studie ENGAGE AF-TIMI-48 (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation) [1] wurde der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban in einem randomisierten ereignisgesteuerten Design mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Aufgenommen in diese multizentrische randomisierte Doppelblind-Studie – die größte und längste Studie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern – wurden 21 105 Patienten mit einem nichtvalvulären Vorhofflimmern. Dabei wurde Edoxaban in einer Tagesdosis von 60 mg oder 30 mg gegeben. Die niedrigere Dosierung wurde dann gewählt, wenn eines der folgenden Kriterien zum Zeitpunkt der Randomisierung oder im Studienverlauf erfüllt war:

- Creatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min
- Körpergewicht ≤ 60 kg
- Komedikation mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor wie Chinidin, Verapamil oder Dronedaron

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Zeit bis zum Eintreten eines

CHA₂DS₂-VASc-Score (0–9)

Dient wie der CHADS₂-Score der Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern.

Zusätzliche Punkte werden für eventuell bestehende Gefäßerkrankungen und weibliches Geschlecht vergeben. Zudem wird eine genauere Differenzierung beim Einfluss des Lebensalters möglich.

Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie (SEE), als primärer Sicherheitsendpunkt eine schwere Blutung definiert. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 2,8 Jahre.

Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Edoxaban bei der Verhinderung eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie gleich wirksam ist wie Warfarin, aber ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist (Tab. 1).

- Die jährliche Ereignisrate betrug unter 60 mg Edoxaban 1,18% im Vergleich zu 1,5% unter Warfarin (unter 30 mg Edoxaban 1,61%).
- Das Risiko einer schweren Blutung wurde durch 60 mg Edoxaban im Verhältnis zu Warfarin signifikant um 20%, durch 30 mg Edoxaban sogar um 53% gesenkt.
- Auch die kardiovaskuläre Mortalität konnte mit 60 mg Edoxaban von 3,17% unter Warfarin auf 2,74% und mit 30 mg Edoxaban auf 2,71% reduziert werden.

Niedrige Dosis für Risikopatienten

Eine Post-hoc-Subgruppen-Analyse [2] ergab, dass diejenigen Patienten, bei denen vor Studienbeginn ein erhöhtes Blutungsrisiko vermutet wurde und die deshalb im Edoxaban-Arm nur 30 mg erhielten, in der Tat im Warfarin-Arm, der keine Dosisreduktion zuließ, ein erhöhtes Schlaganfall- und Blutungsrisiko zeigten. Nach entsprechenden Messungen lagen bei den mit 30 mg Edoxaban behandelten Patienten die Wirkspiegel (minus 29–35%) und auch die Anti-Faktor-Xa-Aktivität (minus 20–25%) deutlich niedriger. Die Dosisreduktion bei diesen Patienten beeinträchtigte aber nicht die Wirksamkeit bei der Verhinderung eines embolischen Ereignisses, aber das Blu-

Tab. 1. Ergebnisse der Studie ENGAGE AF-TIMI-48 im Vergleich zu Warfarin [1]

	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg	Warfarin
Jährliche Ereignisrate	1,18% (HR 0,79; 97,5%-KI 0,63–0,99; p<0,001*)	1,61% (HR 1,07; 97,5%-KI 0,87–1,31; p=0,005*)	1,5%
Risiko für schwere Blutungen	2,75% (HR 0,80; 95%-KI 0,71–0,91; p<0,001**)	1,61% (HR 0,47; 95%-KI 0,41–0,55; p<0,001**)	3,43%
Kardiovaskuläre Mortalität	2,74% (p=0,013)	2,71% (p=0,008)	3,17%

* Bezogen auf Nichtunterlegenheit; ** bezogen auf Überlegenheit; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

tungsrisiko war niedriger. Die Studie zeigt, dass anhand von klinischen Kriterien Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko zuverlässig identifiziert werden können, also Spiegelbestimmungen oder die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität nicht erforderlich sind.

PREFER-Register

Register-Studien sollen Einblicke in die aktuelle Behandlungssituation und auch eventuelle Veränderungen bei Patienten mit einer thromboembolischen Erkrankung bringen. Für Patienten mit Vorhofflimmern wurde eine solche Registerstudie in sieben Ländern initiiert (PREFER in AF: prevention of thromboembolic events – European registry in atrial fibrillation). Es liegen bereits die Daten von 7243 Vorhofflimmern-Patienten vor. Die Zahl der mit einem NOAK behandelten Patienten stieg in den letzten Jahren von 6,1% auf 12,6%, während die mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten von 66,3% auf 61,8% zurückgingen. Insgesamt fand sich eine zunehmende Akzeptanz der Leitlinien-Empfehlungen bezüglich Antikoagulation. Doch bei Niedrigrisiko-Patienten gibt es weiterhin auch eine Übertherapie.

Fazit

Die gefürchtetste Komplikation des Vorhofflimmerns ist der kardioembolische Insult. Für die individuelle Risikostratifizierung ist der CHA₂DS₂-VASC-Score am zuverlässigsten. Die NOAK haben die Antikoagulation einfacher und sicherer gemacht. Für den Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban konnte im Rahmen der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie im Vergleich mit Warfarin bei gleich guter Wirksamkeit eine größere Sicherheit im Hinblick auf Blutungskomplikationen dokumentiert werden.

Quelle

Prof. Gregory YH Lip, Birmingham, Prof. Raffaele De Caterina, Pisa, Prof. Robert P Giugliano, Boston; Satellitensymposium „Meeting the challenges in atrial fibrillation management: The role of new oral anticoagulants“, veranstaltet von Daiichi Sankyo im Rahmen des ESC Barcelona, 1. September 2014.

Literatur

1. Giugliano R, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093–104.
2. Ruff C, et al. Relationship between edoxaban dose, anti factor Xa activity, and outcomes in the ENGAGE AF-TIMI-48 trial. Presented at ESC Congress 2014. Presentation number 5684.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

Enderarteriektomie als kurative Option

Bei der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) handelt es sich um eine progressive und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Um eine Heilung erreichen zu können, ist die rechtzeitige diagnostische Abklärung und Behandlung in einem spezialisierten Zentrum essenziell. Auf einer von Bayer HealthCare veranstalteten Pressekonferenz gaben Experten des Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) in Gießen einen Einblick in den aktuellen Stand der Wissenschaft und Therapie.

Die pulmonale Hypertonie lässt sich in fünf verschiedene Gruppen einteilen (Kasten „Pulmonale Hypertonie“). Je nach Genese sind unterschiedliche Therapien angezeigt. Insbesondere bei der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) treten schwerwiegende Verläufe auf.

Chronisch-thromboembolische Genese

Diesem Krankheitsbild gehen häufig eine oder mehrere Lungenembolien voraus. Nach insuffizienter Auflösung des Thrombus wird dieser fibrotisch umgebaut und verlegt tiefer gelegene Gefäße (Abb. 1). Als Folge verteilt sich das Blut auf ein kleineres Volumen. Die veränderte Strömungssituation führt nun gerade in den noch gesunden Bereichen des Lungengefäßsystems zu einem Remodelling, das schließlich in einer pulmonalen Hypertonie mündet. Symptome sind eine zunehmende Belastungsdyspnoe und vor allem in späteren Stadien auch Ödeme. Die Erkrankung verläuft in der Regel progredient, eine spontane Besserung ist praktisch ausgeschlossen.

Durch den Rückstau kommt es ohne Behandlung zu einer Rechtssherzhyper-

trophie und schließlich zur -insuffizienz.

Diagnose

Um die Diagnose CTEPH zu stellen, müssen zuvor zahlreiche andere Krankheitsbilder differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Ebenso wie die Behandlung sollte dies in einem interdisziplinären Team (Radiologen, Kardiologen, Pulmologen) erfolgen. In der Praxis wird die richtige Diagnose oft zu spät gestellt, wenn bereits zahlreiche Komorbiditäten vorliegen und nicht mehr alle Optionen für die Behandlung offen stehen.

Enderarteriektomie: einzige kurative Option

Eine Lysetherapie ist bei einer CTEPH zur Beseitigung des Thrombus nicht

mehr ausreichend. Der fibrotische Verschluss muss mechanisch ausgeräumt werden. Dabei handelt es sich um das anzustrebende Therapieverfahren, da nur diese Option eine Heilung ermöglicht.

Die Entscheidung für die Operation sollte ebenfalls durch ein interdisziplinäres Team getroffen werden und den spezialisierten Chirurgen einschließen.

Bei der Enderarteriektomie wird der Patient in eine Hypothermie versetzt und der Kreislauf unterbrochen. Die Letalität des Verfahrens liegt in spezialisierten Einrichtungen unter 5%. Es besteht allerdings die Möglichkeit von Residuen und Rezidiven. Auch bei erfolgreicher Operation ist eine lebenslange Antikoagulation angezeigt. Seit einiger Zeit steht auch die pulmonale Ballonangioplastie als Intervention bei der CTEPH zur Verfügung. Das fibrotische Material wird nicht ausgeräumt, daher gilt sie eher als palliative Methode.

Keine Operation möglich

Für bis zu 40% der Patienten mit CTEPH kommt eine pulmonale Enderarteriektomie allerdings nicht infrage. Für diese Patienten und nach einem Rezidiv stehen medikamentöse Optionen zur Verfügung: Prostanoiden, Phosphodiesterase-

Pulmonale Hypertonie

- Pulmonale arterielle Hypertonie (z.B. durch Medikamente, hereditär oder auch idiopathisch)
- Infolge von chronischen Linksherzkrankungen
- Infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
- Chronische thromboembolische Hypertonie
- Unklarer, multifaktorieller Mechanismus



Abb. 1. Gesunde Lunge (links) im Vergleich zur Lunge eines Patienten mit CTEPH (rechts).

Bei der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) kommt es zu fibrotischen Veränderungen der Gefäßwände in den Lungenarterien. Durch diese Verengungen erhöht sich der Blutdruck in den Pulmonalarterien. Daraus kann ein chronischer Lungenhochdruck resultieren. Die Folge ist eine zunehmende Überlastung sowie Schädigung des rechten Herzens und eine verminderte Sauerstoffanreicherung des Blutes. Mittels Pulmonalisangiographie ist die direkte Darstellung der Pulmonalarterien und der Engstellen über Kontrastmittel möglich [Fotos: Bayer Pharma AG]

Es stand in der AMT

Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie – Riociguat verlängert die Sechs-Minuten-Gehstrecke. Arzneimitteltherapie 2013;31:101–2.

Chronisch thromboembolischer Lungenhochdruck – Riociguat als Therapieoption bei Inoperabilität. Arzneimitteltherapie 2013;31:313–4.

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

terase-5-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptorantagonisten.

Im März 2014 wurde die Zulassung für Riociguat (Adempas®) erteilt. Der Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC) ist indiziert „für die Be-

handlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH sowie persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“. Außerdem stellt Riociguat eine Option in der Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie dar.

Die Zulassung im Bereich CTEPH basiert auf dem Phase-III-Studienprogramm CHEST (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension sGC-stimulator trial) (**Kasten „Es stand in der AMT“**). Im primären Endpunkt, dem 6-Minuten-Gehtest, wurde nach 16 Wochen eine Verlängerung um 46 m erreicht ($p < 0,0001$; Normalwert eines Gesunden sind etwa 700–800 m).

Fazit

Die Enderarteriektomie, als einzige potenziell kurative Option, sollte bei der CTEPH angestrebt werden. Dazu ist der Auf- und Ausbau spezialisierter Zentren notwendig. Genauso müssen die betroffenen Fachärzte für dieses Thema sensibilisiert werden, damit eine rechtzeitige Überweisung in solche Einrichtungen gewährleistet ist.

Quelle

Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani, Gießen, Prof. Dr. med. Eckhard Mayer, Bad Nauheim, Pressekonferenz „Lungenhochdruck begegnen – Einblicke in ein Center of Excellence“, Gießen, 2. Dezember 2014, veranstaltet von Bayer HealthCare.

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Infektiologie

HIV-Therapie als Prävention

Eine suffiziente HIV-Therapie – mit den heutigen Wirkstoffklassen und den Formulierungen zur einmalig täglichen Einnahme wesentlich erleichtert – eignet sich anscheinend auch zur Verhütung einer HIV-Übertragung. Ziel dabei ist eine dauerhafte Virussuppression mit der Folge einer verminderten bzw. fehlenden Infektiosität. Die neue Strategie wurde auch unter den Abkürzungen TasP (Therapy as prevention) und T4P (Therapy for prevention) bekannt. Verschiedene Untersuchungen wurden bereits unternommen, die These „Prävention durch adäquate Behandlung“ auch wissenschaftlich zu validieren.

Eine antiretrovirale Therapie (ART) verfolgt bei HIV-negativen Personen mit Risikokontakt als Prä- bzw. Postexpositionsprophylaxe das Ziel, eine Infektion zu verhüten, bei HIV-positiven Patienten dagegen als Dauertherapie durch eine kontinuierliche Virussuppression (möglichst unter 50 Kopien/ml Blut) die von diesen ausgehende Infektiosität zu unterdrücken.

Schweiz als Vorreiter?

Bereits im Januar 2008 postulierte die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) im sogenannten „Swiss Statement“ in der Schweizerischen Ärztezeitung: „HIV-infizierte Menschen ohne andere Sexualerkrankungen sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös!“ Das Statement löste inter-

national heftige Diskussionen aus. Die HPTN-052-Studie, die im Jahr 2011 in Rom vorgestellt wurde, bestätigte schließlich, dass eine früh angesetzte ART vor HIV-Ansteckung schützt. Mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) konnte bei 1763 HIV-diskordanten Paaren gezeigt werden, dass im Studienarm mit sofortiger Behandlung nur eine einzige Partneransteckung zu verzeichnen war, während es im Arm mit der verzögerten Therapie immerhin zu 27 Transmissionen kam. Dies entspricht einer 96%igen Risikoreduktion [1].

Von der Mutter zum Kind

Connor und Mitarbeiter [2] hatten bereits 1994 die sogenannte Milestone-Studie PACTG 076 („ALL in one“) publiziert, in der Schwangere, Gebärende und Neugeborene mit unterschied-

lichen Dosierungen von Zidovudin (AZT) behandelt wurden. Dies führte zu einer 67%igen Risikoreduktion für eine vertikale HIV-Übertragung auf das Baby. Konkret kam es unter der AZT-Medikation bei 8,3% der Mutter-Kind-Paare zur Ansteckung, im Placebo-Arm jedoch bei 25,5%. Dabei führte die präventive Therapie zu einer Unterdrückung der mütterlichen Viruslast. AZT hatte dabei den gleichzeitigen Vorzug der Plazentagängigkeit. Die AZT-Behandlung des exponierten Neugeborenen nach der Geburt folgte der Intention einer postexpositionellen Prophylaxe.

HIV-diskordante Paare

Aktuelle Erkenntnisse zur präventiven Therapie entstammen auch der PARTNER-Studie: HIV-diskordante Paare (nur einer der Partner ist HIV-infiziert) können Sex ohne Kondome praktizieren, sofern der infizierte Partner unter einer erfolgreichen ART mit der Folge einer niedrigen Viruslast (in der PARTNER-Studie < 200 Viruskopien/ml Blut) steht. Zwischenresultate daraus waren im März 2014 auf der CROI (Conference on retroviruses and opportunistic infections) vorgestellt worden: Eingeschlossen waren zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 285 MSM-Paare (Männer, die Sex mit Männern haben) und 445 heterosexuelle Paare. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 1,5 Jahre (für MSM etwa

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

1,1 Jahre). Bei den MSM-Paaren hatten 34% der Teilnehmer auch Geschlechtsverkehr mit anderen Partnern und 16% neben HIV auch andere sexuell übertragbare Krankheiten (STI). Die HIV-Transmissionsrate in den diskordanten Partnerschaften liegt bis jetzt bei 0%. Ob die Studie aber den wissenschaftlichen Beweis erbringen kann, dass eine ART eine sexuelle HIV-Übertragung mit Sicherheit ausschließt, wird selbst von den Studienleitern bezweifelt.

Versorgungssituation

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang jedenfalls auch die US-amerikanische „HIV-Treatment-Cascade“: Von allen HIV-Infizierten sind etwa 82% diagnostiziert, jedoch lediglich 66% einer Behandlung zugeführt,

37% haben eine ausreichende Therapie treue, nur einem Drittel der Patienten wird eine ART verordnet. 25% zeigen tatsächlich auch die zu erwartende vollständige Virussuppression.

Die Situation in Deutschland stellt sich demgegenüber wie folgt dar: Während zwischen 1984 bis 1986 knapp 6000 neue HIV-Infektionen pro Jahr gezählt wurden, liegt diese Zahl inzwischen bei nur noch gut der Hälfte. Allerdings blieb der Prozentsatz der Nichtdiagnostizierten in den letzten Jahren wahrscheinlich gleich. Für entscheidende zukünftige Erfolge gegen HIV/AIDS wird es auf eine frühe Diagnostik und eine rechtzeitige Therapie ebenso ankommen wie auf den Abbau von Barrieren zur HIV-Testung (Migranten, ältere Menschen) und auf

eine befriedigende Versorgung von STI-Patienten auch außerhalb von HIV-Schwerpunktzentren.

Quelle

Dr. A. Haberl, Frankfurt, Vortrag „HIV-Therapie als Prävention“ gehalten auf dem Symposium der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) anlässlich des 12. KIT (Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin), Köln, 25. bis 28. Juni 2014.

Literatur

1. Cohen MS, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493–505.
2. Connor EM, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994;331:1173–80.

Prof. Dr. Egid Strehl,
Freiburg

Blutzucker senken

Aber nicht bis in die Hypoglykämie

Mit Antidiabetika wie dem GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und dem neuen Insulin degludec für die Basaltherapie lassen sich HbA_{1c}-Ziele erreichen, ohne vermehrte Hypoglykämien zu riskieren. Diese Erfahrungen wurden auf einer Pressekonferenz, veranstaltet von Novo Nordisk, im Rahmen des EASD-Kongresses in Wien diskutiert.

Eine Senkung des HbA_{1c}-Werts führt nicht automatisch zur Verringerung der Morbidität und Mortalität von Menschen mit Diabetes mellitus; daran erinnerten die Experten auf dem EASD-Kongress. So hat die intensivierte Glucosekontrolle laut einer Cochrane-Analyse nicht zur Reduktion der kardiovaskulären und Gesamtmortalität beigetragen, sondern „nur“ die mikrovaskulären Ereignisse reduziert – und dies wurde erkauft durch vermehrte Hypoglykämien [1].

Um die Therapieziele Blutzuckersenkung, Verhinderung von Hypoglykämien und Vermeidung von Gewichtszunahme gemeinsam anzugehen, bieten sich die neueren Antidiabetika an, etwa Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren und Analoginsuline. Ihr Einsatz ist im Positionspapier von ADA (American diabetes association) und EASD (European association for the study of diabetes) bei entsprechenden individuellen Kofaktoren der Patienten schon relativ frühzeitig vorgese-

hen – direkt nach Therapieversagen von Lebensstiländerungen und Metformin.

Liraglutid schon früh einsetzen

Der Nutzen einer Umstellung von Sulfonylharnstoff auf den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid (Victoza®) – jeweils zusätzlich zu Metformin gegeben – wird in einer Studie von Seufert et al. [2] deutlich: Der HbA_{1c}-Wert sank hier in nur zwölf Wochen um durchschnittlich 0,6 Prozentpunkte (Standardabweichung [SD] 0,04). Damit erreichten 45% der zuvor schlecht eingestellten Patienten das HbA_{1c}-Ziel <7%. Zudem nahmen die Patienten in dieser kurzen Zeit durchschnittlich 4,4 kg (SD 0,21) an Gewicht ab.

Im zweiten Arm der Studie bekamen Patienten, die zuvor Metformin in Monotherapie erhalten hatten, nun noch Liraglutid hinzu. Die frühe Einführung von Liraglutid in dieser Gruppe brachte einen noch größeren Nutzen für den Stoffwechsel: Der HbA_{1c}-Wert sank in zwölf Wochen um 1,3 Prozentpunkte

(SD 0,04), und 70% dieser Patienten schafften das HbA_{1c}-Ziel <7%. Auch sie verloren deutlich an Gewicht, im Durchschnitt 3,7 kg (SD 0,18).

Neues Basalinsulin: verträglich ...

Auch die Insulin-basierte Therapie muss darauf ausgerichtet sein, den Blutzucker zu senken, ohne die Hypoglykämiegefahr zu steigern. Das seit Anfang Mai 2014 verfügbare Insulin degludec (Tresiba®) ist ein Analog-Basalinsulin. Es kann bei Typ-2-Diabetikern allein oder zusammen mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und/oder Bolusinsulin angewendet werden. Bei Typ-1-Diabetikern muss es mit einem Bolusinsulin zu den Mahlzeiten kombiniert werden [3].

Der Wirkspiegel von Insulin degludec lag in einer Studie über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Die flache, stabile Wirkkurve ermöglicht eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne vermehrte Unterzuckerungen.

So wurden in eine offene klinische Studie 1030 Insulin-naive Typ-2-Diabetiker eingeschlossen und im Verhältnis 3:1 auf Insulin degludec versus Insulin glargin (Lantus®) randomisiert [4]. Nach zwei Jahren (ein Jahr Kernstudie, ein Jahr Extensionsstudie) war der mittlere HbA_{1c}-Wert unter Insulin degludec von 8,1±0,8% auf 7,0±0,9% gesunken. In der Gruppe mit Insulin glargin wurde eine Verbesserung von

8,2±0,8% auf 6,9±0,8% beobachtet, der Effekt war also vergleichbar.

Die kumulative Zahl der bestätigten Hypoglykämien pro Patient war unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um relative 12% reduziert, dies war allerdings nicht signifikant (p=0,12). Hingegen waren die bestätigten *nächtlichen* Hypoglykämien unter Insulin degludec signifikant verringert, um relative 43% (p=0,002).

... und im Zeitschema flexibel

In zwei sechsmonatigen offenen Treat-to-Target-Studien wurde – getrennt für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker – untersucht, ob die lange Wirkdauer von Insulin degludec mehr Flexibilität beim Injektionszeitpunkt erlaubt [5, 6]. Dazu sollten sich die Patienten in einem Studienarm die einmal tägliche Injektion immer abwechselnd nach 36 bis 40 Stunden und dann schon nach 8 bis 12 Stunden verabreichen. In zwei weiteren Studienarmen wurden Insulin degludec bzw. Insulin glargin je-

weils einmal täglich zu festen Zeiten injiziert.

Die Blutzuckerkontrolle war in beiden Studien jeweils in allen drei Therapieregimen ähnlich. Insulin degludec in flexibler Applikation war der Vergleichssubstanz Insulin glargin demnach nicht unterlegen. Das legt nahe, dass die Patienten Tresiba® flexibel in ihren Alltag integrieren können. Signifikante Unterschiede gab es in der Studie bei der Rate bestätigter nächtlicher Hypoglykämien, zumindest bei den Typ-1-Diabetikern: Der Anteil der betroffenen Patienten war bei flexibler Gabe von Insulin degludec um 40% vs. Insulin glargin und um 37% vs. Insulin degludec mit fixem Injektionszeitpunkt verringert.

Quelle

Prof. Dr. Stephan Jacob, Villingen-Schwenningen, Prof. Dr. Gottfried Rudofsky, Olten, Schweiz; Fachpresse-Brunch „Erkenntnisse, Erfahrungen und Emotionen: Liraglutid und Insulin degludec zur Behandlung von Diabetes“, veranstaltet von Novo Nordisk im Rahmen des EASD-Kongress, Wien, 16. September 2014.

Literatur

1. Hemmingsen B, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008143.
2. Seufert J, et al. Liraglutid und Metformin bei Typ 2 Diabetes: Klinischer Nutzen einer Umstellung von einem Sulfonylharnstoff oder einer Einstellung früh im Krankheitsprozess. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8:P152.
3. Fachinformation Tresiba®, Stand: Mai 2014.
4. Rodbard HW, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013;30:1298–304.
5. Meneghini L, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858–64.
6. Mathieu C, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1154–62.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Diabetisches Makulaödem

Zulassungserweiterung für Aflibercept

Für Patienten mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) steht jetzt mit Aflibercept eine weitere Therapieoption zur Verfügung. In den Zulassungsstudien mit insgesamt über 860 Patienten konnte im Vergleich zur Lasertherapie die Sehschärfe signifikant verbessert werden. Dies wurde im Rahmen einer Pressekonferenz der Bayer HealthCare Deutschland auf der 112. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) am 26. September 2014 in Leipzig berichtet.

Ein diabetisches Makulaödem entsteht, wenn im Bereich des gelben Flecks (Macula lutea) in der Retina Flüssigkeit aus Blutgefäßen austritt, die durch Diabetes mellitus geschädigt

sind (Abb. 1). Betroffen sind etwa 6 bis 10% der Diabetiker. Bei 1 bis 3% der Patienten mit diabetischem Makulaödem ist es die Ursache für eine Sehbeeinträchtigung, die bis zur Erblindung führen kann.

In den 80er-Jahren entwickelte sich die Lasertherapie zum Goldstandard der Behandlung. Heute sind außerdem intravitreale Injektionen mit Inhibitoren des Wachstumsfaktors VEGF (Vascular endothelial growth factor) möglich. Damit gelingt es häufig, verlorene Sehschärfe zurückzu-

gewinnen. Nach Ranibizumab (Lucentis®) ist Aflibercept (Eylea®) die zweite Substanz, die für das DMÖ zugelassen wurde. Bisher war der Wirkstoff außerdem bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) indiziert.

Zwei Zulassungsstudien

Die Zulassung von Aflibercept für das diabetische Makulaödem erfolgte auf Basis der Ergebnisse der multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien VIVID-DME (Europa, Japan, Australien) [2] und VISTA-DME (USA). Diese Studien bestanden jeweils aus drei Behandlungsarmen.

- Im ersten Arm wurden die Patienten alle vier Wochen mit 2 mg Aflibercept therapiert.
- Im zweiten Studienarm erhielten sie zunächst fünf monatliche Injektionen und danach alle zwei Monate eine Injektion von 2 mg Aflibercept.
- Als Vergleichsarm diente eine Patientengruppe, die mittels fokaler Laserkoagulation behandelt wurde.



Abb. 1. Diabetisches Makulaödem [Foto: Bayer Vital GmbH]

Primärer Endpunkt war die *mittlere Veränderung der Sehschärfe* mit bestmöglicher Korrektur (best-corrected visual acuity, BCVA) nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert, bestimmt mittels ETDRS-Lesetafel (**Kasten**).

ETDRS-Lesetafel (Early treatment diabetic retinopathy scale)

Fünf Buchstaben stehen jeweils in einer Reihe und müssen abgelesen werden. Jede nachfolgende Reihe erscheint um einen festgelegten Anteil kleiner als die vorherige. Änderungen der Sehschärfe bei Untersuchungen zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben.

Signifikante Verbesserung der Sehschärfe

In der VIVID-DME-Studie zeigten Patienten, die nach zunächst fünf monatlichen Injektionen alle zwei Monate 2 mg Aflibercept erhalten hatten, nach 52 Wochen eine mittlere Verbesserung der BCVA von 10,7 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten mit Laserkoagulation erreichten

dagegen im Vergleich zum Ausgangswert eine mittlere Veränderung der BCVA um 1,2 Buchstaben ($p < 0,0001$ Aflibercept vs. Laser). Ein Drittel der Patienten (33,3%), die alle zwei Monate 2 mg Aflibercept erhalten hatten, zeigten eine Verbesserung von mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Bei den Patienten mit Laserkoagulation ließ sich eine BCVA-Verbesserung von drei Buchstabenreihen lediglich bei 9,1% ($p < 0,0001$) beobachten.

In beiden Studien traten in allen Gruppen – einschließlich der lasertherapierten Kontrollgruppe – unerwünschte Ereignisse beziehungsweise schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Auge oder außerhalb des Auges mit vergleichbarer Inzidenz auf. Bei den im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie beobachteten unerwünschten Ereignissen am Auge kam es unter Aflibercept am häufigsten zu Katarakt (0,5%) und Glaskörperblutung (0,5%). Daten aus dem zweiten Behandlungsjahr der auf insgesamt drei Jahre angelegten Studien zeigen, dass die Ver-

besserung der Sehschärfe mit einer Injektion alle zwei Monate aufrechterhalten werden kann. Je nach funktionellem und morphologischem Verlauf kann nach Abschluss des ersten Therapiejahrs das Intervall zwischen zwei Injektionen auch verlängert (z. B. auf 10, 12, oder 14 Wochen) oder bei Instabilität wieder verkürzt werden. Wenn der Befund darauf hinweist, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Therapie beendet werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Michael Ulbig, München, Dr. med. Georg Spital, Münster; Pressekonferenz „EYLEA® bei DMÖ – eine neue therapeutische Option“, veranstaltet von Bayer HealthCare Deutschland im Rahmen der 112. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Leipzig, 26. September 2014.

Literatur

1. Fachinformation EYLEA®, Stand: August 2014.
2. Korobelnik JF, et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; online publiziert am 8. Juli 2014, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.

Dr. Claudia Bruhn, Schmölln

Prostatakarzinom

Nach PSA-Rückfall nicht unbedingt direkt Androgen-Entzugstherapie einleiten

Bei Männern mit Prostatakarzinom und einem nur aufgrund der wieder angestiegenen PSA-Werte festgestellten Rückfall nach Operation oder Bestrahlung ist es nicht nötig, sie direkt mit einer Androgen-Entzugstherapie (ADT) zu behandeln noch bevor die Erkrankung wieder symptomatisch wird. Im Hinblick auf das Langzeitüberleben macht es keinen Unterschied. Diese Daten, die von einer Beobachtungsstudie mit 14 000 Männern mit Prostatakarzinom stammen, wurden während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2014 in Chicago vorgestellt.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Der Prostatakrebs gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen des Mannes und stellt nach Lungen- und Darmkrebs bei Männern die dritthäufigste tödliche Krebserkrankung dar. Die Erkrankung, die im Frühstadium symptomlos ist, führt später zu Beschwerden wie Blasenentleerungsstörungen, Knochenschmerzen (wenn schon eine Metastasierung vorliegt) und Gewichts-

verlust. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung gelten die chirurgische Intervention und/oder eine Bestrahlung als Erstlinientherapie mit kurativer Intention. Umstritten ist zurzeit noch, wann der richtige Zeitpunkt für den Beginn einer Androgen-Entzugstherapie ist, zumal diese durch ihre Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigt. Das

Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata produziert wird und mittlerweile der empfindlichste Parameter in der Diagnostik des Prostatakarzinoms geworden ist. Ein erhöhter PSA-Wert weist aber zunächst nur auf *irgendeine* Veränderung der Prostata hin. Dabei kann es sich um ein Prostatakarzinom, aber auch um eine gutartige Prostatavergrößerung handeln. Insofern wird auch in den ASCO-Guidelines kritisch hinterfragt, ob nur eine Erhöhung des PSA-Wertes nach einer chirurgischen oder radiologischen Initialtherapie eines Prostatakarzinoms der Anlass dafür sein kann, eine ADT zu beginnen, wenn der Patient noch asymptomatisch ist. Andererseits werden auch die Patienten selbst, die sich schon mit ihrer Erkrankung auseinandergesetzt haben, ängstlich, wenn der PSA-Wert steigt und wollen oft so schnell wie möglich mit einer Behandlung beginnen. Diese Überlegungen waren der Hintergrund dafür, die Registerdaten von Patienten mit Prostatakarzinomen der Universität von Californien in San Francisco auszuwerten.

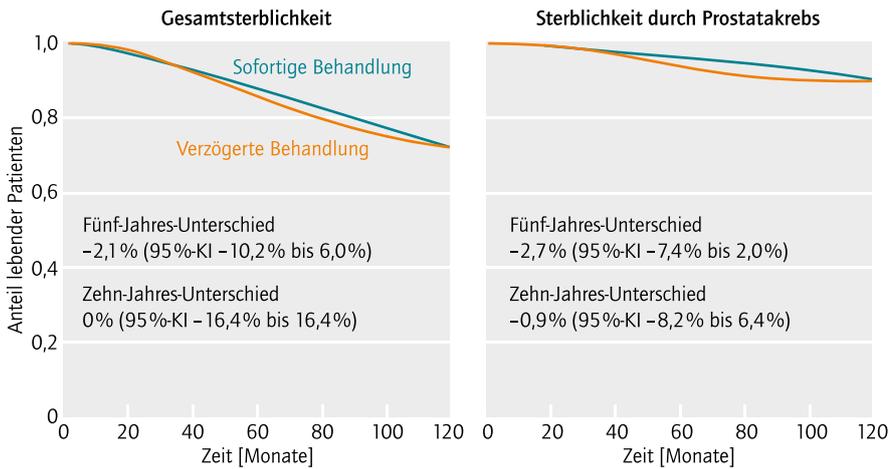


Abb. 1. Überleben nach PSA-Rückfall [mod nach Garcia-Albeniz et al.].
 KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostata-spezifisches Antigen

Die Datenanalyse

In der Studie wurden die Daten eines Prostatakrebs-Registers der Universität von Kalifornien analysiert. Von über 14 000 Patienten, die hier erfasst waren, hatten 2022 nach einer radikalen Prostatektomie oder Bestrahlung mit kurativer Intention einen sogenannten PSA-Rückfall erfahren (>0,2 ng/ml, asymptomatisch, keine Fernmetastasen). Für die Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Als „Sofort“-Gruppe wurden die Patienten bezeichnet, bei denen nach einem erneuten PSA-Anstieg schon innerhalb der nächsten drei Monate eine ADT-Therapie begonnen wurde. Als „Verzögert“-Gruppe galten diejenigen, die eine ADT erst später, beim Auftreten von Symptomen, Metastasen, kurzer Zeit einer PSA-Verdopplung oder erst zwei Jahre oder noch später nach der PSA-Progression bekommen hatten.

Kein Unterschied im Überleben, aber bessere Lebensqualität für die verzögert Behandelten

In dieser Beobachtungsstudie betrug die mediane Zeit von der Erstbehandlung bis zum PSA-Relapse 27 Monate. Nach dem PSA-Rückfall wurden die Patienten im Median 53,2 Monate lang weiter beobachtet. Bis dahin waren 176 Patienten gestorben, 37 aufgrund von Prostatakrebs. Die geschätzten Fünf-Jahres-Überlebensraten der beiden Gruppen waren fast gleich (87,2% in der verzögerten vs. 85,1% in der Sofort-Gruppe), das heißt, es gibt nur einen sehr geringen oder gar keinen Vorteil dafür, sofort nach einem PSA-

Relapse mit einer ADT zu beginnen (Abb. 1). Natürlich konnten die Autoren nicht ausschließen, dass in einer solchen Beobachtungsstudie einige Effekte wie das Verhalten von Ärzten, Ernährung, Blutdruck oder ähnliches auch einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Aber für die Praxis habe sich gezeigt, dass man einigen Männern zwei Jahre oder länger hat helfen können, ihre Lebensqualität deutlich zu verbessern. Denn zu den üblichen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer ADT gehören sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen, Hitzeempfindungen, Fatigue bis zu Depressionen und Einschränkungen der mentalen Fähigkeiten.

Endgültige Entscheidungshilfen werden von einer laufenden Phase-III-Studie erwartet, in der die gleiche Fragestellung prospektiv untersucht wird.

Quelle

Garcia-Albeniz X, et al. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5003)

Dr. Annette Junker,
 Wermelskirchen

Kommentar

Während der letzten Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2014 wurde über eine Beobachtungsstudie bei Männern mit kurativ behandeltem Prostatakarzinom berichtet. In der Studie wurden die Daten eines Prostata-Registers der Universität von Kalifornien analysiert. Von 14 000 Patienten, die erfasst wur-

den, hatten 2022 einen sogenannten PSA-Rückfall nach Bestrahlung oder radikaler Prostatektomie erfahren (die Patienten waren asymptomatisch und hatten keine Fernmetastasen). Die Patienten wurden für die Analyse in zwei Gruppen eingeteilt: sofortige Therapie innerhalb von drei Monaten nach erneutem PSA-Anstieg gegenüber verzögerter Therapie erst beim Auftreten von Symptomen, Metastasen oder kurzer PSA-Verdopplungszeit. In der Auswertung fand sich kein Unterschied im Überleben, aber eine bessere Lebensqualität bei den verzögert Behandelten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass eine verzögerte Behandlung bei Patienten mit „slow rising PSA“ nicht nachteilig in Bezug auf das Überleben, aber günstig in Hinsicht auf die Lebensqualität des Patienten ist. Die Definition des PSA-Rückfalls orientiert sich an der initialen Therapie, die der Patient erhalten hat: Für Patienten nach radikaler Prostatektomie definiert die American Urologic Association (OAU) den biochemischen Rückfall als einen Wert von gleich oder größer 0,2 ng/ml, der durch eine zweite Bestimmung bestätigt werden muss. Für Patienten, die initial bestrahlt wurden, hat die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology die sogenannten Phoenix-Kriterien aufgestellt, die den PSA-Rückfall definieren als einen Anstieg von 2 ng/ml oder mehr über den Nadir-PSA-Wert, unabhängig von der Tatsache, ob Patienten eine Hormontherapie erhalten oder nicht.

Der natürliche Verlauf des biochemischen PSA-Rezidivs ist häufig sehr langsam. Das biochemische PSA-Rezidiv zeigt daher nicht notwendigerweise eine drohende metastatische Erkrankung an und sollte entsprechend auch nicht sofort behandelt werden. Die oben angeführte Studie bestätigt nur den aktuellen Stand des Wissens: Es gibt bislang keine Evidenz für den Einsatz einer aktiven und zielgerichteten Therapie des biochemischen PSA-Rezidivs. Viel hilft hier nicht viel, sondern ein Wenig ist in diesem Fall ein richtiges Mehr.

Prof. Dr. Clemens Unger,
 Freiburg

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Abirateron nach Aktualisierung der S3-Leitlinie nun in der Erstlinientherapie empfohlen

Während des letzten Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) wurde die neue Version der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms vorgestellt. Bei nicht oder mild symptomatischen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) wird Abirateronacetat jetzt schon in der Erstlinie empfohlen [1]. Nur wenige Tage zuvor war in Madrid während des europäischen Krebskongresses (ESMO) die finale Analyse der Zulassungsstudie COU-AA-302 vorgestellt worden. Hier hatte sich gezeigt, dass der Androgenbiosynthese-Hemmer gegenüber Placebo das Gesamtüberleben bei Patienten mit dieser Erkrankung signifikant verlängert [2].

Die Zahl der Neuerkrankungen von Prostatakarzinomen ist in Deutschland in den letzten Jahren stetig gestiegen und inzwischen gilt es als eine der wichtigsten Erkrankungen des männlichen Geschlechts. Bis zum Jahr 2050 ist aufgrund des demographischen Wandels eine Zunahme der Neuerkrankungen um etwa 65% zu erwarten [3]. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate blieb nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant. Das dürfte auf eine zunächst stetig steigende, zuletzt aber eher stagnierende Nutzung des PSA-Tests (Prostata-spezifisches Antigen) als Screeningmethode zurückzuführen sein.

Die Mehrzahl der Tumoren wird in den frühen Stadien T1 und T2 entdeckt. Im Stadium T1–2 N0 M0 ist das Prostatakarzinom lokal begrenzt. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3–4 N0 M0. Die Stadien N1–3 bzw. M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (T1–2 N0 M0) empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), den Patienten über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Vorgehens (Active Surveillance bzw. aktive Überwachung) und eine palliative Therapie aufzuklären [1]. Als primär kurative Ansätze stehen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie zur Verfügung. In Abhängigkeit vom Risikoprofil kann ergänzend eine antihormonelle

(hormonablativ) Therapie, etwa mit GnRH-Agonisten und/oder Antiandrogenen, zum Einsatz kommen.

Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (T3–4 N0 M0) und geplanter lokaler Therapie sollte gemäß S3-Leitlinie über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer perkutanen Strahlentherapie sowie zusätzlicher antihormoneller Therapie über zwei, besser drei Jahre aufgeklärt werden.

Aktuelle Änderung der Leitlinie beim metastasierten Prostatakarzinom

Die aktuelle Version der S3-Leitlinie zum metastasierten Prostatakarzinom rät mit Empfehlungsgrad B, dass einem nicht oder gering symptomatischen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), der sich gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, als Erstlinientherapie Abirateron (aktiver Metabolit von Abirateronacetat [Zytiga®]) angeboten werden sollte.

Bemerkenswert ist, dass sich in der aktualisierten Leitlinie auch die Definition des mCRPC geändert hat. In der Version von 2014 ist ebenso wie in der Version von 2013 ein biochemischer Progress, also der wiederholte Anstieg des PSA-Werts trotz Serum-Testosteronwerten auf Kastrationsniveau, ein Kriterium für das Vorliegen eines mCRPC. 2013 wurde allerdings noch gefordert, dass ein Antiandrogenentzug nach einer maximalen Androgenblockade oder eine sekundäre Hormonmanipulation erfolgt sein musste, damit die Kriterien

eines mCRPC erfüllt sind [4]. Dies entfällt in der Leitlinie von 2014. Hier wird stattdessen auch ein radiologischer Progress als Kriterium für das Vorliegen eines mCRPC anerkannt. Somit könnte sich die Aktualisierung der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) 2014 deutlich auf die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms auswirken.

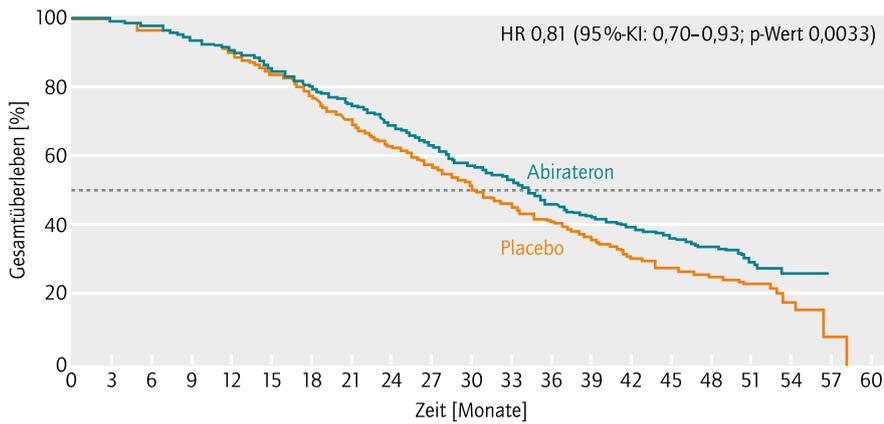
Zu Docetaxel und zu Sipuleucel-T, das nur bei fehlendem Nachweis viszeraler Metastasen empfohlen wird, gibt es eine „kann“-Empfehlung mit Empfehlungsgrad 0 bei diesen Patienten.

Signifikant längeres Gesamtüberleben mit Abirateron

In der finalen Analyse der Phase-III-Studie COU-AA-302, die während des 39. ESMO-Kongresses im September 2014 in Madrid vorgestellt wurde, hatten 1088 nicht oder mild symptomatische mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert war, Abirateronacetat (n=546) oder Placebo (n=542) – je plus Prednison/Prednisolon – erhalten. Nach einem medianen Follow-up von 49,4 Monaten betrug das Gesamtüberleben 34,7 Monate unter Abirateron vs. 30,3 Monate unter Placebo (HR 0,81; p=0,0033) (Abb. 1). Die Signifikanz für den Unterschied im Gesamtüberleben wurde erreicht, obwohl 44% der Patienten im Placebo-Arm – wie vom Protokoll vorgesehen, beispielsweise aufgrund eines Progresses – zu Abirateron wechselten. Bereits in der letzten geplanten, dritten Interimsanalyse hatte Abirateron das radiologisch progressionsfreie Überleben – wie das Gesamtüberleben ein koprimärer Endpunkt – im Vergleich zu Placebo signifikant von im Median 8,2 auf 16,5 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,52; p<0,0001) verlängert [5]. Zudem war Abirateron versus Placebo bei allen sekundären Endpunkten überlegen: So verzögerte es die mediane Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie (p<0,0001), bis zum Beginn der Opioid-Therapie (p=0,0002), bis zum PSA-Progress (p<0,0001) und bis zur Verschlechterung des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) (p=0,005) signifikant.

Früher Beginn der Abirateron-Therapie sinnvoll

Professor Miller, der in Deutschland für die Studie rekrutiert hatte, konsta-



Abirateron	546	438	525	504	483	453	422	394	359	330	296	273	235	218	202	189	118	59	15	0	0
Placebo	542	534	509	493	466	438	401	363	322	292	261	227	201	176	148	132	84	42	10	1	0

Abb. 1. Das Gesamtüberleben der Patienten im Abirateron-Arm war mehr als vier Monate länger als im Arm nur mit Prednison (Placebo-Gruppe). Bemerkenswert dabei ist, dass ein Großteil der Patienten in der Placebo-Gruppe nach Progress in den Abirateron-Arm gewechselt hatte [Miller K].
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

tierte, dass möglicherweise Patienten besonders profitieren würden, wenn sie Abirateron früh im Rahmen der Indikation erhalten. Denn gemäß einer Post-hoc-Analyse der Daten aus der dritten Interimsanalyse konnte Abirateron gegenüber Placebo – anders als in der Gesamtgruppe in dieser Analyse – in der Günstige-Prognose-Gruppe, die aus 560 Patienten mit niedrigem PSA-Wert (≤ 114 ng/ml) und ohne tumorbedingte Schmerzen (Brief Pain Inventory Short

Form, Frage 3: Score 0–1) bestand, die Sterblichkeit signifikant reduzieren (HR 0,608; $p=0,0016$). Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven lebten in dieser Gruppe nach 36 Monaten unter Abirateron noch etwa 70% der Männer. Das könnte dafür sprechen, Abirateron nach Versagen der Androgendeprivation bereits einzusetzen, wenn der Patient noch einen niedrigen beziehungsweise mäßig erhöhten PSA-Wert und noch keine Schmerzen hat.

Rückfälliges/refraktäres multiples Myelom

Längeres progressionsfreies Überleben mit Panobinostat

Wenn Patienten mit einem rückfälligen oder refraktären multiplem Myelom zusätzlich zur Kombination aus Bortezomib und Dexamethason noch mit Panobinostat therapiert werden, so verlängert sich deren progressionsfreies Überleben signifikant um fast vier Monate, und die Rate an kompletten Remissionen wird fast verdoppelt. Die Phase-III-Studie, in der das gezeigt werden konnte, wurde im Juni 2014 während der Jahrestagung der amerikanischen Onkologen in Chicago vorgestellt.

Das multiple Myelom (auch Plasmozytom) ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems und befällt insbesondere das Knochenmark. Leitsymptome sind unklare Knochenschmerzen, Anämie, Knochenläsionen und Hyperkalzämien mit entsprechenden Symptomen. Ein primäres Therapieziel der unheilbaren Erkrankung ist eine maximale Lebensverlängerung

bei erträglicher Lebensqualität. Bortezomib als erster Vertreter eines neuen Wirkprinzips, nämlich als Proteasom-Inhibitor, konnte schon vor Jahren eine deutliche Therapie-Verbesserung im Vergleich zum damaligen Therapiestandard aus Melphalan und Prednison (MP) zeigen [1]. Panobinostat (LBH589) ist ein nicht-selektiver, oraler Inhibitor der His-

Quelle

Professor Dr. Kurt Miller, Berlin; Pressekonferenz „Therapie des mCRPC: Neue Daten zu Zytiga®, Aktualisierung der S3-Leitlinie“, Düsseldorf, 2. Oktober 2014, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

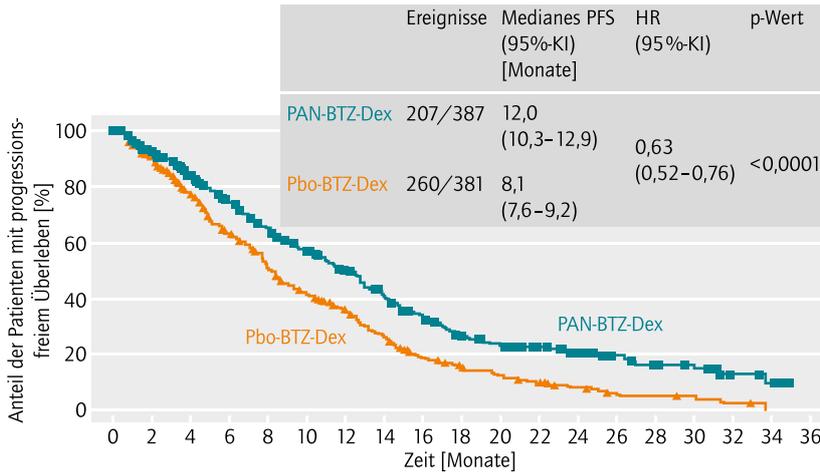
1. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.2 – 2. Aktualisierung 2014. Konsultationsfassung 2014.
2. Ryan CJ, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. ESMO 2014 Congress, Madrid, Spanien, 26.–30.9.2014; Abstr 5936.
3. Beske F, et al. Morbiditätsprognose 2050. Bd. 114. Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Schleswig-Holstein. Schriftenreihe. Kiel: Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung, 2009
4. Heidenreich A, et al. Guidelines on Prostate Cancer. ©European Association of Urology 2013, Update March 2013: www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines (Zugriff am 22.5.2013).
5. Rathkopf DE, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol 2014 Mar 6. pii: S0302-2838(14)00185-7. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print].

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

ton-Deacetylase (HDAC). Durch deren Hemmung wird unter anderem die Acetylierung von Proteinen moduliert, die bei verschiedenen onkogenen Signalwegen eine Rolle spielen, schließlich auch solche, die den Zellzyklus unterdrücken und die Apoptose einleiten. Eines der Zielmoleküle von Panobinostat ist HDAC6, ein Enzym, das eine wichtige Rolle beim multiplen Myelom spielt.

In präklinischen Studien konnte auch schon gezeigt werden, dass die Kombination aus Bortezomib und Panobinostat synergistische Effekte aufweist, die dadurch zu erklären sind, dass Panobinostat den Aggresome-Signalweg, der die Degradierung von Proteinen steuert, hemmt. Dieser ist wiederum hochreguliert, wenn der Proteasom-Signalweg durch Bortezomib inhibiert wird.

Für die Dreierkombination aus Panobinostat, Bortezomib und Dexametha-



Zahl der Patienten unter Risiko																			
PAN-BTZ-Dex	387	288	241	202	171	143	113	89	69	52	44	35	26	18	13	10	5	3	0
Pbo-BTZ-Dex	381	296	235	185	143	114	89	64	42	32	24	18	12	5	5	3	2	0	0

Abb. 1. Die Kombination aus Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason führte zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben [Richardson PG, oral abstract session].

BTZ: Bortezomib; Dex: Dexamethason; HR: Hazard-Ratio; PAN: Panobinostat; Pbo: Placebo; PFS: progressionsfreies Überleben

son konnte schon in früheren Untersuchungen gezeigt werden, dass sie bei Patienten mit rückfälligem oder refraktärem multiplem Myelom zu dauerhaftem Ansprechen führt. Das war der Hintergrund für die jetzt während des ASCO(American Society of Clinical Oncology)-Kongresses vorgestellte Phase-III-Studie.

Die PANORAMA-1-Studie

In 215 Zentren in 34 Ländern wurden insgesamt 768 Patienten mit rückfälligem oder refraktärem multiplem Myelom in die Studie aufgenommen. Sie hatten eine bis drei Vortherapien erhalten, waren nicht Bortezomib-refraktär und im Median 63 Jahre alt. 48% von ihnen hatten mindestens zwei Vortherapien erhalten, und 57% der Patienten waren bereits einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen worden.

Sie wurden stratifiziert nach der Anzahl ihrer Vortherapien und der Bortezomib-Therapien, randomisiert und entweder im Panobinostat- (387 Patienten) oder im Placebo- (381 Patienten) Arm behandelt.

Für acht dreiwöchige Zyklen bekamen sie 20 mg Panobinostat oder Placebo oral an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 plus 1,3 mg/m² intravenöses Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8 und 11 plus 20 mg Dexamethason oral an den Tagen 1–2, 4–5, 8–9 und 11–12. Bortezomib subkutan war zu diesem Zeit-

punkt von der FDA (Food and drug administration) noch nicht zugelassen. Patienten, bei denen sich nach diesen ersten acht Zyklen schon ein klinischer Benefit gezeigt hatte, konnten in der zweiten Phase fortfahren mit einer reduzierten Bortezomib-Dosierung, die nur noch an den Tagen 1 und 8 gegeben wurde. Auch die Dexamethason-Dosis wurde bei diesen Patienten reduziert auf eine Gabe an den Tagen 1–2 und 8–9.

Längeres rückfallfreies Überleben, mehr komplettes Ansprechen, aber höhere Hämatotoxizität

Nach einem medianen Follow-up von 28 Monaten hatte die Dreierkombination mit Panobinostat im Vergleich zum Placebo-Arm zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben geführt (12,0 Monate vs. 8,1 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,63, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,76; p<0,0001; Abb. 1). Dieser Benefit war beständig quer durch alle Patienten-Subgruppen und unabhängig von einzelnen Baseline-Kriterien und der Anzahl der Vortherapien. Immerhin hatten ja 43% der Patienten bereits Bortezomib in der Vortherapie erhalten, nur Bortezomib-refraktäre Patienten waren ausgeschlossen gewesen. Erfreulich war auch, dass die Rate an Patienten, die im Panobinostat-Arm mit komplettem bzw. fast komplettem Ansprechen reagiert hatten, fast doppelt so

hoch wie im Vergleichsarm war (27,6% vs. 15,7%; p=0,00006).

Das Hinzufügen von Panobinostat führte allerdings auch zum Anstieg einiger schwerer unerwünschter Ereignisse, hauptsächlich Thrombozytopenien. So kam es im Panobinostat-Arm bei 67,4% versus 31,4% im Kontrollarm zu Thrombozytopenien der Grade 3/4. Auch zu weiteren Toxizitäten der Grade 3/4 kam es deutlich häufiger im Panobinostat-Arm (Lymphopenie: 53,2% vs. 39,8%; Neutropenie: 34,5% vs. 11,4%, Diarrhö: 25,5% vs. 8,0%, Asthenie/Fatigue: 23,9% vs. 11,9%). Aber diese Ereignisse führten nur bei weniger als 5% der Patienten zum Therapieabbruch im Panobinostat-Arm. Zu Todesfällen, die auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, kam es in 2,9% im Panobinostat- und zu 1,9% im Kontroll-Arm.

Stellenwert der neuen Therapieoption

Dr. Richardson fasste zusammen, dass die Dreifachkombination mit Panobinostat im Vergleich zur Zweifachkombination bei Patienten mit refraktären und oder rückfälligen multiplen Myelomen offenbar eine vielversprechend neue Therapieoption sei. Möglicherweise könne eine noch bessere Verträglichkeit erreicht werden, wenn Bortezomib subkutan appliziert werde.

Der Diskutant dieser Studie Robert Orlowski, MD Anderson Cancer Center, Texas, merkte an, dass die neue Kombination auch bei Hochrisiko-MM-Patienten gewirkt habe [2]. Leider sei diese Gruppe aber in der Studie nur klein gewesen und im Studienprotokoll nicht separat stratifiziert worden. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben habe auch kein signifikanter Unterschied in den beiden Studienarmen festgestellt werden können (33,6 vs. 30,4 Monate). In weiteren Studien werden nun noch weitere Panobinostat-Kombinationen beim multiplen Myelom und auch andere HDAC-Inhibitoren untersucht werden. Außerdem sind auch bereits Studien mit Panobinostat bei myelodysplastischem Syndrom (MDS) und Myelofibrose geplant. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Panorama-1-Studie wurde von Novartis 2014 bei der FDA und der EMA (European Medicines Agency) die Zulassung beantragt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Quellen

Richardson PG, et al. Panorama 1: A randomized, double-blind, phase3 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethason in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2014;32:5s, (suppl; abstr 8510^A)
 Richardson PG, et al. Panorama 1: A randomized, double-blind, phase3 study of panobinostat or

placebo plus bortezomib and dexamethason in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. Presented at the Oral Abstract Session Myeloma, 02.06.2014, 8:00 am.
 Orlowski RZ. Discussion of the abstracts 8510–8511. Oral Abstract Session Myeloma, 02.06.2014, 8:24 am.

Literatur

1. Mateos M-V et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial J Clin Oncol 2010; 28:2259–66.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Rezidierte und refraktäre Lymphome

Brentuximab Vedotin gut wirksam und verträglich bei Hodgkin-Lymphom und systemischem anaplastisch-großzelligem Lymphom

Das Antikörperkonjugat Brentuximab Vedotin (Adcetris®) ist derzeit eines der wirksamsten Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit rezidiertem/refraktärem Hodgkin-Lymphom (r/rHL) und systemischem anaplastisch-großzelligem Lymphom (sALCL). Zudem ist die Verträglichkeit relativ gut. In zahlreichen Studien wird derzeit sein Einsatz in früheren Stadien der Erkrankung sowie bei weiteren CD30-positiven Tumoren untersucht, wie bei einer Pressekonferenz der Firma Takeda Pharma berichtet wurde.

Die Prognose des Hodgkin-Lymphoms, das etwa 20% der malignen Lymphome ausmacht, ist relativ gut. Tritt jedoch innerhalb von einem Jahr oder nach einer Hochdosistherapie ein Rezidiv auf, verschlechtert sie sich erheblich. Lange gab es für diese Patienten sowie für Patienten mit einem r/rsALCL keine anerkannten Therapiestandards. Bei

den Tumoren ist gemeinsam, dass sie das Transmembranprotein CD30 exprimieren. CD30 gehört zur Familie der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren und wird vermehrt auf den Reed-Sternberg-Zellen des HL und den Zellen einiger Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) wie des sALCL und weiteren aggressiven T-Zell-Lymphomen exprimiert.

Seit Oktober 2012 steht mit Brentuximab Vedotin ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) zur Verfügung, in dem ein monoklonaler Antikörper gegen CD30 über ein Peptid-Zwischenstück (Linker) an das Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) gekoppelt ist. Das Konjugat wird nach Bindung des Antikörpers an das CD30-Protein in die Zelle aufgenommen. Dort wird das Zytostatikum vom Antikörper abgespalten und kann nun in hoher Konzentration als Hemmer der Tubulinpolymerisation wirken (Abb. 1).

Wirkung beim r/rHL

In Phase-I-Studien zeigte sich ein objektives Ansprechen bei sechs von 20 Patienten, wobei zwei Patienten ein komplettes und vier ein partielles Ansprechen erreichten [1]. In der Phase-II-Studie SG035–0003 mit 102 Patienten im medianen Alter von 31 Jahren mit r/rHL nach autologer Stammzelltransplantation erreichten 75% der Patienten ein objektives Ansprechen, den primären Endpunkt. 34% der Patienten sprachen komplett, 40% partiell an. Bis zum Ansprechen dauerte es im Median 5,7 Wochen, die Wirkung hielt im Median 6,7 Monate an. Der Tumor wurde bei 96 von 98 auswertbaren Patienten verkleinert (Abb. 2) [2].

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 32,7 Monaten im Median lag das Ge-

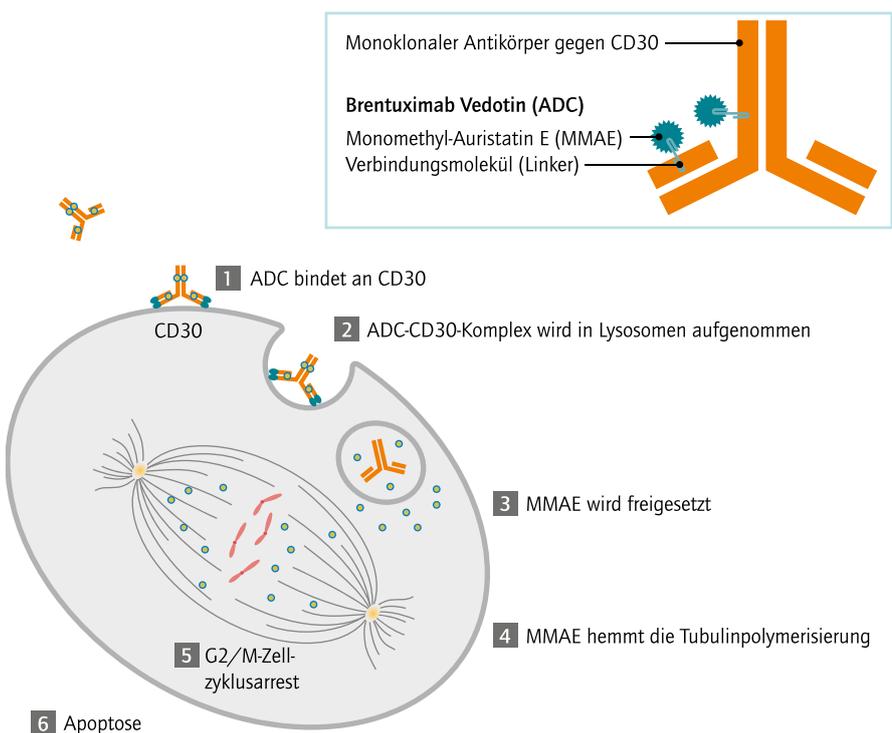


Abb. 1. Wirkungsweise von Brentuximab Vedotin [6].

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, ADC) Brentuximab Vedotin besteht aus drei Komponenten: einem monoklonalen Anti-CD30-Antikörper ohne antitumorale Eigenschaften, einem Verbindungsmolekül (Linker) und dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE). Durch den Linker bleibt das Konjugat in der Blutbahn stabil. Der Antikörperanteil bindet an die für Hodgkin-Lymphom und anaplastisch-großzelliges Lymphom typischen überexprimierten CD30-positiven Tumorzellen. Nach der Bindung wird der Linker durch lysosomale Enzyme gespalten und das Zytostatikum freigesetzt. Letzteres unterbindet in der Zelle die Tubulinpolymerisierung. Es kommt zur Apoptose.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

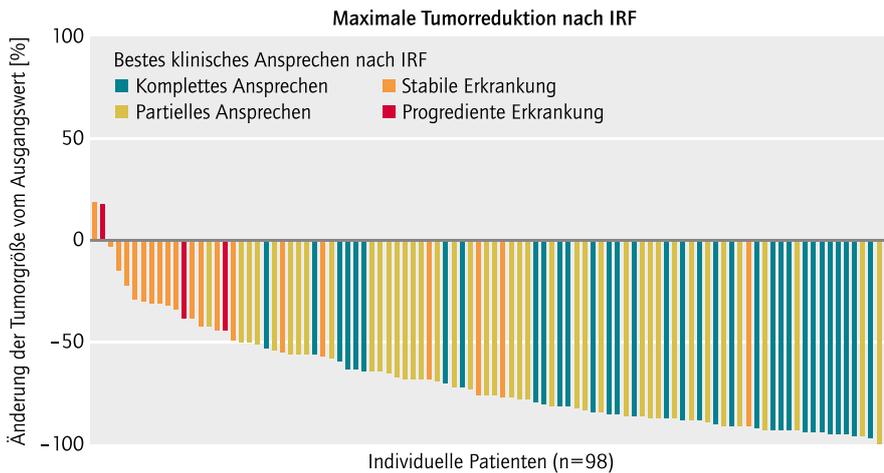


Abb. 2. Phase-II-Studie bei Patienten mit r/rHL: bei 96 von 98 Patienten verkleinerte sich der Tumor durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin [nach 2].
IRF: independent review facility (unabhängige Beurteilung)

samtüberleben der Patienten bei 40,5 Monaten, die Drei-Jahres-Überlebensrate wurde mit 54% errechnet. Von den 51 Patienten, die zum Zeitpunkt der Follow-up-Analyse noch lebten, waren 14 in Remission und hatten noch keine weitere zytostatische Therapie erhalten. In der Gruppe der Patienten mit komplettem Ansprechen ($n=34$) wurde das mediane Gesamtüberleben (OS) noch nicht erreicht. Bei den 42 Patienten mit partiellem Ansprechen betrug das OS 31,6 Monate, bei 22 Patienten mit stabiler Erkrankung 20,6 Monate und bei drei Patienten mit progredienter Erkrankung 10,2 Monate [3]. Häufigste Nebenwirkungen von Brentuximab Vedotin waren Neutropenien, periphere sensorische Neuropathien und Thrombozytopenie. Neuropathien vom Schweregrad 3 traten in der Studie bei 9% der Patienten auf.

Wirkung beim r/rsALCL

Relevant für die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit r/rsALCL war eine offene, einarmige Phase-II-Studie mit 58 Patienten. Die Patienten hatten eine bis sechs Vortherapien erhalten. Die Gesamtansprechrate lag bei 86%, ein komplettes Ansprechen wurde bei 57% und ein partielles Ansprechen bei 29% der Patienten erreicht. Mit Brentuximab Vedotin wurde ein progressionsfreies Überleben von 13,3 Monaten erreicht, das länger war als das der vorhergehenden Therapie mit 5,9 Monaten [4].

Die Follow-up-Analyse nach 33,4 Monaten im Median zeigte, dass das Gesamtansprechen 13,2 Monate anhielt,

bei Patienten mit kompletter Remission 26,3 Monate im Median. Bei 16 der 34 Patienten mit CR blieb die Remission bei der Follow-up-Analyse erhalten. Die Drei-Jahres-Überlebensrate betrug 63%, das Gesamtüberleben der Patienten mit CR ist noch nicht erreicht [5].

Ausblick

In der randomisierten Phase-III-Studie AETHERA wird derzeit mit 322 HL-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach Knochenmarkstransplantation untersucht, welchen Effekt eine *Erhaltungstherapie* mit 16 Zyklen Brentuximab Vedotin alle drei Wochen gegeben im Vergleich zu Placebo auf die Rezidivrate hat.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Lang anhaltende Wirksamkeit mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib

Besonders bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) konnte die Biomarker-stratifizierte Therapie in den vergangenen Jahren erhebliche Erfolge aufweisen. Dabei werden genetische Veränderungen ermittelt, die die Tumorpheriferation besonders fördern, um daraufhin einen entsprechenden Inhibitor einzusetzen. Eine dieser Mutationen ist eine Umlagerung, die zur Aktivierung der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) führt. In einer Studie, die während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2014 in Chicago vorgestellt wurde, zeigte der neue ALK-Inhibitor Ceritinib auch nach Vorbehandlung mit anderen ALK-Inhibitoren noch eine dauerhafte und hohe Tumoraktivität.

Die anaplastische Lymphomkinase (ALK) ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die bei 3 bis 7% aller Patienten mit

ECHELON-1 ist ebenfalls eine Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin mit der Kombination Bleomycin, Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin in der *Erstlinientherapie* bei Patienten mit fortgeschrittenem cHL verglichen wird.

Quelle

Prof. Dr. Andreas Engert, Köln, „Adcetris® (Brentuximab Vedotin) gibt r/rHL- und sALCL-Patienten eine neue Chance“. Pressegespräch der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG zum Welt-Lymphom-Tag 2014, Köln, 4. September 2014.

Literatur

1. Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2012;17:1073–80.
2. Younes A, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183–9.
3. Gopal AK, et al. Three-year follow-up data and characterization of long-term remissions from an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma. *ASH-Kongress 2013: Abstract #43824*.
4. Pro B, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190–2196.
5. Pro B, et al. Three year survival results from an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *ASH-Kongress 2013: Abstract #1809*.
6. Jungmayr P. Lymphomtherapie mit Brentuximab Vedotin: Angriff auf überexprimierte CD30-Zellen: Arzneimitteltherapie 2012;30:363–5.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Tab. 1. Ein gutes und lang anhaltendes Ansprechen zeigte sich besonders bei den Patienten, die noch keinen ALK-Inhibitor in der Vortherapie bekommen hatten [nach 1]

Endpunkt	ALKi Patienten (n=121)	ALK-naive Patienten (n=59)	Alle (n=180)
Gesamtansprechrates (ORR), n, (%), [95%-KI]	67 (55,4%) [46,1; 64,4]	41 (69,5%) [56,1; 80,8]	108 (60,3%) [52,4; 67,2]
Dauer des Ansprechens (Median) [95%-KI]	7,4 Monate [5,4; 10,1]	NE [5,6; NE]	9,7 Monate [6,9; 11,4]
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Median) [min; max]	6,1 Wochen [4,6; 24,1]	6,1 Wochen [3,0; 24,1]	6,1 Wochen [3,0; 24,1]
Progressionsfreies Überleben (Median) [95%-KI]	6,9 Monate [5,4; 8,7]	NE [6,7; NE]	7,0 Monate [6,2; 10,1]

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ALKi: Patienten, die in der Vortherapie schon mit ALK-Inhibitoren behandelt wurden; ALK-naiv: Patienten wurden noch nie mit ALK-Inhibitoren behandelt; NE: noch nicht abschätzbar; ORR: Objective response rate; KI: Konfidenzintervall

in unmittelbarer Nachbarschaft zum EML4-Gen, und eine Inversion führt zum sogenannten EML4-ALK-Fusions-Onkogen. Durch dieses Fusionsgen wird die Tyrosinkinase ALK (anaplastische Lymphomkinase) aktiviert, die zu einer erhöhten Tumorpheriferation führt. Meistens handelt es sich hier um jüngere Patienten und Nichtraucher. Crizotinib (Xalkori®) war der erste ALK-Inhibitor, der von der FDA (Food and drug administration) und der EMA (European medicines agency) zur Behandlung des NSCLC zugelassen wurde. Aber leider kommt es auch unter einer Crizotinib-Therapie meist im Laufe eines Jahres zu Resistenzen. Deshalb wird nach weiteren Optionen für diese Patienten gesucht.

Ceritinib

Aufgrund der ersten Ergebnisse einer Phase-I-Dosisfindungsstudie mit Ceritinib (Zykadia®) wurde dieser weitere orale ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor bereits im April von der FDA in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zum Einsatz nach Crizotinib zugelassen [1]. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im New England Journal of Medicine publiziert [2]. Ceritinib zeigte in dieser Analyse, die zur Zulassung geführt hatte, eine hohe antitumoröse Aktivität sowohl bei Patienten, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt worden waren, als auch bei solchen, die bereits unter einer Crizotinib-Vorbehandlung progredient geworden waren. Bis Oktober 2012 waren für diese erste Analyse 130 Patienten in die Studie aufgenommen worden, 59 in die Dosisfindungsphase (50 bis 750 mg täglich) und weitere 71 in die Extensionsphase.

Ein Jahr später, im Oktober 2013 war der Schlusspunkt für die Daten dieser zweiten Analyse, deren Ergebnisse nun während der ASCO-Tagung vorgestellt wurden.

Die ASCEND-1 Studie

Studiendesign

Nachdem im Dosisfindungs-Intervall die Ceritinib-Dosierungen nach und nach erhöht worden waren, schloss sich in der gleichen Studie eine Erweiterung insofern an, als alle Patienten mit der maximal tolerierten Dosis (MTD) von 750 mg weiter behandelt wurden. Bis Oktober 2013 hatten nun 20 Zentren in elf Ländern insgesamt 255 Patienten mit ALK-positiven Tumoren rekrutiert, die mit 750 mg/Tag therapiert worden waren. 246 dieser Patienten litten unter einem ALK-positiven NSCLC, neun hatten ALK-positiv Krebserkrankungen, die nicht die Lunge betrafen. 163 Patienten waren bereits mit ALK-Inhibitoren vorbehandelt worden, nämlich alle mit Crizotinib, und fünf zusätzlich mit Alecitinib. 83 Patienten des Gesamtkollektivs waren vorher überhaupt noch nicht mit ALK-Inhibitoren behandelt worden. 67% hatten zwei oder mehr Vortherapien erhalten. Hauptziele der Studie waren die Bestimmung der antitumorösen Aktivität und der Sicherheit von Ceritinib.

Studienergebnisse

Die jetzt während der ASCO-Tagung vorgestellten Ergebnisse bestätigten die bereits publizierten: Bei insgesamt drei Patienten war es zu einem kompletten Ansprechen gekommen. Die Gesamtansprechrates betrug 60,0%. Besonders bemerkenswert war das Andauern der Wirksamkeit speziell bei den Patienten, die noch gar nicht mit

ALK-Inhibitoren vorbehandelt worden waren. (Tab. 1).

Bei den insgesamt 124 Patienten, bei denen die Erkrankung bereits ins Gehirn metastasiert war, wurde unter der Ceritinib-Therapie immerhin eine Gesamtansprechrates von 54% erreicht und eine Dauer des Ansprechens von sieben Monaten.

Die dunkle Seite der Medaille:

Nebenwirkungen und Kosten

Bemerkenswert ist, dass die Toxizität von Ceritinib höher ist als die von Crizotinib: Unter allen 255 Patienten kam es sehr oft zu Diarrhö (84%), Übelkeit (77%), Erbrechen (57%), Fatigue (36%) und ALT-Erhöhung (36%). Die häufigsten Grad-3/4-Ereignisse waren erhöhte ALT- (21%) und AST-Werte (8%).

Die recht hohe Toxizität war auch eines der Hauptthemen des Diskutanten Howard Jack West aus Schweden [3]: Immerhin musste bei 59% der Patienten wegen der erwähnten Nebenwirkungen die Dosis reduziert werden. Wegen Pneumonien oder verringertem Appetit wurde bei 10% der Patienten die Therapie ganz abgebrochen. Insofern empfiehlt West allen Onkologen, früh in Erwägung zu ziehen, die Dosis zu reduzieren. Denn 750 mg täglich sind eventuell mehr als nötig. Auch die Kosten von 13500 Dollar pro Patient pro Monat sind beträchtlich. Um darüber hinaus den Einsatz von Ceritinib zu optimieren, müssen noch weitere Studien abgewartet werden. In diesen sollte untersucht werden, ob eventuell auch ein noch früherer Einsatz der ALK-Inhibitoren in der Therapielinie eines Patienten zu legitimieren ist. Um Entscheidungen darüber zu treffen, welches spezielle Arzneimittel für welchen speziellen Patienten zu welchem Zeitpunkt eingesetzt werden sollte, sind ebenfalls noch größere Studien notwendig.

Literatur

1. U.S. Food and Drug Administration News Release. Accessed 1 May, 2014; <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm395299.htm> (Letzter Zugriff am 13.11.14).
2. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2014;370:1189-97.
3. West HJ. Right patient, right drug, right time. Presented at Oral Abstract Session. Lung Cancer-Non-Small Cell Metastatic, 2. Juni 2014.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Melanome

Ipilimumab auch in der Adjuvanz einsetzen?

Bei Patienten mit Hochrisiko-Melanomen könnte es sich lohnen, Ipilimumab adjuvant, also nach der primären Operation einzusetzen. Im Vergleich zu Placebo wird dadurch das relative Risiko für einen Rückfall um etwa 25 % gesenkt. Die diesen Erkenntnissen zugrunde liegende Studie wurde im Juni während des amerikanischen Krebskongresses (ASCO) in Chicago vorgestellt.

Ipilimumab ist ein vollhumanisierter Antikörper, der das T-Lymphozyten-Antigen-4 blockiert, wodurch die antitumoröse Immunantwort des Patienten verstärkt wird. Ipilimumab ist in Europa seit Juli 2011 als Yervoy® zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Erwachsenen, die bereits eine Therapie erhalten haben, zugelassen. Die amerikanische Zulassung umfasst inoperable (metastasierte) Melanome im Stadium IV. In den USA sind bisher nur zwei Therapeutika für die adjuvante Therapie bei Melanomen zugelassen: Hochdosiertes Interferon alfa-2b und Peginterferon alfa-2b können jeweils nach der Operation bei Patienten mit Melanomen des Stadiums III (nodaler Befall, keine Fernmetastasen) eingesetzt werden, falls ein erhöhtes Rückfallrisiko besteht. Die EORTC-Studie, die zur Zulassung von Peginterferon alfa-2b bei dieser Indikation führte, zeigte aber gar keinen nennenswerten Effekt bei Patienten mit makroskopischen Metastasen in den Lymphknoten, sodass durchaus weiter nach effektiveren Behandlungsoptionen gesucht wird.

Weniger Rückfälle unter Ipilimumab, aber mehr Toxizität

In der in Chicago vorgestellten doppelblinden Studie waren 951 Patienten mit Melanomen des Stadiums III nach der Operation randomisiert worden und erhielten zunächst vier Dosen Ipilimumab 10 mg/kg alle drei Wochen oder Placebo, danach alle drei Monate bis zu drei Jahren, bis zum Rückfall oder bis zur unerträglichen Toxizität. Primärer Endpunkt war das rückfallfreie Überleben (RFS) in der Intention-to-treat(ITT)-Population. Von der gesamten Studienpopulation waren 20%/44%/36% bei der Rekrutierung im Stadium IIIA/IIIB/IIIC; 58% wiesen einen makroskopischen Lymphknotenbefall auf.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,7 Jahren hatte Ipilimumab das Risiko für Melanom-Rückfälle deutlich erniedrigt: In der Placebo-Gruppe war es zu 294 Rückfällen gekommen, in der Ipilimumab-Gruppe nur zu 234 (Hazard-Ratio [HR] 0,75, 95%-Konfidenzintervall 0,64–0,90). Nach drei Jahren betrug die Rate an rückfallfreiem Überleben in der Placebo-Gruppe nur 34,8% vs. 46,5% in

der Ipilimumab-Gruppe (Abb. 1). Der RFS-Benefit zeigte sich durchgehend in allen Subgruppen (Stadien IIIA–IIIC, Lymphknotenbefall), war aber bei den Patienten im Stadium IIIA am geringsten.

Die Nebenwirkungen allerdings waren beträchtlich: In der Studie kam es zu fünf Todesfällen, die auf die Behandlung zurückzuführen waren; 52% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen ab, die meisten innerhalb der Wochen 12 bis 16. Die Nebenwirkungen entsprachen denen, wie sie von der Ipilimumab-Therapie der Grad-IV-Melanome bekannt waren: Entzündungen des Darms, der Schilddrüse, der Hypophyse und Hautausschläge (rash). Die meisten dieser immunologisch bedingten Nebenwirkungen konnten aber durch die Anwendung der etablierten Therapiealgorithmen bei Immuntherapien gelindert werden.

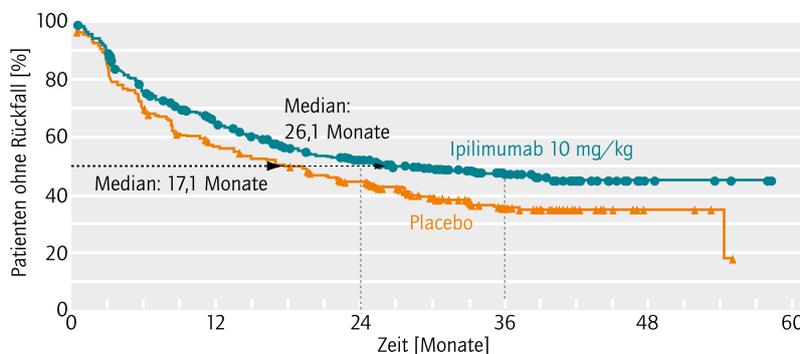
Weiteres Vorgehen

Aufgrund der oben dargestellten Diskrepanz von Benefit und Toxizität sollten, so die Studienleiter, für eine finale Bewertung auf jeden Fall die Daten zum Gesamtüberleben der Studienteilnehmer abgewartet werden. Diese bleiben vorerst noch verblindet. Für den Studienleiter Dr. Eggermont, Villejuif, Frankreich, ist aber zumindest für Patienten mit dem Hochrisiko-Stadium IIIC Ipilimumab eine neue Option für die adjuvante Therapie. Aber natürlich würde es noch mehr Forschung bedürfen, um eine gute Balance zwischen Benefits und Risiken einer solchen Behandlung zu erreichen. So werden in einer separaten Phase-III-Studie (ECOG1609) zwei verschiedene Dosierungen von einer adjuvanten Therapie mit Ipilimumab (3 mg/kg und 10 mg/kg) und hochdosiertem Interferon miteinander verglichen.

Quelle

Eggermont AM, et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5s):Abstr. LBA9008.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen



Patienten unter Risiko						
Gesamt	Mit Ereignis					
Ipilimumab						
234	475	276	205	67	5	0
Placebo						
294	476	260	193	62	4	0

Abb. 1. Primärer Endpunkt: Rückfallfreies Überleben (IRC) [Eggermont et al.]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Notizen Nr. 9/2014)
- **Simoctocog alfa** (Nuwiq, Octapharma) bei Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 07-08/2014).
- **Sofosbuvir/Ledipasvir** (Harvoni, Gilead) bei chronischer Hepatitis C (siehe Notizen Nr. 11/2014).
- **Dulaglutid** (Trulicity, Eli Lilly) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 11/2014).
- **Naloxegol** (Moventig, AstraZeneca) bei Opioid-induzierter Obstipation (siehe Notizen Nr. 11/2014)
- **Nintedanib** (Vargatef, Boehringer Ingelheim) bei NSCLC (siehe Notizen Nr. 11/2014).

Zulassungsempfehlung für Apremilast (Otezla, Celgene): Das oral anwendbare Immunsuppressivum soll allein oder in Kombination mit DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Psoriasisarthritis, die auf DMARD nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, zugelassen werden. Außerdem soll es bei erwachsenen Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis, die auf eine systemische Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Psoralen plus UVA (PUVA) nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, zugelassen werden. Apremilast hemmt die Phosphodiesterase 4 (PDE-4), die für die Hydrolyse von cAMP mitverantwortlich ist. Somit kommt es zu einem Anstieg von cAMP, wodurch proinflammatorische und inflammatorische Mediatoren moduliert werden können.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Dasabuvir (Exviera, AbbVie): Das Virustatikum soll in Kombination mit anderen Medikamenten bei Erwachsenen mit Hepatitis C zugelassen werden. Der nichtnukleosidische NS5B-Polymerasehemmer unterbindet in Kombination mit anderen Medikamenten die Virusreplikation in infizierten Zellen und kann zur Eradikation des Virus führen. Somit können

Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose und HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b geheilt werden.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Eliglustat (Cerdelga, Genzyme): Eliglustat soll bei Erwachsenen mit Gaucher-Krankheit Typ 1, die schlechte, intermediäre oder extensive Metabolisierer über CYP2D6 sind, zugelassen werden. Patienten mit der seltenen Gaucher-Krankheit mangelt es an dem Enzym Glucocerebrosidase (Beta-Glucosidase), was zur Folge hat, dass Glucosylceramide nicht abgebaut werden können. Eliglustat verringert die Bildung von Glucocerebrosiden, weil es die Glucosylceramid-Synthase hemmt. Vorteil gegenüber einer Enzymtherapie ist die orale Anwendbarkeit.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Ospemifen (Senshio, Shionogi): Der selektive Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) soll zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit mäßig schwerer bis schwerer symptomatischer Atrophie von Vulva und Vagina zugelassen werden, bei denen eine lokale Therapie nicht angezeigt ist. Ospemifen wirkt in einigen Geweben aktivierend auf den Estrogenstoffwechsel, in anderen Geweben aber auch hemmend.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax, Abbvie): Die fixe Kombination von Virustatika soll in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C zugelassen werden.

Während Ritonavir als Enhancer eingesetzt wird, hemmen Ombitasvir und Paritaprevir zwei unterschiedliche für die Virusreplikation essenzielle Proteine (NS5A-Protein bzw. den NS3/4A-Proteasekomplex).

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die keine oder eine kompensierte Zirrhose aufweisen, ist so eine vollständige Viruseradikation bzw. Heilung möglich.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Secukinumab (Cosentyx, Novartis): Das Immunsup-

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).

pressivum soll für die Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist, zugelassen werden. Es hemmt die Bindung von Interleukin-17A an seinen Rezeptor und verhindert dadurch die Freisetzung von proinflammatorisch wirkenden Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren, die Zellen und Gewebe schädigen können. Der Antikörper wird parenteral als Infusion, Pen oder Fertigspritze appliziert.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Vorapaxar (Zontivity, MSD): Der Thrombozytenfunktionshemmer soll für die Reduktion atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit einem Herzinfarkt in der Anamnese in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel zugelassen werden. Vorapaxar ist ein Antagonist am Protease-aktivierten Rezeptor-1 (PAR-1) und hemmt die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation, ohne andere Blutgerinnungsparameter zu beeinflussen.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Dalbavancin (Xydalba, Durata Therapeutics): Das Glycopeptid-Antibiotikum hemmt die Zellwandsynthese einer Vielzahl grampositiver Bakterien inklusive Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) und einiger Staphylococcus-aureus-Arten mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Glykoproteine (GISA). Es soll bei Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen angewendet werden. Die parenterale Gabe erfolgt einmal wöchentlich. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungsempfehlung für Levofloxacin zur Inhalation (Quinsair, Aptalis Pharma): Das Antibiotikum soll zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit zystischer Fibrose zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination Naltrexon/Bupropion (Mysimba, Orexigen Therapeutics): Die Kombination in Form einer Tablette mit verlängerter Wirkstofffreisetzung soll für das Gewichtsmanagement übergewichtiger Erwachsener zusätzlich zu kalorienreduzierter Ernährung und körperlicher Aktivität zugelassen werden. Es soll für Adipöse mit einem Body-Mass-Index von 30 kg/m² oder mehr sowie für Übergewichtige mit einem BMI ab 27 kg/m² und einem weiteren Gewichts-abhängigen Risikofaktor wie Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes oder hohem Cholesterolverwert zugelassen werden. Naltrexon wird bereits zur unterstützenden Behandlung bei Alkohol- und Opioid-Abhängigkeit angewendet, Bupropion wird bei Depressionen und zur Nicotin-Entwöhnung eingesetzt. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungsempfehlung für Safinamid (Xadago, Zambon): Der MAO-B-Hemmer soll für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und Fluktuationen im mittleren oder späten Stadium als Add-on-Therapie zu Levodopa oder in Kombination mit anderen Parkinsonmitteln zugelassen werden. Safinamid ist ein hochselektiver und reversibler Hemmer der Monoaminoxidase B (MAO B), der zu einem Anstieg der ex-

trazellulären Dopamin-Konzentration im Striatum führt. Es hemmt darüber hinaus spannungsabhängige Natriumkanäle und moduliert die stimulierte Freisetzung von Glutamat. Auf diese Weise kann die On-Zeit bei Patienten mit motorischen Fluktuationen unter alleiniger oder kombinierter Levodopa-Therapie verbessert werden. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Bedingte Zulassungsempfehlung für eine Stammzelltherapie (Holoclar, Chiesi): Erstmals erteilte die EMA eine Zulassungsempfehlung für eine Stammzelltherapie. Die bedingte Zulassung soll für die Behandlung einer mäßig schweren bis schweren Defizienz an limbalen Stammzellen aufgrund einer physischen oder chemischen Verbrennung am Auge bei Erwachsenen gelten. Limbale Stammzellen sind im Auge an der Grenze zwischen Cornea und Sklera lokalisiert. Sie sind für die Regeneration und Heilung von Schäden der äußeren Hornhautschicht wichtig. Verbrennungen am Auge können zu einem Verlust dieser Stammzellen führen. Symptome können Schmerzen, Photophobie, Entzündung, Gefäßneubildung in der Hornhaut, Verlust der Transparenz der Hornhaut und Blindheit sein. Holoclar wird nach Entfernung der verletzten Hornhaut in das Auge implantiert. Es wird aus einem Bioplat hergestellt, das dem Patienten aus einem unbeschädigten Bereich des Auges entnommen wurde. Aus diesem werden die Zellen in einer Kultur gezüchtet. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungserweiterung für Diboterminalfa (Imductos, Medtronic, Biopharma) empfohlen: Das Knochenmorphogenese-Protein wird bisher bei Erwachsenen mit degenerativen Bandscheibenerkrankungen zur anterioren Lendenwirbelfusion auf einer Ebene (L4–S1) als Ersatz für eine autologe Knochen transplantation eingesetzt; zukünftig soll die Beschränkung auf L4–S1 wegfallen. Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungserweiterung für Travoprost (Travatan, Alcon Laboratories) empfohlen: Das Glaukommittel soll zukünftig auch bei Kindern ab zwei Monaten zur Senkung des erhöhten Augeninnen-

drucks bei okulärer Hypertension oder pädiatrischem Glaukom zugelassen werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt. Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungserweiterung für Bortezomib (Velcade, Janssen-Cilag) empfohlen: Das auch bisher schon bei Mantelzell-Lymphom angewendete antineoplastische Mittel soll nun auch in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison für die Therapie von Erwachsenen mit bisher unbehandeltem Mantelzell-Lymphom eingesetzt werden, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungserweiterung für Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex, Swedish Orphan Biovitrum AB) empfohlen: Das Präparat soll zukünftig auch zur Behandlung von erwachsenen Männern mit Induratio plastica (Peyronie-Krankheit, stark gekrümmter Penis bei Erektion) eingesetzt werden können. Bisher war die mikrobielle Kollagenase zur Injektion bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur zugelassen. Allerdings wurde das Präparat in Deutschland nach einer negativen Nutzenbewertung durch das IQWiG Mitte 2012 vom Markt genommen. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungserweiterung für Insulin degludec (Tresiba, Novo Nordisk) empfohlen: Das Basalinsulin zur einmal täglichen Anwendung soll zukünftig ab einem Lebensalter von einem Jahr angewendet werden können. Bisher war die Zulassung auf erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus beschränkt. Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

Zulassungserweiterung für Lenalidomid (Revlimid, Celgene) empfohlen: Das antineoplastische Mittel soll zukünftig zur Therapie von Erwachsenen mit bislang unbehandeltem multiplem Myelom eingesetzt werden, für die eine Transplantation nicht in Frage kommt. Bisher wurde es bei multiplem Myelom in Kombination mit Dexamethason nach vorausgegangener Therapie und bei transfusionsabhängigen Patienten mit

myelodysplastischem Syndrom eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 19.12.2014

*Antrag auf Zulassung für **Balugrastim** (Egranli, Teva) zurückgezogen:* Der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) erhielt in der Sitzung des CHMP vom September 2014 ein positives Votum. Es sollte zur Reduktion der Dauer einer Neutropenie sowie zur Vermeidung febriler Neutropenien im Rahmen einer zytotoxischen Chemotherapie eingesetzt werden. Die Firma begründet die Rücknahme mit einer veränderten Marketingstrategie mit Fokus auf andere Produkte.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

*Antrag auf Zulassungserweiterung für **humanes Protein C** (Ceprotin, Baxter) zurückgezogen:* Das bei angeborenem Mangel an Protein C zugelassene Präparat sollte auch bei erworbenem Protein-C-Mangel zugelassen werden. Nachdem das CHMP weitere Daten forderte, erfolgte die Rücknahme des Zulassungsantrags.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

*Maßnahmen zur Reduktion kardialer Risiken von **Ivabradin** (Procoralan, Servier) empfohlen:* Um das Risiko für Herzinfarkt und Bradykardien unter Therapie mit Ivabradin zu reduzieren, werden folgende Maßnahmen empfohlen: Bei Patienten mit Angina pectoris soll Ivabradin nur eingesetzt werden, wenn die Patienten einen Ruhepuls von mindestens 70 Schlägen/Minute haben. Die Anwendung zielt nur auf eine Besserung der Symptomatik; eine Reduktion von Herzinfarkten oder kardiovaskulär bedingten Todesfällen ist nicht nachgewiesen. Daher soll die Behandlung überprüft werden, wenn innerhalb von drei Monaten keine symptomatische Besserung nachgewiesen ist. Außerdem soll Ivabradin nicht zusammen mit Diltiazem oder Verapamil, die ebenfalls die Herzfrequenz verlangsamen, eingesetzt werden und die Patienten sollen sorgfältig auf das Auftreten eines Vorhofflimmerns überwacht werden.

Unklar ist nach den bisher vorliegenden Daten, ob eine höhere Dosierung das Risiko für ein Vorhofflimmern erhöht. Dennoch betont das PRAC, dass die Initialdosis zur Behandlung der An-

gina nicht höher als zweimal täglich 5 mg und die maximale Dosis nicht höher als zweimal täglich 7,5 mg sein sollte.

Mitteilungen der EMA vom 7.11.2014 und 21.11.2014

*Empfehlung zur Abgabe ohne Rezept für **Ulipristalacetat 30 mg** (ellaOne, HRA Pharma):* Durch den Verzicht auf eine Verschreibungspflicht für das Notfallkontrazeptivum soll den Frauen ein schnellerer Zugang zur Therapie ermöglicht werden und damit eine bessere Wirkung erreicht werden. Die beste Wirkung wird erreicht, wenn es innerhalb von 24 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr angewendet wird. Es verhindert oder verzögert die Ovulation. Levonorgestrel-haltige Notfallkontrazeptiva sind in den meisten EU-Ländern ebenfalls nicht verschreibungspflichtig.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung für **rekombinanten antihämophilen Faktor** (Obizur, Baxter):* Der Blutgerinnungsfaktor wurde für die Behandlung von Blutungen bei Erwachsenen mit erworbener Hämophilie A zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 24.10.2014

*Zulassung für **Meningokokkenimpfstoff** (Trumenba, Wyeth-Pfizer):* Der Impfstoff gegen Neisseria meningitidis Serogruppe B wurde beschleunigt zugelassen und kann bei Personen zwischen 10 und 25 Jahren eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 29.10.2014

*Zulassung für **Blinatumomab** (Blincyto, Amgen):* Blinatumomab wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierender oder refraktärer akuter B-Vorläufer lymphatischer Leukämie (r/rALL) zugelassen. Blinatumomab ist ein BiTE®-Antikörper. Diese Antikörper haben bispezifische Eigenschaften, sie fungieren als Brücke zwischen Krebszellen und zytotoxischen T-Zellen. Blinatumomab bildet eine Brücke zwischen T-Zellen und dem CD19-Oberflächenprotein, das vermehrt von B-Zellen bei

B-Zell-Leukämien und -Lymphomen gebildet wird.

Mitteilung der FDA vom 3.12.2014

*Zulassung für **Finafloxacin** (Xtoro, Alcon):* Die antibiotischen Ohrentropfen sollen bei durch Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus ausgelöster Otitis externa angewendet werden.

Mitteilung der FDA vom 17.12.2014

*Zulassung für **Ceftolozan/Tazobactam** (Zerbaxa, Cubist):* Das parenterale Antibiotikum wurde zur Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten intra-abdominalen Infektionen in Kombination mit Metronidazol und komplizierten Harnwegsinfektionen als Qualified Infectious Disease Product (QIDP) beschleunigt zugelassen. Ceftolozan ist ein Cephalosporin mit hoher Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien wie Pseudomonas aeruginosa, der Beta-Lactamase-Hemmer Tazobactam verhindert den Abbau von Ceftolozan.

Mitteilung der FDA vom 19.12.2014

*Zulassung für **Olaparib** (Lynparza, AstraZeneca):* Olaparib wurde für die Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen zugelassen, die unter einem Platin-sensitiven Rezidiv (PSR) eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch), high grade serösen, epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms leiden und auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder teilweise ansprechen. Olaparib ist ein Hemmer von PARP-1, PARP-2 und PARP-3. Diese gehören zu der großen Familie der Poly-(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) und sind Reparaturenzyme, die auftretende Schädigungen der DNA reparieren.

Mitteilung der FDA vom 19.12.2014

*Zulassung für eine Arzneimittelpackung mit der fixen Kombination **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir**-Tabletten (Viekira Pak, Abbvie):* Die Kombination wurde zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 19.12.2014

*Zulassung für **Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb):* Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen bei Patienten mit nichtresektablem oder

metastasiertem Melanom, deren Erkrankung auf andere Therapien nicht weiter anspricht. Nivolumab blockiert den PD-1-Rezeptor, was die körpereigene Abwehr gegen Krebszellen wieder schlagkräftiger macht.

Mitteilung der FDA vom 22.12.2014

Zulassung für Peramivir (Rapivap, Bio-Cryst): Der Neuraminidasehemmer wurde zur Behandlung einer Grippe-Virus-Infektion bei Erwachsenen zugelassen. Die Applikation erfolgt einmalig subkutan.

Mitteilung der FDA vom 22.12.2014

Zulassungserweiterung für Ruxolitinib (Jakafi, Incyte): Der oral applizierbare JAK(Januskinase)1- und JAK2-Hemmer soll zukünftig auch bei Polycythaemia vera, einer seltenen Knochenmarkserkrankung angewendet werden, wenn die Patienten nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Hydroxyurea ansprechen oder diese nicht vertragen.

Mitteilung der FDA vom 4.12.2014

Zulassungserweiterung für Ramucirumab (Cyramza, Lilly): Der monoklonale Antikörper kann nun auch in Kombination mit Docetaxel für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eingesetzt werden. 2014 wurde Ramucirumab bereits bei Adenokarzinom des Magens oder des gastrointestinalen Übergangs zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 12.12.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Meldung aus der UAW-Datenbank zu Amygdalin-Behandlung wegen Cyanid-Intoxikation: Amygdalin kommt in den Kernen von Pfirsichen oder Aprikosen vor. Es wird trotz fehlender Wirksamkeitsbelege zur alternativmedizinischen Behandlung von Krebserkrankungen beworben. Aus Amygdalin kann toxisches Cyanid (Blausäure) freigesetzt werden. Die Toxizität ist vor allem bei oraler Einnahme erhöht.

Der AkdÄ wurde der Fall eines an einem anaplastischen Ependymom erkrankten Kindes gemeldet, das nach oraler Behandlung mit Amygdalin eine Cyanid-Intoxikation erlitten hat. Amygdalin wird von Behörden und wissenschaftlichen Einrichtungen als

unwirksam und toxisch bzw. bedenklich eingeschätzt. Die AkdÄ rät daher von der Anwendung von Amygdalin-haltigen Fertigarzneimitteln und anderen Amygdalin-haltigen Produkten ab.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 37–2014 vom 12.12.2014

Rote-Hand-Brief zu Ivabradin (Procoralan, Servier) wegen neuen Kontraindikationen und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien: Ivabradin ist bei bestimmten klinischen Konstellationen zugelassen zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris (Zweitlinienbehandlung) sowie der chronischen Herzinsuffizienz. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. Dies führt zu einer Verringerung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. In der SIGNIFY-Studie hatte Ivabradin keinen positiven Effekt auf den primären zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt. In einer vorab festgelegten Patienten-Subgruppe mit symptomatischer Angina pectoris mit CCS-Grad 2 oder höher (geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten) wurde ein gering, jedoch statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt beobachtet. Darüber hatte der Hersteller nach einer vorläufigen Auswertung der Daten im Juni 2014 informiert. Der Hersteller berichtet im aktuellen Rote-Hand-Brief weiter, dass die Inzidenz von Bradykardien (symptomatisch und asymptomatisch) in der SIGNIFY-Studie signifikant höher war als unter Placebo. In einer zusammenfassenden Analyse aller doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III zeigte sich eine signifikant erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Ivabradin im Vergleich zu Placebo. Im aktuellen Rote-Hand-Brief gibt der Hersteller neue Empfehlungen zur Anwendung von Ivabradin: www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2014-15.html.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 36–2014 vom 10.12.2014

Rote-Hand-Brief zu Mycophenolatmofetil (CellCept, Roche) wegen des Risikos von Hypogammaglobulinämie und Bronchiektasie: Mycophenolatmofetil wird angewandt in Kombination

mit Ciclosporin und Glucocorticoiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation. Die Auswertung von Fallberichten und veröffentlichten Studien ergab, dass Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva Hypogammaglobulinämie und Bronchiektasien verursachen kann. Da Mycophenolsäure (MPA) der aktive Wirkstoff von Mycophenolatmofetil ist, betreffen diese Risiken alle Produkte, die MPA als Wirkstoff freisetzen (Sicherheitshinweise unter www.akdae.de).

AkdÄ Drug-Safety-Mail 39–2014 vom 16.12.2014

Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandten Substanzen (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium und Valpromid) wegen Risiko für Anomalien des Neugeborenen: Nach Abschluss einer europaweiten Evaluierung besteht ein dosisabhängiges Risiko für Anomalien des Neugeborenen: Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40% der Fälle) und/oder angeborene Missbildungen (in ca. 10% der Fälle). Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat. Bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, ist der Nutzen einer Behandlung sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen. Patientinnen sind über die Risiken einer Behandlung und über die Anwendung einer wirksamen Verhütung aufzuklären. Für Ärzte und Patientinnen werden Schulungsmaterialien und ein Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung bereitgestellt. Die Produktinformation wird aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 38–2014 vom 12.12.2014

Bettina Christine Martini, Legau