

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H.-C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

**Natürlicher Verlauf und aktuelle Therapieoptionen
der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion**



Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren

**Systemischer Lupus erythematoses:
Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab**

**ARISTOTLE-Studie: Apixaban zur Schlaganfallprävention
bei Patienten mit Vorhofflimmern**

**Boceprevir und Telaprevir – neue Therapieoptionen bei
chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion**

Notizen

12

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2011

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
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. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
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. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
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. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhofen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhofen, Hachenburg

Diabetologie: Quo vadis? 365

Übersichten

Benjamin Heidrich und Heiner Wedemeyer, Hannover

Natürlicher Verlauf und aktuelle Therapieoptionen der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion 367

Zertifizierte Fortbildung



Hans-Peter Lipp, Tübingen

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren 377
Gemeinsamkeiten, Unterschiede und aktuelle Überlegungen

Klinische Studie

Systemischer Lupus erythematosus: Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab 387

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 389

ARISTOTLE-Studie: Apixaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Therapiehinweise 390

Kardiologie: Therapietreue bei der medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie – Nicht-ST-Hebungsinfarkt: Ticagrelor auch bei Patienten ohne geplante Invasivbehandlung besser als Clopidogrel

Kongresse, Symposien, Konferenzen 392

Chronische Hepatitis C: Der Proteasehemmer Telaprevir erhöht die Heilungsraten – Chronische Hepatitis-C-Infektion: Die Therapie wird immer erfolgreicher, aber auch komplizierter – NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie: Pemetrexed/Cisplatin zur Erstlinientherapie bei älteren Patienten

Notizen 397

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 396

Diabetologie: Quo vadis?

In der Diabetologie ist in den letzten Jahren manches in Bewegung geraten, und zwar sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie. Im Mittelpunkt der Diskussionen auf dem diesjährigen Europäischen Diabetologen-Kongress in Lissabon sowie bei der Herbsttagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Berlin standen neben der Frühdiagnostik die neuen Inkretin-basierten Therapiestrategien.

HbA_{1c} statt Plasmaglukose?

Nachdem die American Diabetes Association in diesem Jahr als bevorzugtes Kriterium für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus einen HbA_{1c}-Wert von mindestens 6,5% empfohlen hat, ist auch hierzulande die Diskussion über die optimale Diagnosestrategie voll entbrannt. Befürworter des HbA_{1c} als entscheidender Parameter für die Diagnosestellung weisen darauf hin, dass auch die herkömmlichen Plasmaglukose-Messungen mit einer Reihe von Fehlerquellen assoziiert sind und außerdem eine durchaus relevante intraindividuelle Schwankungsbreite besteht. Dazu kommt, dass der orale Glucose-Toleranztest aufwendig ist und deshalb nicht die gewünschte Akzeptanz bei Ärzten und Patienten findet.

Auch bei der HbA_{1c}-Bestimmung können falsch positive und falsch negative Ergebnisse auftreten. Vor allem befürchtet man, dass bei einer ausschließlich HbA_{1c}-basierten Diagnosestellung viele bereits Erkrankte nicht erfasst werden. Deshalb hat die Deutsche Diabetes-Gesellschaft jetzt einen Kompromiss erarbeitet: Ein HbA_{1c}-Wert unter 5,7% gilt als „nicht diabetisch“, ein Wert über 6,5% als „sicher diabetisch“. Zwischen diesen beiden Werten wird zur eindeutigen Diagnosesicherung die Bestimmung von Plasmaglukose-Werten unter definierten Bedingungen empfohlen.

Inkretin-basiert oder Insulin?

Die Einführung der Inkretin-basierten Therapien wie der GLP(Glucagon-like-peptide)-1-Analoga und der DPP(Dipeptidylpeptidase)-4-Inhibitoren („Gliptine“) hat die Therapiemöglichkeiten wesentlich bereichert und diese innovativen Therapiestrategien gewinnen zunehmend an Bedeutung. Doch rückt die Insulintherapie deshalb in den Hintergrund? Oder ist es sinnvoll, beides zu kombinieren, also das physiologische System der Inkretine zu unterstützen und gleichzeitig das fehlende Insulin zu ersetzen?

Sicherlich wird man im diabetologischen Alltag in der Regel dann, wenn Metformin nicht ausreicht, zusätzlich einen DPP-4-Inhibitor, bei sehr Übergewichtigen eventuell auch ein GLP-1-Analogen geben. Doch bei starker Blutzuckerentgleisung dürfte eine zumindest kurzzeitige interventionelle Insulintherapie sinnvoll, ja sogar unverzichtbar sein, um die Glucose-Toxizität zu durchbrechen. Von einem solchen Vorgehen – auch als „Stent des Diabetologen“ bezeichnet – profitieren Diabetiker auch längerfristig im Sinne eines metabolischen Gedächtnisses. Auch ist die Gabe eines DPP-4-Inhibitors durchaus sinnvoll, wenn unter Metformin plus Basalinsulin weiterhin erhöhte prandiale Blutzuckerwerte bestimmt werden. Man muss also kein Prophet sein, um sagen zu können, dass die Zukunft der Kombination eines Inkretin-basierten Therapieprinzips mit Insulin gehört. Somit dürfte aus dem „entweder oder“ ein „sowohl als auch“ werden.

DPP-4-Hemmer bei chronischer Niereninsuffizienz?

Bisher sind DPP-4-Inhibitoren für Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz nicht zugelassen. Doch es gibt erste positive Studiendaten, so dass bereits positive Beurteilungen von der europäischen Zulassungsbehörde gegeben wurden. Somit besteht berechtigte Hoffnung, dass DPP-4-Inhibitoren in abseh-

barer Zeit für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zur Verfügung stehen werden – ob alle oder nur einige, das wird sich zeigen. Für die Behandlung dieser Patienten bedeutet dies sicherlich einen großen Fortschritt, zumal Metformin und Sulfonylharnstoffe kontraindiziert sind.

Doch die eigentliche Kunst der Diabetologie besteht auch im Zeitalter neuer Substanzen weiterhin darin, für den individuellen Patienten in seiner konkreten Krankheitsphase die richtige Strategie zu finden. Eine solche individualisierte Therapie, die sich an diabetischen Phänotypen orientiert, ist aber sicherlich nicht immer einfach und erfordert viel Erfahrung.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Natürlicher Verlauf und aktuelle Therapieoptionen der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion

Benjamin Heidrich und Heiner Wedemeyer, Hannover

Die chronische Hepatitis-D-Virusinfektion gilt als die am schwersten verlaufende Virushepatitis. Schätzungen zufolge sind weltweit etwa 15 bis 20 Millionen Menschen von einer Hepatitis-D-Virusinfektion betroffen. Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist mit seinen etwa 1 700 Basen das bisher kleinste bekannte humanpathogene Virus und wurde erstmals 1977 von dem Italiener Mario Rizzetto beschrieben [1, 2]. Er konnte in Hepatozyten von Patienten mit besonders schwer verlaufender chronischer Hepatitis B ein neues Antigen, das sogenannte Delta-Antigen, isolieren. In den folgenden Jahren stellte sich heraus, dass das Antigen zu einem neuen Virus, dem Hepatitis-D-Virus, gehört. Nicht durch Zufall wurde das Delta-Antigen häufig bei Patienten mit schwer verlaufender Hepatitis B gefunden: HDV ist ein defektes Virus und benötigt für eine erfolgreiche Infektion von Hepatozyten das Hüllprotein HBsAg (Surface-Antigen) des Hepatitis-B-Virus (HBV). Daher sind Patienten, die an einer HDV-Infektion leiden, grundsätzlich auch mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert, wobei eine Simultan- oder eine Superinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus vorliegen kann. Die Unterscheidung kann für den klinischen Alltag von Bedeutung sein, allerdings ist eine Simultaninfektion äußerst selten und eine sichere Unterscheidung oft nicht möglich. Die beste Methode, sich gegen eine HDV-Infektion zu schützen, ist eine erfolgreiche Hepatitis-B-Impfung – in diesem Fall ist eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus nicht möglich. Des Weiteren sollten alle Betroffenen darüber aufgeklärt werden, dass die Infektion unter anderem sexuell übertragen werden kann und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen daher essenziell sind. Bei chronischer Hepatitis D hat sich bisher nur Interferon (in konventioneller und pegylierter Formulierung) als wirksam erwiesen. Allerdings können nur etwa 25 bis 30 % der Patienten erfolgreich mit Interferon behandelt werden [3, 4].

Arzneimitteltherapie 2011;29:367–74.

Weltweit sind etwa 350 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus und 15 bis 20 Millionen dieser Patienten zusätzlich mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) infiziert [5, 6]. Die Prävalenz der HDV-Infektion ist höchst unterschiedlich in den einzelnen Regionen. HDV gilt insbesondere in den Mittelmeerstaaten, den nördlichen Gebieten Südamerikas, dem Mittleren Osten und Zentralafrika als endemisch [7, 8]. Daneben gelten einige Regionen Asiens als Hochprävalenzländer. In Mittel- und Nordeuropa sowie in Nordamerika ist die Prävalenz der HDV-Infektion deutlich niedriger (Abb. 1) [9, 10]. Hier sind vor allem spezielle Patientengruppen von einer Infektion betroffen. Dies sind insbesondere Menschen mit intravenösem Drogenkonsum und Patienten mit Migrationshintergrund aus endemischen Gebieten [11]. Noch in den 1980er- und 1990er-Jahren konnte durch verschiedene Studien gezeigt werden, dass das Hepatitis-D-Virus in einigen Ländern Südeuropas weit verbreitet war. Die Prävalenz betrug mehr als 20 % unter den HBsAg(Hepatitis-B-Surface-Antigen)-positiven Menschen [6]. Erst die Einführung eines flächendeckenden Impfprogramms zum Schutz vor einer

HBV-Infektion hat in den folgenden Jahren auch zu einem Rückgang der HDV-Koinfektion geführt [12]. In Südeuropa liegt die HDV-Prävalenz derzeit zwischen 5 und 10 %. Ein Verschwinden der Hepatitis-D-Virusinfektion konnte nicht erreicht werden.

Die Erfahrungen an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) zeigten über die Jahre zunächst einen Rückgang der HDV-Prävalenz. Dieser Trend setzte sich jedoch nicht fort und der Anteil der Koinfizierten beträgt – trotz der Einführung flächendeckender Impfungen im Kindesalter – weiterhin 8 bis 10 % der HBsAg-positiven Menschen [10]. Dies gründet sich auf den hohen Anteil von Menschen aus endemischen Gebieten, in denen eine HBV-Impfung nicht flächendeckend erfolgt. In unserer Studie waren etwa 75 % der Betroffenen nicht in Deutschland geboren. So waren

Dr. med. Benjamin Heidrich, Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de

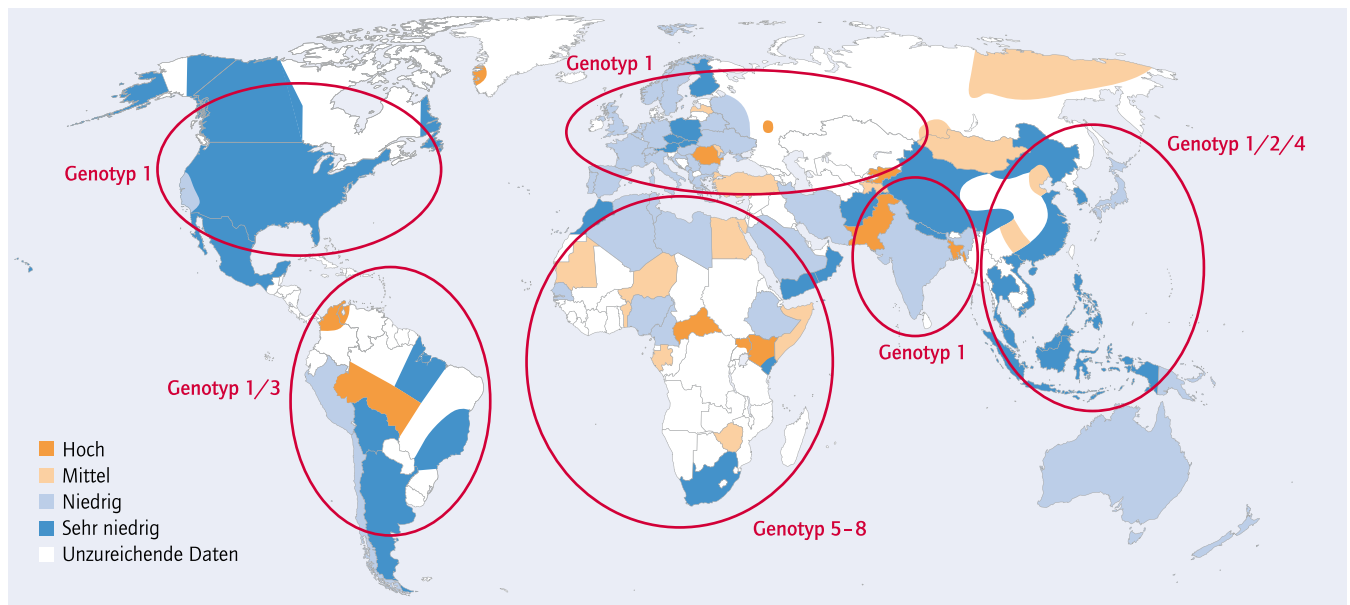


Abb. 1. Die weltweite Prävalenz der Hepatitis-D-Virusinfektion und die Verteilung der jeweiligen Genotypen

Der Genotyp 1 ist in fast allen Regionen der Welt zu finden, vor allem aber in Europa und Nordamerika. Der Genotyp 2 herrscht in Asien vor, während der Genotyp 3 bisher nur im Norden Südamerikas identifiziert wurde. Die übrigen Genotypen wurden ausschließlich bei afrikanischen Patienten isoliert.

es bis Mitte der 1990er-Jahre hauptsächlich Menschen aus der Türkei, die von uns aufgrund einer chronischen Hepatitis D behandelt wurden. In den folgenden Jahren waren es vor allem Einwanderer aus Osteuropa und den Staaten der ehemaligen UdSSR [13]. Unsere Erfahrungen konnten durch andere Zentren in Europa bestätigt werden: In London am Kings College Hospital beträgt die Prävalenz etwa 8,5%. Hier sind ebenfalls Menschen aus Osteuropa bzw. aus Afrika betroffen [14]. In Frankreich ist der Anteil der Koinfizierten insbesondere unter den Immigranten sehr hoch. Die chronische Hepatitis D kann damit auch im Jahr 2011 nicht als aussterbende Infektionskrankheit bezeichnet werden.

Virologie und Genotypen

Das Hepatitis-D-Virus ist das kleinste bekannte humanpathogene Virus. Es besteht aus einer einzelsträngigen, zirkulären RNS mit etwa 1 700 Basen mit vielen Basenpaarungen, die der RNS eine stabförmige Struktur geben [15]. Auf der RNS sind insgesamt sechs offene Leserahmen zu finden, wovon jeweils drei auf dem genomischen und drei auf dem antigenomischen Strang lokalisiert sind. Nur in einem Leserahmen ist das Hepatitis-D-Antigen (HDAG) kodiert. Dies scheint auch der einzige Leserahmen zu sein, der aktiv transkribiert wird. Die Rolle der anderen ist bisher unklar [16].

Das Hepatitis-D-Antigen existiert in zwei unterschiedlichen Formen: als kleines Hepatitis-D-Antigen mit 195 Aminosäuren und als großes Hepatitis-D-Antigen mit 214 Aminosäuren. Die beiden Formen haben ganz unterschiedliche Aufgaben im Replikationszyklus. Die kleine Form fördert die HDV-RNS-Synthese, während die große Form die Synthese hemmt und entscheidend für den Zusammenbau (Assembly) des Virus ist. Ein Basenaustausch (A → G) an Position 196 führt zu einem Stop-Codon (UAG), so dass das kleine Hepatitis-D-Antigen transkribiert werden kann [15–17]. Die

Replikation des Virus erfolgt nach einem komplexen Modell, bei dem die genomische RNS durch eine RNS-Polymerase der Hepatozyten repliziert wird. Der so entstandene antigenomische Strang dient als Vorlage für die Produktion neuer genomischer Stränge. Die genomische RNS bildet zusammen mit dem großen und dem kleinen Hepatitis-D-Antigen, die am endoplasmatischen Retikulum gebildet werden, ein Ribonukleoprotein. Ein komplettes Hepatitis-D-Virion besteht aus dem Hüllprotein des Hepatitis-B-Virus und dem Ribonukleoprotein. Die Fusion dieser beiden Strukturen erfolgt im Zytoplasma der infizierten Hepatozyten (Abb. 2).

Bisher wurden insgesamt acht verschiedene Genotypen identifiziert [7, 18]. Der Genotyp 1 ist der am häufigsten vorkommende. Man findet ihn in fast allen Regionen der Welt, insbesondere in Europa und Nordamerika ist er weit verbreitet [19] (Abb. 1). Die Infektion mit diesem Genotyp kann verschiedene Erscheinungen haben. Zum einen sind schwere Verläufe möglich, es sind jedoch auch mild verlaufende Hepatitiden beschrieben. Der Genotyp 2 hingegen verursacht fast ausschließlich milde Hepatitiden und kommt in Asien vor [20–22]. Der Genotyp 3 ist für fulminante Verläufe bekannt. Identifiziert wurde er bisher nur in Regionen im Norden Südamerikas [23]. Er ist dort für schwere Verläufe schon bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich. Die Genotypen 5 bis 8 wurden bisher ausschließlich bei afrikanischen Patienten isoliert [18]. Ihre klinische Bedeutung ist allerdings bislang noch unbekannt und bedarf weiterer Untersuchungen. Inwiefern die einzelnen Genotypen unterschiedlicher Therapieregime bedürfen, konnte bisher ebenfalls nicht geklärt werden.

Diagnostik

Bei der Hepatitis-D-Virusinfektion handelt es sich immer um eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus. Für die

Diagnostik ist es daher wichtig, immer beide Viren entsprechend aufzuarbeiten, da nur so ein adäquates Management der Betroffenen möglich ist. Beide Viren werden parenteral und sexuell übertragen [24]. Es ist daher unabdingbar, die Patienten auch auf weitere sexuell übertragbare Infektionskrankheiten wie eine HIV (Human immunodeficiency virus)- und eine HCV (Hepatitis-C-Virus)-Infektion zu untersuchen. Nach unseren Erfahrungen hatten bis zu einem Drittel der Patienten Kontakt mit dem Hepatitis-C-Virus [13]. Eine Abklärung dieser Infektionskrankheiten sollte bei entsprechendem Risikoverhalten mindestens einmal erfolgen. Bei einem hinreichenden Verdacht für eine Neuinfektion sollten die Screenings auf HIV und/oder HCV wiederholt werden.

Jeder HBsAg-positive Patient sollte mindestens einmal auf Anti-HDV-IgG-Antikörper untersucht werden. Die Antikörper eignen sich gut als Screening-Parameter für eine Koinfektion mit HDV, da sie sich bei jedem Patienten entwickeln, der Kontakt mit HDV hatte. Allerdings können die Antikörper unter Umständen ein Leben lang persistieren, obwohl vielleicht schon eine HBsAg-Serokonversion oder Transplantation stattgefunden hat [25]. Der Nachweis einer aktiven Hepatitis D erfolgt daher ausschließlich durch die Bestimmung der HDV-RNS. Für den Nachweis einer aktiven Hepatitis D reicht die qualitative Untersuchung auf HDV-RNS aus. Idealerweise sollte die HDV-RNS aber immer quantitativ bestimmt werden, da insbesondere unter antiviraler Therapie nur so der Verlauf und das Therapieansprechen beurteilt werden können. Für die quantitative Bestimmung der HDV-RNS gibt es bisher keine international gültigen Standards. Es gibt in Deutschland einige Labore, die eine HDV-RNS-Quantifizierung anbieten. Aufgrund fehlender Standards sollte das Labor unter Therapie allerdings nicht gewechselt werden, denn nur so lässt sich die HDV-RNS-Konzentration im Verlauf einwandfrei beurteilen.

Eine routinemäßige Bestimmung des HDV-Genotyps wird derzeit nicht empfohlen. In der klinischen Präsentation gibt es, wie beschrieben, Unterschiede. Allerdings findet man in Deutschland fast ausschließlich den Genotyp 1 [26]. Des Weiteren gibt es, anders als beispielsweise bei der chronischen Hepatitis C, keine unterschiedlichen Therapiealgorithmen für die verschiedenen Genotypen. Die Bestimmung der Genotypen erfolgt in einigen wenigen Speziallabors und dient ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken. Neben einer kompletten HDV-Serologie sollte in jedem Fall auch eine entsprechende HBV-Serologie erfolgen. Nachdem ein Patient positiv für HBsAg getestet wurde, sollte die Bestimmung der HBV-DNS sowie des HBeAg/Anti-HBe-Status (HBeAg: Hepatitis-B-early-Antigen) erfolgen. Entscheidend für den natürlichen Verlauf sowie den Verlauf unter Therapie ist die Entwicklung der Viruslast. Das ultimative Ziel unter Therapie ist eine HBs-Serokonversion.

Neben den serologischen Parametern sollte auch immer der klinische Zustand eines jeden Patienten berücksichtigt werden. Es ist bekannt, dass die HDV-Infektion schneller als andere Virushepatitiden zur Ausbildung einer Leberzirrhose und den damit verbundenen Komplikationen führen kann. Bei jedem Patienten sollte daher eine Abdomensonographie zur morphologischen Beurteilung der Leber durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte – sofern keine

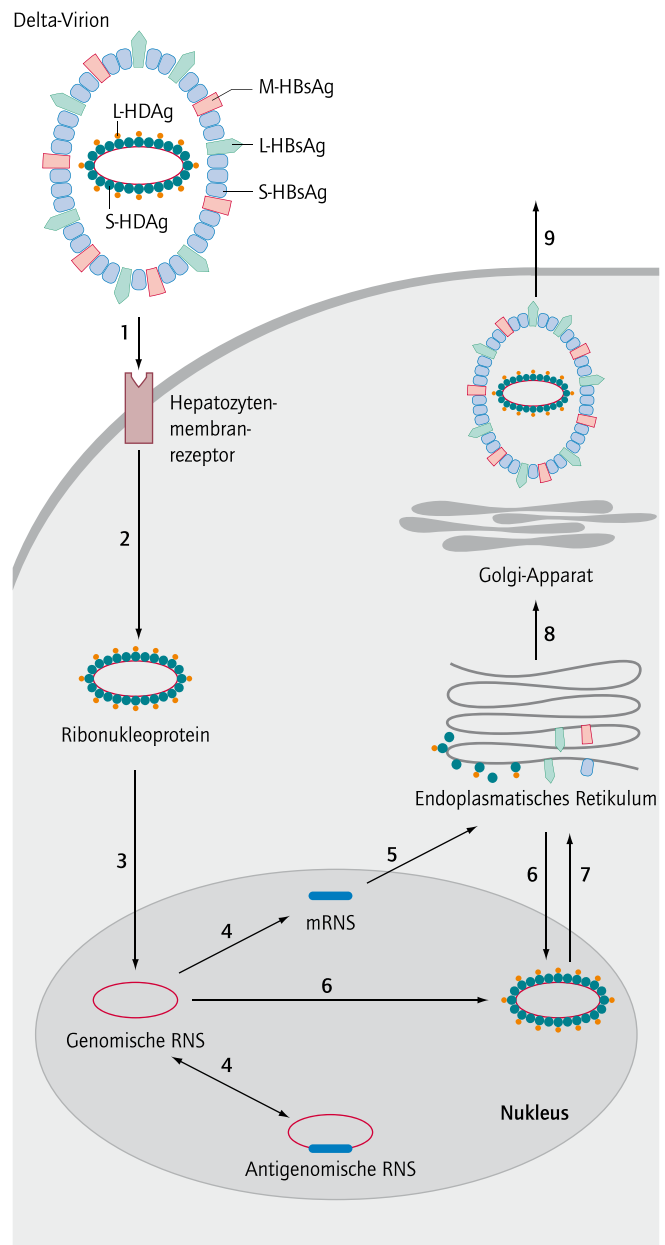


Abb. 2. Replikationszyklus des Hepatitis-D-Virus

(1) Das Virion bindet mit dem Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) an einen noch unbekannten Rezeptor an den Hepatozyten. (2) Das Virion gelangt in die Zelle und verliert dabei seine Hülle. (3) Das Ribonukleoprotein (RNP) wird zum Zellkern geleitet. (4) Die genomische RNS dient als Matrize für die antigeomische RNS und die mRNS. Die antigeomische RNS dient ihrerseits wieder als Vorlage für die genomische RNS. (5) Die mRNS gelangt für die Translation der Hepatitis-D-Antigene (HDAg) zum endoplasmatischen Retikulum (ER). (6) Die neu entstandenen Antigene gelangen zurück in den Nukleus und bilden mit der genomischen RNS neue Ribonukleoproteine. (7-8) Die Ribonukleoproteine gelangen zurück in das Zytoplasma und verbinden sich mit dem HBsAg. (9) Abschließend verlässt das neu entstandene Virion den Hepatozyten.

S: small; M: middle; L: large

Kontraindikationen vorliegen – eine Leberbiopsie erfolgen. Dies ist bisher die einzige Möglichkeit, die entzündliche Aktivität und den Fibrosegrad zuverlässig zu bestimmen. Die transiente Elastographie ist für eine HDV-Infektion bisher nicht validiert. Sie sollte daher nur zur engmaschigen Verlaufskontrolle der Fibrose eingesetzt werden und ersetzt nicht eine initiale Leberbiopsie. Beim Vorliegen einer Le-

berzirrhose ist eine Gastroskopie zur Beurteilung des Varizenstatus unabdingbar. Eine Verlaufsgastroskopie sollte in Abhängigkeit vom Initialbefund erfolgen. Darüber hinaus sollte ein halbjährliches HCC(hepatozelluläres Karzinom)-Screening erfolgen. Bei Verschlechterung der Gesamtsituation sollte eine frühzeitige Anbindung an ein Transplantationszentrum erfolgen.

Klinischer Verlauf einer Simultaninfektion mit dem Hepatitis-B- und -D-Virus

Die gleichzeitige Infektion mit dem Hepatitis-B- und dem Hepatitis-D-Virus führt häufig zu einer akuten Hepatitis. Allerdings wird diese Form der Infektion im klinischen Alltag äußerst selten beobachtet. Die Simultaninfektion heilt bei den meisten Patienten spontan aus. Lediglich bei etwa 5 % der Patienten ist nach einer akuten Hepatitis ein chronischer Verlauf zu beobachten. Das Risiko, einen chronischen Verlauf zu entwickeln, steigt bei allen Patienten, die einen eingeschränkten Immunstatus haben. Außerdem sind fulminante Verläufe, die in einem akuten Leberversagen enden können, bei Patienten mit einer Simultaninfektion deutlich häufiger als bei anderen Virushepatitiden [27–29].

Nach einer Inkubationszeit von etwa drei bis sieben Wochen zeigen sich die ersten klinischen Symptome einer akuten Hepatitis. Zunächst präsentieren die Patienten in der sogenannten präikterischen Phase unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Diese Phase hält etwa drei bis sieben Tage an. Laborchemisch lässt sich ein Anstieg der Transaminasen nachweisen. An die präikterische Phase schließt sich die ikterische Phase an. Die Patienten können einen ausgeprägten Ikterus mit entfärbten Stühlen und dunklem Urin haben. Laborchemisch zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Bilirubin-Serumkonzentration. In den meisten Fällen ist die akute Infektion selbstlimitierend und es kommt im Verlauf zu einem Abklingen der klinischen Symptome sowie zu einer Normalisierung der laborchemischen Veränderungen. Lediglich die Müdigkeit kann deutlich länger anhalten.

Jeder Patient, der erstmalig HBsAg-positiv getestet wurde, sollte auch auf eine mögliche HDV-Koinfektion untersucht werden. Dies gilt auch bei akuten Hepatitiden, denn hier kann es sich immer auch um eine HBV/HDV-Simultaninfektion handeln. Sollten die Patienten einen fulminanten Verlauf ihrer akuten Hepatitis zeigen, ist eine rechtzeitige Kontaktaufnahme mit einem entsprechenden Transplantationszentrum indiziert.

Klinischer Verlauf einer Hepatitis-D-Superinfektion bei HBsAg-Trägern

Patienten, die sich bei bestehender HBV-Infektion zusätzlich mit HDV infizieren, haben im Vergleich zu HBV-Monoinfizierten eine deutlich schlechtere Prognose. Die Superinfektion ist häufig mit dem Bild einer akuten Hepatitis (siehe Abschnitt zum Verlauf einer Simultaninfektion) assoziiert, die allerdings im Gegensatz zu einer Simultaninfektion in den meisten Fällen in eine chronische Hepatitis D übergeht. In der akuten Phase kann häufig eine Suppression der HBV-

Replikation beobachtet werden, später kommt es dann zu einem Wiederanstieg der Hepatitis-B-Viruslast. Im Verlauf einer chronischen Hepatitis D zeigen sich unterschiedliche Muster, bei denen entweder HBV oder HDV das dominante Virus ist. In einigen Fällen dominiert keines der beiden Viren [30].

Eine Monoinfektion mit den bekannten Hepatitis-assoziierten Viren verläuft im Vergleich zu einer chronischen Hepatitis D häufig deutlich milder. Bei den 80 % der Superinfektionen, die einen chronischen Verlauf nehmen, wird die Prognose des einzelnen Patienten durch die Komplikationen einer chronischen Hepatitis bestimmt. Die häufigste Komplikation ist die Entwicklung einer Leberzirrhose innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Infektion. Im Einzelfall kann dies auch deutlich schneller verlaufen. Insbesondere Patienten mit zusätzlichen Leberschäden können rascher eine Leberzirrhose entwickeln [31]. Die Superinfektion führt – unabhängig vom Zeitpunkt zu dem sie erfolgt – zu einer Verschlechterung der chronischen Hepatitis B. Dies gilt auch für Patienten, die zum Zeitpunkt einer Superinfektion bereits eine Leberzirrhose ausgebildet haben. Diese Patienten entwickeln im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose aufgrund einer HBV-Monoinfektion deutlich häufiger hepatische Dekompensationen und klinische Endpunkte wie Lebertransplantation und leberassoziierten Tod [32].

Auch die Rate an fulminanten Verläufen ist bei den Hepatitis-D-Patienten zehnmal höher als bei allen anderen Virushepatitiden [33]. Allerdings haben Patienten mit einer Superinfektion ein geringeres Risiko, eine fulminante Hepatitis zu entwickeln, als Patienten mit einer Simultaninfektion. Im Vergleich zu monoinfizierten Hepatitis-B-Patienten gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Rate an hepatozellulären Karzinomen.

Zusammengefasst lässt sich eine Hepatitis-D-Superinfektion in drei Phasen unterteilen:

- In der frühen, aktiven Phase kommt es zu einer hohen HDV-Replikation und einer gleichzeitigen HBV-Suppression
- Es folgt eine moderate Phase, in der die HDV-Replikation abnimmt und die HBV-Replikation reaktiviert wird
- In der dritten und letzten Phase stehen die Komplikationen einer chronischen Hepatitis im Vordergrund

Prophylaxe

Da das Hepatitis-D-Virus für eine erfolgreiche Infektion der Hepatozyten auf das Hüllprotein des Hepatitis-B-Virus (HBsAg) angewiesen ist, ist eine sichere Immunisierung gegen eine HBV-Infektion auch ein sicherer Schutz gegen eine HDV-Koinfektion. Personen ohne oder mit möglicherweise unzureichender Immunisierung sollten unbedingt Kondome verwenden. Hepatitis-D-Infizierte müssen darüber aufgeklärt werden, dass die Erkrankung sexuell übertragbar und ein entsprechender Schutz unbedingt erforderlich ist, um eine Infektion anderer zu verhindern. In einer stabilen Partnerschaft, in der der gesunde Partner nachweislich einen ausreichenden Anti-HBs-Titer hat, kann auf Kondome verzichtet werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Mehrfachbenutzung von Spritzen unter Drogenabhängigen. Bei den deutschen

mit HDV infizierten Patienten ist dies die Hauptansteckungsquelle.

Generell ist eine Übertragung durch direkten Blut-Blut-Kontakt möglich und sollte daher vermieden werden. Inwiefern eine Übertragung über die Muttermilch möglich ist, ist nicht sicher geklärt [24].

Therapie

Die Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion gestaltet sich außerordentlich schwierig. Aufgrund der Einfachheit des Virus und des Fehlens viruseigener Enzyme ergeben sich deutlich weniger Ansatzpunkte für eine erfolgreiche Therapie als bei einer HBV-Monoinfektion oder auch einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus. Ein möglicher Therapiealgorithmus ist in **Abbildung 3** dargestellt.

Als bisher einzige wirksame Therapieoption hat sich *Interferon* erwiesen [3, 4, 34, 35]. Die Ergebnisse der kürzlich im New England Journal of Medicine publizierten Studie HIDIT1 (Hep-net-international delta hepatitis intervention trial) zeigten, dass bei Therapieende nach 48 Wochen 23% der mit pegyliertem Interferon alfa-2a plus Adefovir, 24% der mit pegyliertem Interferon alfa-2a plus Placebo und keiner der mit Adefovir allein behandelten Patienten HDV-RNS-negativ war. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen (HDV-RNS-negativ 24 Wochen nach Therapieende)

erreichten jedoch 26 bzw. 31% der Patienten der Peginterferon-Gruppen.

In einer früheren Studie konnte mit konventionellem Interferon alfa-2a (9 Mio. I. E.) über 48 Wochen zunächst eine gute Ansprechrate mit 71% HDV-RNS-Negativität am Ende der Studie erreicht werden. Im Verlauf kam es allerdings bei allen Patienten zu einem Rückfall (HDV-RNS-positiv) [3]. In einer weiteren Studie zum Langzeitverlauf der Patienten zeigte sich, dass die Patienten, die eine Hochdosis-Interferon-Therapie erhalten hatten, ein besseres Langzeitüberleben hatten als Patienten, die niedrig dosiertes oder kein Interferon erhalten hatten [36]. Alle drei Studien konnten eindeutig den Nutzen von Interferon in der Therapie der chronischen Hepatitis D zeigen. Allerdings stellt sich die Frage, ob eine Therapie über 48 Wochen ausreichend ist. Dass es in der frühen Studie von Farci et al. bei allen Patienten zu einem Rückfall kam [3], ist sicher auch durch die fehlende Sensitivität der damaligen Assays und die dadurch initial sehr hohe Ansprechrate bedingt. In der Studie HIDIT1 kam es noch nach dem Absetzen der Therapie bei einigen Patienten zu einem Verlust der HDV-RNS [4]. Ob dieser Verlust anhaltend ist, muss noch geklärt werden. Es stellt sich aber die Frage, ob gerade die Patienten mit einem langsamen Ansprechen auf Interferon von einer verlängerten Therapiedauer profitieren würden. Um diese Frage zu klären, gibt es die Folgestudie HIDIT2 (NCT00932971), in der

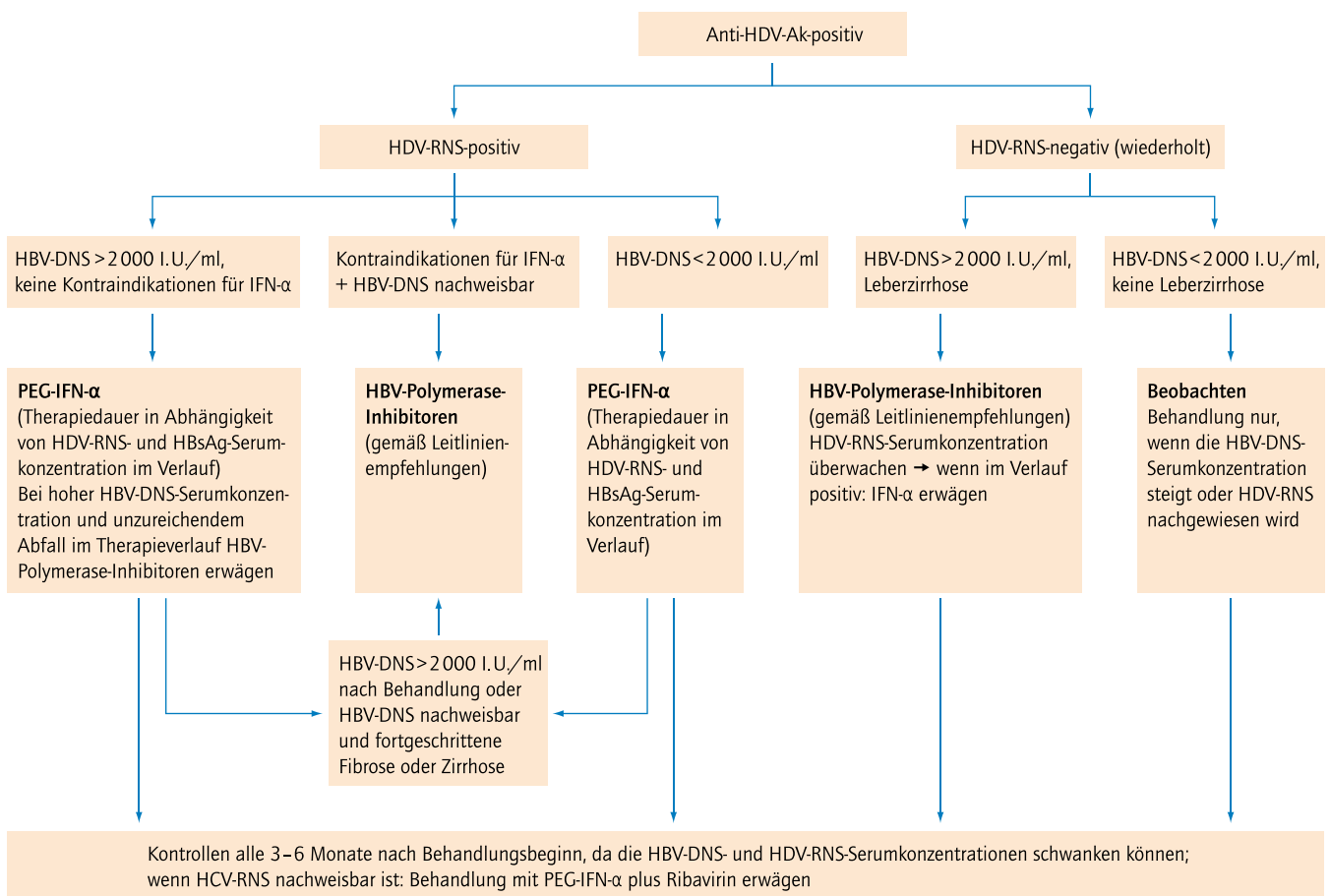


Abb. 3. Therapiealgorithmus der Hepatitis-D-Virusinfektion

Bei der Behandlung eines Patienten mit einer chronischen Hepatitis D sind immer auch der Verlauf der Hepatitis-B-Virusinfektion und die klinische Gesamtsituation des Patienten zu berücksichtigen. HDV: Hepatitis-D-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; PEG: pegyliert; IFN: Interferon

die Patienten über 96 Wochen pegyliertes Interferon alfa-2a mit Placebo oder Tenofovir erhalten. Es handelt sich dabei um eine internationale Studie mit Zentren in Deutschland, Rumänien und Griechenland mit insgesamt 70 Patienten. In der Vergangenheit gab es bereits Studien zur Anwendung von Nukleosid- und Nukleotidanaloga bei Patienten mit chronischer Hepatitis D. Leider konnte in keiner dieser Studien ein (zusätzlicher) Nutzen in der Behandlung gezeigt werden (Tab. 1). Interferon ist damit derzeit der einzige wirksame Arzneistoff zur Behandlung der chronischen Hepatitis D. Eine Interferon-basierte Therapie ist allerdings sehr teuer und führt nur bei einem geringen Teil der Patienten zu einer Heilung. Allerdings haben fast alle Patienten Nebenwirkungen, die zum Teil sehr ausgeprägt sind. Insbesondere psychische Symptome erschweren die Therapie und ein großer Teil der Patienten muss die Therapie aufgrund der unerwünschten Wirkungen abbrechen. Vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose kommt eine Interferon-Therapie häufig gar nicht mehr infrage, da sie bereits Zeichen der hepatischen Dekompensation zeigen bzw. eine Thrombopenie aufweisen, so dass eine Interferon-Therapie kontraindiziert ist. Für diese Patienten bleibt dann nur eine Lebertransplantation. Arzneistoffe wie Famciclovir, Lamivudin, Ribavirin oder auch Adefovir und Entecavir wurden in Studien ohne Erfolg getestet [37–43] (Tab. 1). Ein großes Problem auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis D ist die im Vergleich zur chronischen Hepatitis B geringe Zahl an randomisierten, doppelblinden, prospektiven Studien. Des Weiteren ist die Zahl der Patienten in den jeweiligen Studien deutlich geringer, als man es von der Hepatitis B gewohnt ist. Dies erschwert allgemeine Aussagen und verhindert möglicherweise, Unterschiede zu sehen, weil diese aufgrund der geringen Fallzahl nicht das Signifikanzniveau erreichen.

In der jüngeren Vergangenheit haben sich zwei vielversprechende neue Therapieansätze herauskristallisiert. Zum einen ist es gelungen, einen HBV-Entry-Inhibitor zu generieren, der bereits erfolgreich in Tiermodellen und nun auch in den ersten Studien mit Menschen getestet wird [44]. Da sich das Hepatitis-D- und -B-Virus das gleiche Hüllprotein und damit auch den gleichen Entry-Mechanismus teilen, kann dies zukünftig eine wichtige Therapieoption der chronischen Hepatitis D werden. Der zweite vielversprechende Ansatz sind Prenylierungsinhibitoren. Diese verhindern die Anheftung von Fetten an das Hepatitis-D-Antigen. Die Prenylierung ist ein wichtiger posttranslati onaler Prozess, der für einen korrekten Zusammenbau des HDV-Partikels unabdingbar ist. In Zellkulturen und Tiermodellen konnten die ersten praktischen Erfahrungen gesammelt werden, so dass die ersten klinischen Tests bei Menschen beginnen können. Die Ergebnisse hierzu stehen allerdings noch aus [45–47].

Lebertransplantation bei Patienten mit Hepatitis-D-Virusinfektion

Bisher gilt Interferon als einzige wirksame Therapieoption bei der chronischen Hepatitis D. Aufgrund der Nebenwirkungen und der Tatsache, dass bei vielen Patienten mit Leberzirrhose eine derartige Therapie kontraindiziert ist, stellt die Lebertransplantation für viele Betroffene die letzte Therapieoption dar. Das Langzeitüberleben nach Transplantation ist aufgrund der Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) hervorragend. Anders als bei der Hepatitis C kommt es zu keiner Reinfektion des Transplantats. Die Lebertransplantation ist somit eine wirkliche Therapieoption und bietet die Möglichkeit zur Heilung der Hepatitis D.

Tab. 1. Studien zur Behandlung der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion

Studie	Jahr	Patienten [n]	Therapie	Dauer	Ergebnisse
Yurdaydin et al. [38]	2002	15	Famciclovir	6 Monate	Kein Effekt auf HDV-RNS
Niro et al. [37]	2005	31	Lamivudin (n=20) vs. keine Therapie (n=11)	2 Jahre	Kein Effekt auf HDV-RNS
Yurdaydin et al. [39]	2008	39	Lamivudin (n=17) vs. Lamivudin und IFN- α -2a (n=14) vs. IFN- α -2a (n=8)	1 Jahr	41 % SVR; kein zusätzlicher Effekt von Lamivudin
Gunsar et al. [40]	2005	31	IFN- α -2a und Ribavirin (n=21) vs. IFN- α -2a (n=10)	2 Jahre	23 % SVR; kein zusätzlicher Effekt durch Ribavirin
Rosina et al. [34]	1991	61	IFN- α -2b (n=31) vs. keine Therapie (n=30)	2 Jahre	45 % SVR
Farci et al. [3]	1994	42	IFN- α -2a 9 Mio. I. E. 3 $\times$ /Woche (n=14) vs. IFN- α -2a 3 Mio. I. E. 3 $\times$ /Woche (n=14) vs. keine Therapie (n=14)	1 Jahr	71 % negativ nach Hochdosistherapie; Relapse bei allen Patienten; verbessertes Langzeitüberleben in der Hochdosisgruppe
Castelnau et al. [35]	2006	14	PEG-IFN- α -2a	1 Jahr	43 % SVR
Niro et al. [41]	2006	38	PEG-IFN- α -2b (n=16) vs. PEG-IFN- α -2b und Ribavirin (n=22)	Erst 48 Wochen PEG-IFN oder Kombination, dann 24 Wochen PEG-IFN	21 % SVR; kein zusätzlicher Effekt durch Ribavirin
Erhardt et al. [42]	2006	12	PEG-IFN- α -2b	48 Wochen	17 % SVR
Wedemeyer et al. [4]	2007	90	PEG-IFN- α -2a (n=29) vs. PEG-IFN- α -2a und Adefovir (n=30) vs. Adefovir (n=31)	48 Wochen	23 % SVR; Kombinationstherapie führte zu einem stärkeren Abfall von HBsAg

IFN: Interferon; PEG: pegyliert; HDV: Hepatitis-D-Virus; SVR: sustained virological response

Fazit

Insgesamt scheint sich die Therapie mehr als 30 Jahre nach Entdeckung des Hepatitis-D-Virus langsam entscheidend zu verbessern. Allerdings ist es noch ein weiter Weg, bis wir zufriedenstellende Therapien zur Verfügung haben werden. Weitere klinische Studien sind daher absolut notwendig, um das Virus besser zu verstehen und unseren Patienten so wirkliche Therapiealternativen anbieten zu können. Wir sollten daher unsere Mittel gut organisieren, um klinische Studien mit ausreichenden Patientenzahlen realisieren zu können.

Interessenkonflikterklärung

Bezüglich des Artikels bestehen von Seiten der Autoren keine Interessenkonflikte.

Chronic hepatitis delta: natural course and therapy

Chronic hepatitis D virus (HDV) infection is known as the most severe form of viral hepatitis. It is estimated that worldwide about 15 to 20 million people are coinfecting with the hepatitis D virus. The virus was discovered by Mario Rizzetto and colleagues in the late 1970s. They isolated an unknown antigen in hepatocytes of patients with severe course of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. The new antigen is known as the delta antigen. In the following years the delta antigen was identified as part of a new so far unknown virus, the hepatitis D virus. The antigen was not found by chance in hepatocytes of patients with severe course of chronic HBV infection as it is known that HDV causes the most severe form of viral induced chronic hepatitis. The virus consists of only 1.7 kb and is the smallest human pathogen so far known.

HDV is an incomplete virus and therefore needs the surface antigen of HBV (HBsAg) for transmission. Therefore, patients infected with HDV are always coinfecting with HBV. There are two different ways of infection. First of all patients can be infected simultaneously by both viruses and secondly patients chronically infected with HBV can be infected with HDV later on. It is important to differentiate between both forms of infection due to different clinical courses. Simultaneously infected patients show more often an acute hepatitis with spontaneous clearance but higher rate of fulminant courses whereas superinfected patients almost always develop chronic hepatitis. The best way to prevent an infection with HDV is vaccination against HBV as HDV is dependent on HBsAg. So far the only way to treat patients with chronic hepatitis delta infection is interferon (conventional or pegylated). However, even with interferon only 25 to 30% can be cured of HDV infection.

Key words: Hepatitis D, HDV, hepatitis B, HBV, HDV therapy

Literatur

- Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
- Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, et al. Delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:6124-8.
- Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.
- Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289-98.
- Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S212-9.
- Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004;78:2537-44.
- Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine* 1990;8(Suppl):S10-4; discussion S21-3.
- Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, et al. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology* 2007;46:1312-3.
- Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007;45:1331-2; author reply 1332-3.
- Erhardt A, Knuth R, Sagir A, Kirschberg O, et al. Socioepidemiological data on hepatitis delta in a German university clinic – increase in patients from Eastern Europe and the former Soviet Union. *Z Gastroenterol* 2003;41:523-6.
- Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-7.
- Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat* 2009;16:883-94.
- Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80:277-82.
- Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology* 2006;344:71-6.
- Weiner AJ, Choo QL, Wang KS, Govindarajan S, et al. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 and p27 delta. *J Virol* 1988;62:594-9.
- Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Intervirology* 1999;42:173-8.
- Makuwa M, Caron M, Souquiere S, Malonga-Moulet G, et al. Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon: molecular evidence that hepatitis delta virus clade 8 originates from and is endemic in central Africa. *J Clin Microbiol* 2008;46:754-6.
- Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, et al. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype I. *Virology* 1997;234:160-7.
- Imazeki F, Omata M, Ohto M. Heterogeneity and evolution rates of delta virus RNA sequences. *J Virol* 1990;64:5594-9.
- Wu JC, Chiang TY, Sheen IJ. Characterization and phylogenetic analysis of a novel hepatitis D virus strain discovered by restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gen Virol* 1998;79(Pt 5):1105-13.
- Ivaniushina V, Radjef N, Alexeeva M, Gault E, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J Gen Virol* 2001;82:2709-18.
- Parana R, Kay A, Molinet F, Viana S, et al. HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: A preliminary report. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:475-9.
- Niro GA, Casey JL, Gravinese E, Garrubba M, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999;30:564-9.
- Wedemeyer H. Delta Hepatitis. In: Tillman HL (editor). *Handbuch der Hepatitis B – Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Bremen: Uni-Med, 2007:96-103.
- Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130:1625-35.
- Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:221-4.
- Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, Strebkova EA, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000;38:3311-6.
- Manock SR, Kelley PM, Hyams KC, Douce R, et al. An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:209-13.
- Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658-64.
- Purcell G. Hepatitis delta virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:2819-29.
- Liaw YF, Chen TJ, Chu CM, Lin HH. Acute hepatitis delta virus superinfection in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990;10:41-5.
- Lai. Hepatitis delta virus. In: Webster RG, Granoff A (eds.). *Encyclopedia of Virology*. London: Academic Press Ltd., 1994:574-80.
- Rosina F, Saracco G, Lattore V, Quartarone V, et al. Alpha 2 recombinant interferon in the treatment of chronic hepatitis delta virus (HDV) hepatitis. *Prog Clin Biol Res* 1987;234:299-303.
- Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-35.
- Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-9.
- Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:227-32.
- Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:266-71.

39. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Senturk H, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs. lamivudine + interferon vs. interferon. *J Viral Hepat* 2008;15:314–21.
40. Günsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005;10:721–6.
41. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713–20.
42. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Int* 2006;26:805–10.
43. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749–56.
44. Schieck A, Muller T, Schulze A, Haberkorn U, et al. Solid-phase synthesis of the lipopeptide Myr-HBVpreS/2-78, a hepatitis B virus entry inhibitor. *Molecules* 2010;15:4773–83.
45. Glenn JS, Watson JA, Havel CM, White JM. Identification of a prenylation site in delta virus large antigen. *Science* 1992;256:1331–3.
46. Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, Lee SY, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003;112:407–14.
47. Bordier BB, Marion PL, Ohashi K, Kay MA, et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol* 2002;76:10465–72.

— Bücherforum —

Arzneiverordnungs-Report 2011 Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare

Von Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath. Springer-Verlag, Heidelberg 2011.
1 135 Seiten, 81 Abbildungen. Broschiert.
49,95 Euro.

Alle Jahre wieder! Die Rede ist von dem Arzneiverordnungsreport, der alljährlich die Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) detailliert analysiert und interpretiert. Danach sind die Arzneimittelausgaben 2010 ohne Impfstoffkosten erneut leicht gestiegen, und zwar um 330 Mio. Euro (+1,0%) auf insgesamt 32,03 Mrd. Euro. Damit ist der Anstieg der Arzneimittelausgaben allerdings deutlich geringer als im Vorjahr (+4,8%) und liegt auch unter dem Anstieg der Gesamtausgaben der GKV (+2,9% auf 180,74 Mrd. Euro). Im Vergleich dazu stiegen die Ausgaben für ambulante ärztliche Leistungen um 2,1% auf 33,04 Mrd. Euro, die Krankenhauskosten auf insgesamt 58,82 Mrd. Euro (+4,5%) und die Ausgaben für zahnärztliche Behandlungen auf 11,87 Mrd. Euro (+2,2%). Diese Zahlen zeigen, dass der Anteil der Arzneimittel an den gesamten

Leistungsausgaben der GKV erstmals seit vielen Jahren wieder rückläufig ist (von 19% im Jahr 2009 auf 17,7% im Jahr 2010).

Noch wichtiger als die genauen Zahlen sind die Schlussfolgerungen, die die Autoren daraus ziehen. Ihrer Meinung nach bestehen weiterhin hohe Einsparmöglichkeiten bei Generika, Analogpräparaten und umstrittenen Arzneimitteln. Auf der Basis nationaler Preisvergleiche errechnen sie Wirtschaftlichkeitspotenziale von 4,7 Mrd. Euro. Noch mehr könnte eingespart werden, wenn die hohen deutschen Arzneimittelpreise auf das Niveau europäischer Nachbarländer gesenkt würden. Bei einem exemplarischen Preisvergleich mit britischen Arzneimitteln werden Einsparmöglichkeiten von insgesamt 12,1 Mrd. Euro berechnet.

Neben dieser Datenfülle werden in dem Buch aber auch die Kosten neuer Arzneimittel berechnet und ihr therapeutischer Nutzen bewertet. Darüber hinaus werden den verordnenden Ärzten konkrete Verordnungsempfehlungen gegeben. Erstmals werden auch Arzneimittel für seltene Krankheiten analysiert.

Mit Recht gilt der „Arzneiverordnungs-Report“ als Standardwerk,



welches hohe Anerkennung in wichtigen Gremien und Verbänden, die sich mit Fragen der Gesundheitsökonomie und Gesundheitspolitik in Deutschland beschäftigen, genießt. Auch gibt es eine vergleichbare wissenschaftliche Bewertung von Arzneimittelverordnungen in Europa derzeit nicht. Die Hoffnung, dass der Report aber auch von verordnenden Ärzten als wichtige Entscheidungshilfe beim einzelnen Patienten genutzt werden kann, um die Verordnung nach therapeutischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu optimieren, wird man schon angesichts der „Dicke des Buches“ nicht unbedingt teilen können.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Chronische Hepatitis-D-Virusinfektion

Fragen zum Thema

1. Merkmale der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion – welche Aussage ist falsch?

- A Die Prävalenz ist in Nordeuropa vergleichsweise hoch
- B In Mitteleuropa sind v. a. Menschen mit i.v.-Drogenkonsum bzw. Migranten aus Endemiegebieten betroffen
- C Die chronische Hepatitis-D-Virusinfektion gilt als die am schwersten verlaufende Virushepatitis
- D Trotz der Einführung von Impfprogrammen ist die Infektionskrankheit nicht verschwunden

2. Welche Aussage zum Hepatitis-D-Virus stimmt nicht?

- A Das Hepatitis-D-Virus ist das kleinste bekannte human-pathogene Virus
- B Das Virus besteht aus einer doppelsträngigen RNS
- C Das Hepatitis-D-Antigen existiert in einer großen und in einer kleinen Form (214 bzw. 195 Aminosäuren)
- D Bisher wurden acht HDV-Genotypen identifiziert

3. Welches Vorgehen gehört nicht zum diagnostischen Routine-Laborprogramm?

- A Gleichzeitige Aufarbeitung von Hepatitis-B- und -D-Viren
- B Untersuchung auf HIV- und Hepatitis-C-Virusinfektion
- C Bestimmung der HDV-RNS
- D Bestimmung des HDV-Genotyps

4. Was ist in der klinischen Diagnostik der Hepatitis D nicht zielführend?

- A Sonographie zur morphologischen Beurteilung der Leber
- B Die transiente Elastographie als Ersatz für die initiale Leberbiopsie
- C Bei Vorliegen einer Leberzirrhose Gastroskopie zur Beurteilung des Varizenstatus
- D Bei Verschlechterung der Gesamtsituation frühzeitige Anbindung an ein Transplantationszentrum

5. Welche Aussage zum klinischen Verlauf einer HBV-HDV-Simultaninfektion stimmt?

- A Eine Simultaninfektion ist relativ häufig zu beobachten
- B Die meisten Simultaninfektionen chronifizieren
- C Fulminante Verläufe sind bei einer Simultaninfektion häufiger als bei anderen Virushepatitiden
- D Eine ikterische Phase gibt es bei Simultaninfektionen nicht

6. HDV-Superinfektion bei HBsAg-Trägern – welche Aussage trifft nicht zu?

- A Eine Superinfektion ist häufig mit einer akuten Hepatitis assoziiert, die oft in eine chronische Hepatitis D übergeht
- B Eine zusätzliche HDV-Infektion bei bestehender HBV-Infektion erhöht das Leberzirrhose-Risiko
- C Die häufigste Komplikation ist ein sich rasch entwickelndes hepatozelluläres Karzinom
- D Die Superinfektion führt in der Regel zu einer Verschlechterung der Hepatitis B

7. Welche Feststellung zur Prophylaxe ist falsch?

- A Eine Immunisierung gegen eine HBV-Infektion schützt auch vor einer HDV-Koinfektion
- B Hepatitis-D-Infizierte müssen darüber aufgeklärt werden, dass die Erkrankung sexuell übertragbar ist
- C Eine Übertragung durch Blut-Blut-Kontakt ist möglich
- D Eine Übertragung mit der Muttermilch ist ausgeschlossen

8. Welche Feststellung zur medikamentösen HDV-Therapie ist richtig?

- A Im Vergleich zur Therapie der chronischen Hepatitis B gibt es zur chronischen Hepatitis D nur wenige randomisierte Doppelblindstudien
- B Neben Interferon haben sich vor allem Nukleosid- und Nukleotidanaloga als wirksam erwiesen
- C Prenylierungsinhibitoren waren in Studien bei HBV- und bei HDV-infizierten Patienten gut wirksam
- D Tierversuche mit einem HBV-Entry-Inhibitor verliefen enttäuschend

9. Welche Aussage zur HDV-Behandlung mit Interferon ist falsch?

- A Die Wirksamkeit von Interferon bei chronischer Hepatitis D konnte in mehreren Studien bestätigt werden
- B Unter niedrigen Interferon-Dosen wurde ein besserer Langzeitverlauf erzielt als unter einer Hochdosis-Interferontherapie
- C Bei einer Behandlung mit pegyliertem Interferon kann es auch nach Therapieende noch zu einem Verlust der HDV-RNS kommen
- D Möglicherweise profitieren Patienten mit einem lang-samen Ansprechen auf Interferon von einer mehr als 48 Wochen dauernden Behandlung

10. Lebertransplantation bei HDV-Infektion – welche Aussage trifft zu?

- A Eine Leberzirrhose ist eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation
- B Bei fortgeschrittener Erkrankung ist die Lebertransplantation keine Therapieoption mehr
- C Bei Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) ist das Langzeitüberleben nach Transplantation sehr gut
- D Reinfektionen des Transplantats sind häufig

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 10/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Chronische Hepatitis-D-Virusinfektion

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 2010/319; 1.1.2011–15.1.2012) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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.

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. Dezember 2011 bis
15. Januar 2012)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Januar 2012** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren

Gemeinsamkeiten, Unterschiede und aktuelle Überlegungen

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sind zu einem unverzichtbaren Bestandteil der Supportivtherapie in der klinischen Onkologie geworden. Anhand von neuen Erkenntnissen aus klinischen Studien wurden die nationalen und internationalen Leitlinien kontinuierlich überarbeitet. Neben klinisch relevanten Indikationen für die Gabe von G-CSF wurden auch die jeweils neuesten Erkenntnisse zur optimalen Dosierung und Therapiedauer zu allgemein gültigen Empfehlungen zusammengetragen. Dadurch wurde die Anwendung von Wachstumsfaktoren auch hinsichtlich pharmakoökonomischer Gesichtspunkte optimiert. Allerdings zeigen Erhebungen, dass selbst heute noch beachtliche Abweichungen zwischen leitliniengerechten Empfehlungen und der täglichen Anwendungspraxis existieren können.

Während Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren (GM-CSF) eine immer geringere Rolle gegenüber G-CSF-Präparaten spielen, gewinnt Pegfilgrastim zunehmend an Bedeutung. Ob sein Einsatz möglicherweise dadurch noch optimiert werden kann, dass seine Applikation nicht an Tag 2 sondern an Tag 4 nach Chemotherapie (Tag 1) erfolgt, bedarf noch weitergehender Untersuchungen.

Arzneimitteltherapie 2011;29:377–86.

Täglich bildet der menschliche Körper aus einer vergleichsweise geringen Anzahl an hämatopoetischen Stammzellen etwa 120 Milliarden Granulozyten. Mengenmäßig stellen die Neutrophilen den größten Anteil unter den Granulozyten und etwa 50 bis 75% aller zirkulierenden Leukozyten dar. Allerdings ist ihre Lebensdauer relativ kurz: Im Blut überdauern sie nur etwa acht Stunden, gefolgt von einem Übergang von 1 bis 3 Tagen im peripheren Gewebe. Zu den wichtigsten Zytokinen, die im Rahmen der Granulopoese eine Rolle spielen, gehören Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) [1–8] (Abb. 1). Unter dem breiten Spektrum dosisabhängig auftretender Chemotherapie(CTX)-induzierter Nebenwirkungen kommt der Myelosuppression eine ganz besondere Bedeutung zu. Die damit assoziierte Infektanfälligkeit der Patienten kann bei entsprechend niedriger Neutrophilenzahl zu lebensbedrohlichen Situationen führen. So kann die Neutropenie – insbesondere nach intensivierten Chemotherapien – so stark ausgeprägt sein, dass febrile Episoden auftreten. Die febrile Neutropenie ist definiert als Anstieg der axillären Körpertemperatur auf $\geq 38,5^\circ\text{C}$ über mindestens eine Stunde und weniger als 500 neutrophile Granulozyten pro μl Blut. Werden in den Folgezyklen empirische Dosismodifikationen durchgeführt, so kann aufgrund reduzierter Dosisdichten der Therapieerfolg abgeschwächt sein. Inzwischen ist durch eine Vielzahl von Studien belegt, dass durch die G-CSF- oder GM-CSF-vermittelte Abschwächung

der Dauer und Schwere einer Chemotherapie-assoziierten Neutropenie gleichzeitig das Risiko für febrile Episoden und Infektionen gesenkt werden kann.

Darüber hinaus vergrößern diese rekombinanten Zytokine die Ausbeute beim Sammeln hämatopoetischer Stammzellen im peripheren Blut für eine spätere allogene oder autologe Stammzelltransplantation [1–3].

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Kolonie-stimulierende Faktoren wirken auf hämatopoetische Vorläuferzellen, indem sie an spezifische Oberflächenrezeptoren binden und dadurch die Proliferation, die Differenzierung sowie bestimmte funktionelle Aktivitäten der Zielzellen stimulieren (Abb. 1).

Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das von Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet wird und als linienspezifischer Faktor unter anderem die Neubildung neutrophiler Granulozyten im Knochenmark anregt. Dabei steigert er nicht nur die Proliferation von Vorläuferzellen sowie deren Freisetzung aus dem Knochenmark in das periphere Blut, sondern er unterstützt auch deren Differenzierung in ausgereifte neutrophile Granulozyten.

Dr. Hans-Peter Lipp, Universitätsapotheke, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

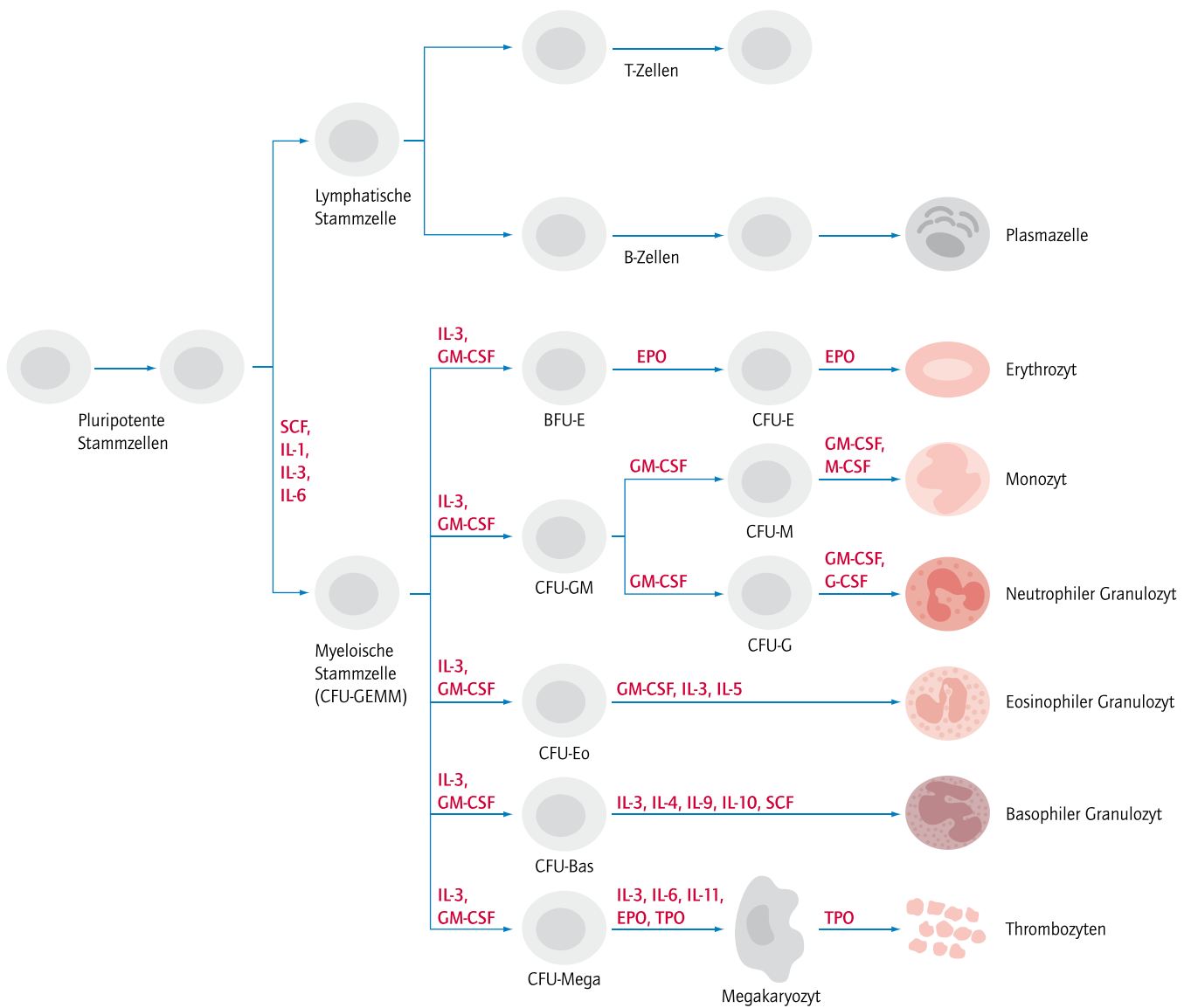


Abb. 1. Zytokin-basierte Regulation der Hämatopoese. Pluripotente Stammzellen im Knochenmark differenzieren in verschiedene Linien reifer hämatopoetischer Zellen aus (mod. nach [1]). SCF: Stammzellfaktor; IL: Interleukin; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; EPO: Erythropoetin; TPO: Thrombopoetin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Biosimilars von Filgrastim

Läuft der Patentschutz eines rekombinant hergestellten Proteins aus, so kann in Europa über die europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassung eines Handelspräparats durch einen Zweitanbieter vorbereitet werden. Da allerdings im Rahmen des komplexen Herstellungsverfahrens nicht von identischen Endprodukten ausgegangen werden kann, wurde frühzeitig der Begriff „Biosimilar“ eingeführt. In diesem Zusammenhang kann im Gegensatz zu einem Erstzulassungsverfahren ein geringeres Spektrum an Phase-I- und -III-Studienergebnissen ausreichend sein, da Extrapolationen auf andere Anwendungsgebiete möglich sind. Folglich kann eine Indikation in der Gebrauchsinformation eines Biosimilars aufgeführt sein (z. B. Mobilisierung von Stammzellen ins periphere Blut), ohne dass hierfür Phase-III-Studienergebnisse vorgelegt werden mussten.

Bis heute sind nicht alle Zweifel an der langfristigen Sicherheit von Biosimilars ausgeräumt. Viele erinnern sich dabei an die Konsequenzen einer alleinigen Formulierungsänderung bei Epoetin alfa vor etwa zehn Jahren und die darauf folgende Beobachtung der PRCA (Pure red cell aplasia) als Folgekomplikation. Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass es sich zum einen bei Filgrastim – im Gegensatz zu Epoetin – um ein nichtglykosyliertes und damit weniger komplexes Protein handelt und zum anderen die Zulassungsbedingungen über die EMA streng geregelt sind. Die damit verbundenen Auflagen sehen unter anderem auch ein engmaschiges Follow-up zu möglichen immunologischen Reaktionen über mehrere Monate nach Zulassung vor [15]. Bisher existiert für kein Filgrastim-Biosimilar ein ernstzunehmender Hinweis auf eine mögliche Autoantikörperbildung während mehrtägiger Gaben. Phase-III-Vergleichsstudien mit dem Originalpräparat ließen darüber hinaus keine Hinweise für eine abweichende Wirksamkeit oder Verträglichkeit erkennen [16]. Allerdings empfiehlt die EMA, Präparate innerhalb einer Verordnungskette, beispielsweise zwischen Zyklus 1 und 6, nicht auszutauschen, da in einem solchen Fall im Rahmen eines möglichen Pharmakovigilanz-Berichts die direkte kausale Zuordnung einer subchronischen Toxizität zu einem bestimmten Präparat nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund sollte durchgehend über die Therapiezyklen hinweg dasselbe Handelspräparat verwendet werden [17]. Auch die aktuelle Aut-idem-Regelung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Stand Oktober 2011) sieht keinen Wechsel vor [18].

An Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Zytokinen, die nachweislich zu einer Reduktion der Dauer und Schwere einer Chemotherapie-assoziierten Neutropenie führen, sind in Deutschland derzeit die Präparate Granocyte® (Lenograstim), Neupogen® (Filgrastim) und Neulasta® (Pegfilgrastim) im Handel. Von Filgrastim stehen nach Ablauf des Patentschutzes inzwischen auch Biosimilars für die therapeutische Anwendung zur Verfügung (siehe **Kasten**). Ihre Wirkung vermitteln diese Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren durch Bindung an die extrazelluläre Domäne eines transmembranär lokalisierten Rezeptors auf Granulozyten-Vorläuferzellen und Neutrophilen. Die intrazelluläre Signaltransduktion wird über den JAK/STAT-, den PI3-K/PKB- und den MAPK-Weg vermittelt (**Abb. 2**). Inzwischen sind mehrere genetische Besonderheiten bekannt, die sowohl die extrazelluläre Domäne des G-CSF-Rezeptors als auch die intrazelluläre Signaltransduktion betreffen (z. B. konstitutiv veränderte JAK-Aktivität) und mit einem sehr geringen Ansprechen auf supportive G-CSF-Gaben verbunden sein können [7, 8]. Weshalb in einem Einzelfall bei einem Kind mit kongenitaler Neutropenie infolge einer Punktmutation im Bereich der extrazellulären Domäne des G-CSF-Rezeptors, das nicht auf alleinige G-CSF-Gaben ansprach, durch zusätzliche Applikation von Prednison in niedriger Dosierung ein Anstieg der Neutrophilenzahl sowie eine Rückbildung der Infektionssymptome erzielt werden konnte, ist noch unklar und zeigt, dass noch eine Vielzahl an Fragen zur klinischen Relevanz dieser Polymorphismen geklärt werden müssen [9]. Beim Vergleich der derzeit in Deutschland zugelassenen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren fallen Unterschiede hinsichtlich der Herstellung, Zusammensetzung, Lagerung, Anwendung, physikalisch-chemischen Stabilität, zugelassenen Indikationen, Dosierungsempfehlungen und pharmakologischen Eigenschaften auf (**Tab. 1**), worauf im Folgenden näher eingegangen wird [4–6].

Filgrastim und Lenograstim

Granocyte® enthält den Wirkstoff Lenograstim, der mittels gentechnisch veränderter Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. Im Rahmen dieses Herstellungsprozesses kann Lenograstim wie das natürlich vorkommende Zytokin posttranslational glykosyliert werden.

Neupogen® enthält den Wirkstoff Filgrastim, der nicht glykosyliert ist, da das Molekül in einem prokaryotischen Expressionssystem (gentechnisch veränderten Escherichia coli-Stämmen) hergestellt wird. Im Gegensatz zum nativ vorkommenden G-CSF (174 Aminosäuren) enthält Filgrastim zusätzlich die Aminosäure Methionin am N-terminalen Ende (175 Aminosäuren).

Die Glykosylierung bei Lenograstim hat eine höhere physikalisch-chemische Stabilität des Wirkstoffs bei neutralen pH-Werten unter Raumtemperatur zur Folge, während Filgrastim in einem pH-Bereich von etwa 3,8 bis 4,2 am stabilsten ist. Für Neupogen® wird daher als Verdünnungsmittel bei Bedarf (z. B. bei geplanter Infusion) Glucose 5 % und nicht NaCl 0,9 % empfohlen, während für Lenograstim nur NaCl 0,9 % als weiteres Verdünnungsmittel verwendet werden sollte. Während Filgrastim als applikationsfertige Sprit-

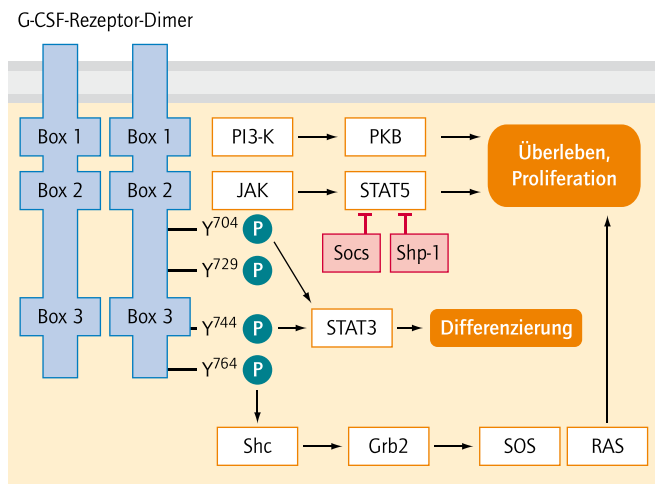


Abb. 2. Aktivierung der Signaltransduktionskaskade durch G-CSF (nach [8])
 PI3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; PKB: Proteinkinase B; JAK: Januskinase;
 STAT: Signal transducer and activator of transcription; Shc: ein Adapterprotein;
 Grb2: Growth factor receptor-bound protein; SOS: Son of sevenless; RAS: Rat sarcoma; Socs: Suppressor of cytokine signaling; Shp-1: Small heterodimer partner;
 Y: Tyrosin

ze zur Verfügung steht, handelt es sich bei Lenograstim um ein Lyophilisat, das in einer Durchstechflasche erhältlich ist und kurz vor Gebrauch rekonstituiert werden muss. Während Filgrastim zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden muss, erlaubt das Fertigarzneimittel für Lenograstim eine Lagerung und einen Transport bei Raumtemperatur. Weitergehende Untersuchungen hatten zum Ergebnis, dass nach Auflösen des Lyophilisats unter sterilen Bedingungen mit einer physikalisch-chemischen Stabilität des Wirkstoffs von etwa 14 Tagen bei 2 bis 8 °C oder Raumtemperatur zu rechnen ist [12, 13].

Filgrastim und Lenograstim weisen eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 3,5 Stunden auf. Ihre Clearance erfolgt überwiegend Endozytose-vermittelt über G-CSF-Rezeptor-exprimierende neutrophile Granulozyten, teilweise werden sie renal eliminiert (**Tab. 1**).

Auf der Basis von In-vitro-Untersuchungen ergaben sich Hinweise darauf, dass Lenograstim, das dem nativ vorkommenden humanen G-CSF am ähnlichsten ist, nicht nur eine höhere Bindungsaffinität am G-CSF-Rezeptor aufweist, sondern dass die gebildeten Neutrophilen auch funktionell voll aktiv sind, während unter Filgrastim-Exposition funktionale Defizite (z. B. mehr unreife Phänotypen) und Veränderungen im Zytoskelett (z. B. Aktin-Polymerisation) beobachtet wurden. Allerdings lassen sich diese experimentellen Befunde nicht unmittelbar auf die klinische Praxis übertragen [14].

Pegfilgrastim

Mit Pegfilgrastim (Neulasta®) steht seit 2002 auch eine pegylierte Darreichungsform von Filgrastim zur Verfügung, die eine einmalige s. c. Injektion von 6 mg nach erfolgter Chemotherapie ermöglicht (**Tab. 1**). Durch die Pegylierung wird die Pharmakokinetik von Filgrastim verändert: Die Wirkstoffelimination erfolgt nahezu ausschließlich über Endozytose, während die renale Wirkstoff-Elimination praktisch keine Rolle mehr spielt. Daraus lassen sich zwei Schlussfolgerungen ableiten:

Tab. 1. Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren im Vergleich (nach [42–45])

Parameter	Lenograstim (Granocyte®)	Filgrastim (Neupogen®) ¹	Pegfilgrastim (Neulasta®)	Sargramostim (Leukine®, in den USA zugelassen)
Zytokin	G-CSF (glykosyliert)	G-CSF (nichtglykosyliert)	PEG-G-CSF	GM-CSF (glykosyliert)
Herstellung (rekombinant)	Ovarialzellen des chinesischen Hantsers (CHO-Zellen)	E. coli K12	E. coli K12	Hefezellen
Zusammensetzung	Trockensubstanz: • Granocyte® 13 enthält 13,4 Mio. I. E. (105 µg) Lenograstim • Granocyte® 34 enthält 33,6 Mio. I. E. (263 µg) Lenograstim	Fertiglösung als Fertigspritze: • Neupogen® 30 bzw. 48 enthält 300 bzw. 480 µg Filgrastim (30 bzw. 48 Mio. E.)/0,5 ml Fertiglösung als Durchstechflasche: • Neupogen 30 enthält 300 µg Filgrastim (30 Mio. E.)/1,0 ml • Neupogen 48 enthält 480 µg Filgrastim (48 Mio. E.)/1,6 ml	Fertiglösung als Fertigspritze mit 6 mg Pegfilgrastim/0,6 ml	Trockensubstanz: • Leukine 250 µg (1,4 × 10 ⁶ Units/ml) • Leukine 500 µg/ml (2,8 × 10 ⁶ Units/ml)
Lagerung	Bei Raumtemperatur	Bei 2–8 °C	Bei 2–8 °C	Bei 2–8 °C
Anwendungshinweise	S. c. (auch i. v. möglich); Rekonstitution in Aqua ad. inj.; Verdünnung mit NaCl 0,9 % bis zu 2,5 µg/ml möglich	S. c. (auch i. v. möglich); Verdünnung mit 5%iger Glucose möglich; bei einer Endkonzentration < 15 µg/ml Infusionslösung sollte Humanalbumin bis zu einer Endkonz. von 2 mg/ml zugesetzt werden.	S. c. (auch i. v. möglich); Verdünnung mit 5%iger Glucose möglich	S. c. und i. v.; Rekonstitution von 250 µg mit 1 ml Aqua ad. inj.; Verdünnung mit NaCl 0,9 % möglich; bei einer Endkonz. ≤ 10 µg/ml soll Humanalbumin bis zu einer Endkonz. von 1 mg/ml zugesetzt werden
Angaben zur physikalisch-chemischen Stabilität ²	Verdünnungen sind 14 Tage bei 2–8 °C haltbar	Verdünnungen in Glucose 5 % sind 7 Tage bei Raumtemperatur oder bei 2–8 °C haltbar	Derzeit keine weitergehenden Angaben vorhanden	Verdünnungen von konservierungsmittelhaltigem Aqua ad. inj. sind bis zu 20 Tage bei 2–8 °C haltbar
Anwendungsgebiete (gemäß Zulassung)	• Verkürzung der Dauer schwerwiegender Neutropenien im Rahmen von Chemotherapien mit hohem Risiko für neutropenisches Fieber und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen • Verkürzung der Neutropenie-Dauer bei Patienten mit nichtmyeloischen malignen Erkrankungen, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten und ein erhöhtes Risiko für andauernde schwere Neutropenien haben • Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut	• Verkürzung der Dauer der Neutropenie und der Häufigkeit neutropenischen Fiebers nach zytotoxischer Chemotherapie • Verkürzung der Neutropenie-Dauer bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten und ein erhöhtes Risiko für verlängerte schwere Neutropenien haben • Mobilisierung von Blutstammzellen • Schwere kongenitale, zyklische oder idiopathische Neutropenie (in Abhängigkeit von Granulozytenzahl und Infektionen in der Vorgeschichte) • Behandlung andauernder Neutropenie bei HIV-Patienten	• Verkürzung der Dauer der Neutropenie und Verminderung der Häufigkeit von neutropenischem Fieber nach zytotoxischer Chemotherapie • Mobilisierung von Blutstammzellen	• Verkürzung der Dauer der Neutropenie und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen nach zytotoxischer Chemotherapie oder Knochenmarktransplantation • Mobilisierung von Blutstammzellen • Behandlung andauernder Neutropenie bei HIV-Patienten
Empfohlene Dosierung	• Nach konventioneller zytotoxischer Chemotherapie und nach peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation: 150 µg (19,2 Mio. I. E.)/m²/Tag, entsprechend 5 µg (0,64 Mio. I. E.)/kg/Tag • Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut: nach vorausgegangener Chemotherapie 5 µg/kg/Tag, bei Lenograstim-Monotherapie 10 µg/kg/Tag • Zur Mobilisierung von Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation: 10 µg/kg/Tag	• Nach zytotoxischer Chemotherapie: 5 µg/kg/Tag • Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation: zu Beginn 10 µg/kg/Tag; nach Durchschreiten des Nadir: 5 µg/kg/Tag • Mobilisierung von Blutstammzellen: nach vorausgegangener Chemotherapie 5 µg/kg/Tag, bei Filgrastim-Monotherapie 10 µg/kg/Tag • Zur Mobilisierung von Blutstammzellen bei gesunden Spendern vor allogener Blutstammzelltransplantation: 10 µg/kg/Tag	• Nach zytotoxischer Chemotherapie einmalig 6 mg s. c.	• Nach zytotoxischer Chemotherapie: 250 µg/m² i. v. (2-Std.-Infusion) 2–4 Stunden nach Stammzellen-Reinfusion • Zur Mobilisierung von Blutstammzellen: 250 µg/m² i. v. (24-Std.-Inf. oder s. c. Inj.) täglich • Neutropenie bei HIV: 250 µg/m² i. v. oder s. c./Tag für 2–4 Wochen
Halbwertszeit	3,5 Stunden	3,5 Stunden	15–80 Stunden	1–2 Stunden

¹ inzwischen gibt es mehrere Biosimilars, z. B. Ratiograstim®, Filgrastim Hexal®, Nivestim®, Zarzio®; ² Quelle: Preiß, Dornoff, Hagmann, Schmieder (Hrsg.): Taschenbuch Onkologie – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/09. 14. Auflage, 2008, W. Zuckschwerdt Verlag München; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; PEG: pegyliert; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; s. c.: subkutan; i. v. intravenös

- Selbst bei schweren Nierenfunktionsstörungen ergibt sich unter der Standarddosis von 6 mg Pegfilgrastim s. c. (absolut) kein verändertes pharmakokinetisches Profil gegenüber Nierengesunden
- Die Pegfilgrastim-Clearance steht in direktem Zusammenhang mit der G-CSF-Rezeptor-exprimierenden Neutrophilenzahl. Steigen die Neutrophilen nach Durchschreiten des Nadir wieder deutlich an, nimmt parallel die Pegfilgrastim-Clearance zu. So wurde beispielsweise bei Neutrophilen-Werten von über 1000/ μ l nach Durchschreiten des Nadir gleichzeitig ein Abfall der Pegfilgrastim-Konzentrationen in den subtherapeutischen Bereich (unter 2 ng/ m^3) beobachtet [10, 11].

Entscheidend für die Zulassung von Pegfilgrastim waren die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien, die zeigten, dass eine einmalige s. c. Injektion von Pegfilgrastim (Studie I: 6 mg s. c., Studie II: 100 μ g/kg s. c.) bei Mammakarzinom-Patientinnen nach Chemotherapie Dauer und Schwere einer Neutropenie mindestens gleichermaßen reduzierte wie die konventionelle tägliche Gabe von Filgrastim. Eine kombinierte Auswertung beider Studien ergab eine signifikante Risikoreduktion für febrile Neutropenien unter Pegfilgrastim (11% versus 19%), die wiederum mit weniger Krankenhausaufenthalten und intravenös anzuwendenden Antibiotika einherging [19–21].

G-CSF versus GM-CSF

Zwar wird durch GM-CSF im Gegensatz zu G-CSF unter experimentellen Bedingungen gleichzeitig auch die Produktion von Monozyten und eosinophilen Granulozyten angeregt (Abb. 1), jedoch kommt der Stimulation dieser Untergruppen hinsichtlich der Zielsetzung „Reduktion der Dauer und Schwere einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie“ keine besondere, klinisch relevante Bedeutung zu. Möglicherweise wirkt sich die Stimulation von Eosinophilen sogar ungünstig auf das Nebenwirkungsprofil von GM-CSF aus, da unter rekombinanten GM-CSF-Präparaten dosisabhängig vermehrt über grippeähnliche Symptome berichtet wurde. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass schon vor Jahren in Deutschland die Vermarktung des GM-CSF-Präparats Molgramostim (Leucomax®, a. H.) eingestellt wurde, da es hinsichtlich seines Nebenwirkungsspektrums ungünstiger beurteilt wurde als rekombinantes G-CSF, ohne gleichzeitig wirksamer zu sein [22]. Allerdings steht das strukturverwandte Sargramostim (Leukine®; Tab. 1) in den USA weiterhin zur Verfügung, auch wenn nach aktuellen Erhebungen sein Einsatz als Supportivtherapeutikum deutlich rückläufig ist [23]. In der Ex-vivo-Expansion von hämatopoetischen Vorläuferzellen ist Sargramostim allerdings weiterhin von gewisser Bedeutung.

Während im Rahmen zweier retrospektiver Studien von einer schlechteren Verträglichkeit beziehungsweise etwas höheren Inzidenz an febrilen Neutropenien unter GM-CSF (Sargramostim) im Vergleich zu G-CSF (Filgrastim) berichtet wurde, war Sargramostim Filgrastim in anderen Studien nicht unterlegen und mindestens ebenso verträglich [24–26]. In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie waren infektionsassoziierte Krankenhauseinweisungen unter Sargramostim im Vergleich zu Filgrastim oder Pegfilgrastim sogar signifikant seltener – ein abschließendes Urteil zur

Abgrenzung der einzelnen Präparate zu fällen, ist daher schwierig [27].

Alle im Handel befindlichen rekombinanten G-CSF- und GM-CSF-Präparate haben keinen direkten Einfluss auf die Neubildung von Thrombozyten, da deren Ausdifferenzierung entscheidend durch Thrombopoetin reguliert wird.

Verträglichkeit

Subkutane Applikationen von Pegfilgrastim, Filgrastim oder Lenograstim gemäß den Empfehlungen in den Fachinformationen (Tab. 1) werden von den Patienten meist gut vertragen. Am häufigsten berichtete unerwünschte Wirkungen sind milde bis mäßige Knochen- und Muskelschmerzen, die allerdings in den meisten Fällen mit Standardanalgetika (z. B. Naproxen, Paracetamol) beherrschbar sind. Darüber hinaus kann auch der prophylaktische Einsatz eines H₁-Antihistaminikums sinnvoll sein. In Einzelfällen wurde von einem Zusammenhang zwischen der Gabe von G-CSF und dem Auftreten einer Milzruptur berichtet, allerdings blieben die genauen Hintergründe dieser Komplikation unklar. Weitergehende Erfahrungen lassen darüber hinaus den Schluss zu, dass supratherapeutische Dosen (z. B. 200 μ g/kg Pegfilgrastim anstelle von 100 μ g/kg) mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperleukozytose (> 100 000 Leukozyten/ μ l Blut) verbunden sind [12, 28–30].

Leitlinien der Fachgesellschaften zum Einsatz von G-CSF-Präparaten

Da die Therapiekosten mit G-CSF-Präparaten im ambulanten Bereich nicht unbeträchtlich sind, begann die American Society of Clinical Oncology (ASCO) frühzeitig, Leitlinien für deren Anwendung zu implementieren. Nach den derzeit gültigen Leitlinien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der European Society for Medical Oncology (ESMO), die in Anlehnung an die ASCO-Leitlinie aus dem Jahr 2006 [46] entstanden sind, ist der Einsatz von rekombinanten G-CSF-Präparaten nur dann bereits im Rahmen des ersten Chemotherapie-Zyklus indiziert („Primärprophylaxe“), wenn die Dosisintensität des Therapieregimes bei über 20% der behandelten Patienten eine febrile Neutropenie (FN) erwarten lässt (Tab. 2 und Abb. 3). Die Primärprophylaxe gilt darüber hinaus auch dann als gerechtfertigt, wenn das Risiko für eine febrile Neutropenie zwischen 10 und 20% liegt und gleichzeitig verschiedene Komorbiditäten oder ein Patientenalter über 65 Jahre vorliegt (Abb. 3). Die G-CSF-Gabe ist erst dann zu beenden, wenn die Leukozytenzahl an zwei aufeinanderfolgenden Tagen stabil über 2000/ μ l liegt.

Kritisch beurteilen die ESMO bzw. EORTC in ihren aktuellen Leitlinien allerdings den empirischen Einsatz von G-CSF in denjenigen Fällen, in denen kein kurativer Therapieansatz besteht und empirische Dosisreduktionen im palliativen Setting erwogen werden können, zumal der Einsatz von G-CSF bisher nicht nachweislich zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten führen konnte. Ebenfalls kritisch sieht die Fachgesellschaft die Anwendung von G-CSF bei manifester Neutropenie und bereits bestehendem unkompliziertem Fieber. Sehr wahrscheinlich ist der Zusatz von G-CSF zu einer empirischen Breitspektrum-

Antibiotika-Therapie nur bei ausgewählten Patienten mit schwerer Neutropenie (<500/ μ l) nach intensivierten Chemotherapien zu rechtfertigen, soweit sie das Zytokin nicht bereits in der Prophylaxe erhalten hatten.

Nicht befürwortet werden kann bisher der Einsatz von G-CSF außerhalb von Studien, wenn das Zytokin zur Dosisintensivierung oder Intervallverkürzung im Rahmen einer Zytostatika-Therapie verwendet werden soll oder wenn ein Priming bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie beabsichtigt ist und das Zytokin kurz vor oder begleitend zur Chemotherapie eingesetzt wird [31, 32].

Tab. 2. Chemotherapie-Protokolle und damit einhergehendes Risiko für die Entstehung einer febrilen Neutropenie (FN) (mod. nach [31])

Tumorart	FN [%]	Chemotherapie-Regime	FN [%]
Mamma- karzinom	> 20	AC → Docetaxel	5–25
		Doxorubicin/Docetaxel	33–48
		TAC	22–25
	10–20	AC	10–20
		Doxorubicin/Vinorelbin	15
		Docetaxel	16–17
	< 10	FEC 120	9–14
		CMF	0–3
Kleinzelliges Lungen- karzinom (SCLC)	> 20	ACE	24–57
		Topotecan	28
		ICE	24
	10–20	Etoposid/Carboplatin	10–20
		Topotecan/Cisplatin	19
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin	9
Nicht- kleinzelliges Lungen- karzinom (NSCLC)	> 20	Docetaxel/Carboplatin	26
		Etoposid/Cisplatin	54
		Cisplatin/Vinorelbin/Cetu- ximab	22
	10–20	Paclitaxel/Cisplatin	16
		Vinorelbin/Cisplatin	1–10
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin	0–9
		Gemcitabin/Cisplatin	1–7
Non-Hodgkin- Lymphom (NHL)	> 20	CHOP-21	17–50
	10–20	R-CHOP-21	19
		Fludarabin/Mitoxantron	11
Kolorektales Karzinom	10–20	FOLFIRI	3–14
	< 10	FOLFOX	0–8
Magen karzinom	> 20	TCF	41
	10–20	FOLFOX-6	11

AC: Doxorubicin/Cyclophosphamid; TAC: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid; FEC: Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid; CMF: Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil; ACE: Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid; ICE: Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid; CHOP: Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednisolon; R-CHOP: Rituximab plus CHOP; FOLFIRI: Folinsäure/Fluorouracil/Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure/Fluorouracil/Oxaliplatin; TCF: Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil

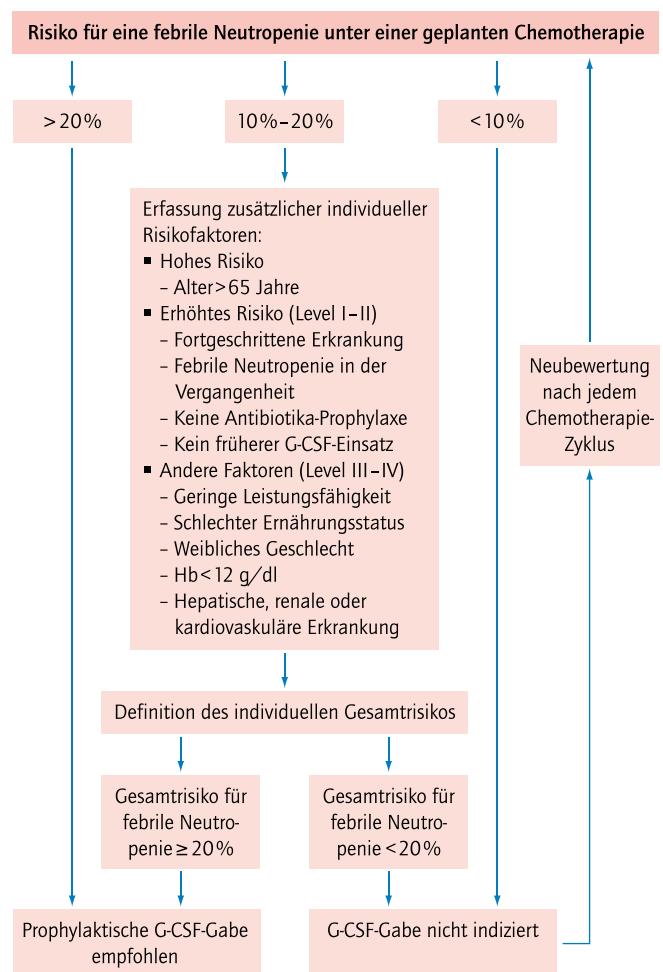


Abb. 3. Algorithmus zur Beurteilung, ob G-CSF zur Primärprophylaxe bzw. in den Folgezyklen indiziert ist (mod. nach [31])

Dosierung, Therapiebeginn und -dauer

Beim Vergleich der Dosierungen der beiden rekombinanten G-CSF-Präparate Filgrastim und Lenograstim ist zu berücksichtigen, dass bei Filgrastim 100 000 Einheiten pro μ g Wirkstoff und bei Lenograstim 127 757 I. E. (internationale Einheiten) pro μ g Wirkstoff als biologische Aktivität angegeben werden und in diesem Zusammenhang eine Einheit (Filgrastim) nicht mit einer internationalen Einheit (Lenograstim) direkt gleichgesetzt werden darf (Tab. 1).

Kostenminimierung durch geringere G-CSF-Dosen?

Toner et al. zählten zu den Ersten, die im Sinne einer Kostenminimierungsanalyse untersuchten, ob durch Gabe niedrigerer G-CSF-Dosen (beispielsweise 2 μ g/kg/Tag s. c.) die Gesamtkosten reduziert werden können. Zwar berichteten sie von einer gleichwertigen Therapieoption gegenüber der konventionellen Dosierung von 5 μ g/kg/Tag s. c., jedoch war der Einsatz nicht leitliniengerecht, da das Risiko für eine febrile Neutropenie bei den Patienten vergleichsweise niedrig war [33]. Wurde dasselbe Studiendesign bei mit TAC (Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid) behandelten Patientinnen mit einem Chemotherapie-assoziierten Risiko für eine febrile Neutropenie von > 20% angewendet, so führte die niedrige Dosis (z. B. 2 μ g/kg/Tag) zu einer signifi-

kant erhöhten Inzidenz febriler Neutropenien (32% versus 6,5%; $p < 0,001$). Solche ökonomisch getriggerten Strategien sollten daher nicht weiter verfolgt werden [34].

Beginn der G-CSF-Gabe

In den letzten Jahren wurde wiederholt die Frage gestellt, ob man die erste G-CSF-Gabe nicht hinauszögern kann (z. B. bis Tag 6 nach Chemotherapie), ohne dadurch die gewünschte Reduktion der Dauer und Schwere der Neutropenie ungünstig zu beeinflussen. Die EORTC- und ESMO-Empfehlungen sehen derzeit nur einen Spielraum von 24 bis 72 Stunden nach Applikation der Chemotherapie (Tag 1) vor, während im Rahmen der Reinfusion von peripheren Stammzellen eine erste G-CSF-Gabe zwischen Tag 1 und 5 vorgesehen ist [31, 32, 46].

Zur Frage, ob es einen klinisch relevanten Unterschied macht, ob Pegfilgrastim 24 Stunden (gemäß Fachinformation) oder 72 Stunden nach erfolgter Chemotherapie verabreicht wird, veröffentlichten Zwick et al. vor Kurzem ein bemerkenswertes Studienergebnis: Im Rahmen des gewählten R-CHOP-14-Protokolls (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon im 14-tägigen Zyklus) erwies sich die Gabe von Pegfilgrastim an Tag 4 (d. h. 72 Stunden nach Chemotherapie-Gabe an Tag 1) als signifikant effektiver als die Gabe an Tag 2 gemäß Fachinformation. Bei Gabe nach 24 Stunden trat in 47% aller Zyklen eine Grad-4-Leukopenie auf, während bei Gabe nach 72 Stunden nur in 20,5% aller Zyklen eine Grad-4-Leukopenie beobachtet werden konnte (Tab. 3). Bei Gabe an Tag 4 waren zudem signifikant weniger interventionelle Antibiotika-Gaben notwendig [35]. Als Erklärungsversuch für diese Beobachtung können präklinische Untersuchungen herangezogen werden, die ergaben, dass eine Chemotherapie akut zu einem starken Abfall der Zellzahl im mitotischen Pool des Knochenmarks führt. Allerdings ist nach 48 Stunden wieder eine Zellexpansion zu erkennen, die nach etwa 72 Stunden ein Maximum erreicht. Eine Gabe von G-CSF in der Expansionsphase könnte deshalb erfolversprechender sein als die frühe Applikation nach 24 Stunden.

In gewisser Weise erinnern die Beobachtungen von Zwick et al. an Phase-II-Studienergebnisse von Crawford et al., die im Rahmen des gewählten Chemotherapieregimes (CAE-Protokoll [Cyclophosphamid/Doxorubicin/Etoposid], Tag 1–3) beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) ebenfalls Vorteile, beispielsweise hinsichtlich der Dauer einer Neutropenie $< 500/\mu\text{l}$, bei einem späteren Start einer G-CSF-Gabe (Tag +3 nach Chemotherapie gegenüber Tag +1) beobachtet hatten. Ein weiteres Hinauszögern lehnten sie allerdings ab, da es mit dem Risiko einer deutlich schlechteren Erholung der Neutrophilenzahlen verbunden war [36].

Dauer der G-CSF-Gabe

Zur Therapiedauer mit G-CSF-Präparaten ist primär auf die Empfehlung der Fachgesellschaften zu verweisen. Danach ist die tägliche Gabe so lange fortzuführen, bis die Leukozytenzahl an zwei aufeinanderfolgenden Tagen über $2000/\mu\text{l}$ liegt [46]. Auf die Frage, ob es einen Unterschied macht, wenn die G-CSF-Gabe etwa 5 Tage oder erst 2 Tage vor der nächsten Chemotherapie beendet wird, kamen Timmer-Bonte et al. im Rahmen ihres Cross-over-Studiendesigns zu

Tab. 3. Inzidenz der Leukopenie (unterschiedliche Schweregrade) unter der Betrachtung aller Therapiezyklen und Patienten bei prophylaktischer Gabe von Pegfilgrastim an Tag 2 oder 4 nach Chemotherapie (R-CHOP-14) (mod. nach [35])

Leukopenie	Pegfilgrastim s. c. an Tag 2	Pegfilgrastim s. c. an Tag 4	p-Wert
Grad ≥ 3 ($< 2000/\mu\text{l}$)	70,0 % aller Zyklen	43,4 % aller Zyklen	$< 0,001$
	84,4 % aller Patienten	70,3 % aller Patienten	0,166
Grad 4 ($< 1000/\mu\text{l}$)	47,0 % aller Zyklen	20,5 % aller Zyklen	$< 0,001$
	65,6 % aller Patienten	43,2 % aller Patienten	0,063

dem Schluss, dass die frühere Beendigung keinen Einfluss auf die Neutrophilen-Verläufe in den Folgezyklen hatte. Allerdings waren die Thrombozytopenien in den Folgezyklen deutlich geringer ausgeprägt, wenn G-CSF frühzeitig vor dem nächsten Chemotherapie-Zyklus abgesetzt wurde. Diese Beobachtung war zweifelsohne überraschend, wenn man bedenkt, dass keine direkten Einflüsse von G-CSF auf die Thrombozytopoese erwartet werden [37].

Von den Fachgesellschaften wurde zum optimalen Zeitpunkt der Beendigung der G-CSF-Gabe vor dem nächsten Chemotherapie-Zyklus bisher keine Stellung bezogen, da wahrscheinlich weitergehende Studienergebnisse zu diesem Thema erwartet werden.

Erfahrungen zur Anwendung

Im Rahmen einer retrospektiven Erhebung, die den Zeitraum 2006 bis 2007 umfasste und 990 Tumorpatienten in verschiedenen Behandlungszentren in Frankreich berücksichtigte (Tab. 4), ergaben sich zur Anwendung der G-CSF-Präparate Filgrastim, Lenograstim und Pegfilgrastim in der täglichen Praxis folgende Erkenntnisse:

- Wider Erwarten wurden die G-CSF-Präparate relativ häufig bereits vor bzw. am Tag der Chemotherapie verabreicht, obwohl doch seit Langem bekannt ist, dass eine zu zeitnahe Verabreichung kurz vor oder am Tag der Chemotherapie zu einer erhöhten Chemosensitivität des Knochenmarks führt („Priming-Effekt“) und damit nicht eine geringere, sondern eine höhere Myelotoxizität nach sich ziehen kann.
- Konventionelle G-CSF-Präparate (d. h. Filgrastim und Lenograstim) wurden sehr häufig erst 96 Stunden und später nach erfolgter Chemotherapie erstmalig verabreicht. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Chemotherapie erstmalig konventionelles G-CSF.
- Die mittlere Behandlungsdauer mit konventionellem G-CSF wurde mit 5,5 Tagen angegeben.
- Pegfilgrastim wurde in 85,8% der Fälle innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Chemotherapie subkutan appliziert. Wie vielen Patienten es 24 Stunden und wie vielen 72 Stunden nach Chemotherapie verabreicht wurde, war nicht Gegenstand der Erhebung [38].

Tab. 4. Applikationszeitpunkte von G-CSF-Präparaten in der täglichen Praxis auf der Basis einer retrospektiven Erhebung im Zeitraum 2006–2007 (nähere Erläuterungen im Text; mod. nach [38])

Applikationszeitpunkt	Alle Anwendungen (n=923)	Lenograstim (n=354)	Filgrastim (n=182)	Pegfilgrastim (n=387)
Vor bzw. während einer Chemotherapie	13,4 %	15,3 %	17,6 %	9,6 %
24–72 Stunden nach einer Chemotherapie	65,7 %	55,9 %	42,3 %	85,8 %
≥ 96 Stunden nach einer Chemotherapie	20,9 %	28,8 %	40,1 %	4,7 %

Diskussion

Chemotherapie-assoziierte febrile Neutropenien stellen ein erhöhtes Letalitätsrisiko für die betroffenen Patienten dar. So wurde beispielsweise im Rahmen einer großen retrospektiven Kohortenstudie ein um 15 % gesteigertes Letalitätsrisiko für Krebspatienten mit febriler Neutropenie in einem Beobachtungszeitraum von 17,6 Monaten gegenüber Patienten ohne febrile Neutropenie ermittelt, was gut mit anderen Schätzungen zwischen 7 und 20 % übereinstimmt [39].

Während dieser febrilen Episoden ist der empirische Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika (z. B. Carbapenemen) Mittel der ersten Wahl, wobei bei Hochrisikopatienten das ausgewählte Antibiotikum (oder eine Kombination) in seinem Spektrum nicht nur die häufigsten Enterobacteriaceae, sondern auch Pseudomonas aeruginosa und grampositive Kokken abdecken muss. Kommen in dieser relativ komplexen Situation noch atypische Erreger, Pilze, Viren oder Protozoen hinzu, so wird das Therapieregime immer umfassender. Damit ist eine febrile Neutropenie auch von erheblicher pharmakoökonomischer Bedeutung, da fieberbedingte Krankenhauseinweisungen mit deutlichen Mehrkosten (z. B. Klinikaufenthalt, Antiinfektiva, Laboruntersuchungen) verbunden sind. Zudem können auch die anvisierten Zeitpläne zur Abfolge verschiedener Chemotherapie-Zyklen erheblich gefährdet werden [40].

Dass G-CSF-Präparate die Dauer und Schwere einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie, die Häufigkeit febriler Neutropenien sowie damit einhergehende Krankenhausaufenthalte und empirische Dosisreduktionen signifikant reduzieren können, steht inzwischen außer Frage. Vielmehr geht es nun darum, Patienten mit einem erhöhten Risiko für diese Komplikationen frühzeitig zu identifizieren und rechtzeitig einer prophylaktischen G-CSF-Gabe zuzuführen, um den Einsatz dieser rekombinanten Zytokine pharmakoökonomisch zu rechtfertigen. Verschiedene Fachgesellschaften, insbesondere die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), haben deshalb schon vor Jahren Leitlinien implementiert, in denen nicht nur klinisch relevante Indikationen für G-CSF-Präparate eindeutig definiert sind, sondern auch die neuesten Erkenntnisse zur optimalen Dosierung und Therapiedauer zu allgemein gültigen Empfehlungen zusammengetragen wurden. Demnach wird die Primärprophylaxe bei einem Risiko für eine febrile Neutropenie von mehr als 20 % inzwischen ohne Einschränkungen empfohlen, bei einem zu erwartenden Risiko von 10 bis 20 % sollte der Einsatz von G-CSF-Präpa-

raten in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren wie Alter oder Komorbidität erfolgen.

Während ein höheres Lebensalter inzwischen als sehr wichtiger Risikofaktor für eine Chemotherapie-assoziierte febrile Neutropenie eingestuft werden kann, bedürfen andere Parameter einer weitergehenden Analyse. Möglicherweise ist die Einführung des MASCC-Risiko-Index diesbezüglich ein pragmatischer Ansatz, da verschiedene Faktoren mit Punkten bewertet werden und das weitere Vorgehen vom Erreichen einer Gesamtsumme abhängig gemacht wird (Tab. 5).

Erfolgt der Einsatz von G-CSF-Präparaten zu zögerlich gegenüber einer risikoadaptierten Primärprophylaxe, so müssen nicht nur vermehrt febrile Neutropenien und damit verbundene Krankenhausaufenthalte nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus in Kauf genommen werden, sondern es werden auch häufiger Dosisreduktionen in den Folgezyklen erforderlich. Dies sollte allerdings insbesondere im Rahmen adjuvanter Therapieoptionen (z. B. Behandlung des Mammakarzinoms) möglichst vermieden werden [41]. Mehrere Ergebnisse einer kürzlich vorgestellten Erhebung zur Anwendung von G-CSF-Präparaten in der Praxis sind für die tägliche Arbeit von Interesse und in gewisser Weise überraschend: Einerseits kam es noch häufig zu einem zu frühen Einsatz, andererseits aber auch zu recht späten Erstapplikationen [38]. Allerdings gaben Zwick et al. vor Kurzem zu bedenken, dass eine erste Gabe 72 Stunden nach Chemotherapie vorteilhafter sein könnte als ein Therapiebeginn am

Tab. 5. MASCC-Risiko-Index zur besseren Einschätzung des individuellen Risikos, im Rahmen einer verabreichten Chemotherapie ein febrile Neutropenie zu entwickeln (mod. nach [31])

Parameter	Punktezah
Krankheitsassoziierte Beschwerden:	
– Keine bzw. leichte Symptome	5
– Moderate (mittelschwere) Symptome	3
Keine Hypotonie	5
Keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	4
Solider Tumor oder hämatologische Krebserkrankung ohne Pilzinfektion in der Vorgeschichte	4
Keine Dehydrierung	3
Fieber außerhalb der Klinik	3
Alter < 60 Jahre	2

Anmerkung: bei einer Summe von < 21 Punkten kann von einem hohen Risiko für eine infektionsassoziierte Komplikation ausgegangen werden; MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Tag nach der Chemotherapie, was mit der zeitabhängigen Expansion und höheren G-CSF-Empfindlichkeit der neutrophilen Vorläuferzellen zusammenhängen könnte [35].

Auch wenn der theoretische Ansatz mit GM-CSF-Präparaten vielversprechend war, so zeigte inzwischen doch die Mehrzahl der Erhebungen, dass das in den USA noch im Handel befindliche Sargramostim eine eher nachgeordnete klinische Bedeutung hat.

Eine Abgrenzung zwischen Filgrastim, Lenograstim und Pegfilgrastim hinsichtlich einer möglichen Überlegenheit führte immer wieder zu widersprüchlichen Ergebnissen, was die Durchführung von Kostenminimierungsanalysen deutlich erschwert.

Granulocyte-colony-stimulating factors: similarities, differences and current considerations

Granulocyte-colony-stimulating factors (G-CSF) have become an indisputable tool in the area of supportive agents in clinical oncology.

Ongoing experience based on clinical trials has resulted in continuous revision of national and international guidelines in order to justify the use of G-CSF-preparations according to clinical and pharmacoeconomic reasons. However, current surveys reveal considerable deviations between general recommendations and everyday clinical practice.

In contrast to GM-CSF, pegfilgrastim plays an increasing role as supportive growth factor. Whether its use can be further optimized by application on day 4 rather than day 2 after chemotherapy (day 1) needs further investigation

Key words: G-CSF, guidelines, current practice, GM-CSF, pegfilgrastim, optimization

Interessenkonflikterklärung

Bezüglich des Artikels bestehen von Seiten des Autors keine Interessenkonflikte.

Literatur

- Link H. G-CSF und GM-CSF. Wachstumsfaktoren der Hämatopoese. Arzneimitteltherapie 1995;13:198–206.
- Penack O, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Oncol 2011;22:1019–29.
- Baker J, McCune JS, Harvey RD, et al. Granulocyte colony-stimulating factor use in cancer patients. Ann Pharmacother 2000;34:851–7.
- Lipp HP. Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren. Krankenhaus-pharmazie 2002;23:375–83.
- Lyman GH. Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. Expert Opin Biol Ther 2005;5:1635–46.
- Martin-Christin F. Granulocyte colony stimulating factors: How different are they? How to make a decision? Anticancer Drugs 2001;12:185–91.
- Dempke W, von Pobloski A, Grothey A, et al. Human hematopoietic growth factors: old lessons and new perspectives. Anticancer Research 2000;20:5155–64.
- Crea F, Giovannetti E, Zinzani PL, et al. Pharmacologic rationale for early G-CSF prophylaxis in cancer patients and role of pharmacogenetics in treatment optimization. Crit Rev Oncol Hematol 2009;72:21–44.
- Dror Y, Ward AC, Touw IP, et al. Combined corticosteroid/granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy in the treatment of severe congenital neutropenia unresponsive to G-CSF: activated glucocorticoid receptors synergize with G-CSF signals. Exp Hematol 2000;28:1381–9.
- Yang BB, Kido A, Shibata A. Serum filgrastim concentrations during recovery of absolute neutrophil count in patients with cancer receiving pegfilgrastim after chemotherapy. Pharmacother 2007;27:1387–93.
- Yang BB, Kido A, Salfi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function. J Clin Pharmacol 2008;48:1025–31.
- Keating GM. Lenograstim: a review of its use in chemotherapy-induced neutropenia, for acceleration of neutrophil recovery following haematopoietic stem cell transplantation and in peripheral blood stem cell mobilization. Drugs 2011;71:679–707.
- Sato Y, Kobayashi A, Yamamoto K. Stability of a new formulation of lenograstim at room temperature for 2 years. J Drug Assessment 2003;6:49–58.
- Zucca A, Brizzi S, Riccioni R, et al. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor differently modifies actin polymerization in neutrophils. Clin Ter 2006;157:19–24.
- Lipp HP. Biosimilars. Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Dialyse aktuell 2010;14:S15–9.
- Waller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S, et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. Onkologie 2010;33:504–11.
- Barosi G, Bosi A, Abbracchio MP, et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2011;96:937–42.
- N.N. Biosimilars künftig austauschbar. Apotheker Zeitung 2011;27:1–3.
- Lüftner D, Possinger K. Pegfilgrastim – rational drug design for the management of chemotherapy-induced neutropenia. Onkologie 2005;28:595–602.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003;14:29–35.
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:727–31.
- Sylvester RK. Clinical applications of colony-stimulating factors: a historical perspective. Am J Health Syst Pharm 2002;59(Suppl):S6–12.
- Tan H, Yu J, Ahmed M, et al. Comparative effectiveness of CSFs for hospitalization risk in real-world oncology practice. J Clin Oncol 2011;29(Suppl):A16531.
- Ribeiro D, Veldwijk MR, Benner A, et al. Differences in functional activity and antigen expression of granulocytes primed in vivo with filgrastim, lenograstim, or pegfilgrastim. Transfusion 2007;47:969–80.
- Orciuolo E, Buda G, Marturano E, et al. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. Leuk Res 2011;35:899–903.
- Bhana N. Granulocyte colony-stimulating factors in the management of chemotherapy-induced neutropenia: evidence based review. Curr Opin Oncol 2007;19:328–35.
- Heaney ML, Toy EL, Vekeman F, et al. Comparison of hospitalization risk and associated costs among patients receiving sargramostim, filgrastim and pegfilgrastim for chemotherapy-induced neutropenia. Cancer 2009;115:4839–48.
- Falzetti F, Aversa F, Minelli O, et al. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. Lancet 1999;353:555.
- Snyder RL, Stringham DJ. Pegfilgrastim-induced hyperleukocytosis. Ann Pharmacother 2007;41:1524–30.
- Kirshner JJ, Heckler CE, Tiffany S, et al. A phase II study of lorazepam (L) to prevent pegfilgrastim-induced pain (PIP). J Clin Oncol 2011;29(Suppl):A19704.
- Craford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications. Ann Oncol 2010;21:248–51.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8–32.
- Toner GC, Shapiro JD, Laidlaw CR, et al. Low-dose versus standard-dose lenograstim prophylaxis after chemotherapy: A randomized crossover comparison. J Clin Oncol 1998;16:3873–9.
- Ip EJ, Lee-Ma A, Troxell LS, et al. Low-dose filgrastim in patients with breast cancer treated with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. Am J Health-Syst Pharm 2008;65:1552–5.
- Zwick C, Hartmann F, Zeynalova S, et al. Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia. Ann Oncol 2011;22:1872–7.
- Crawford J, Kreisman H, Garewal H, et al. The impact of filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:1117–24.
- Timmer-Bonte JNH, de Mulder PHM, Peer PGM, et al. Timely withdrawal of G-CSF reduces the occurrence of thrombocytopenia during dose-dense chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2005;93:117–23.

38. Falandry C, Campone M, Cartron G, et al. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. *Eur J Cancer* 2010;46:2389–98.
39. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116:5555–63.
40. Lyman G, Lalla A, Barron R, et al. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin* 2009;25:401–11.
41. von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: Results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:608–17.
42. Fachinformation Granocyte®, Stand April 2011.
43. Fachinformation Neupogen® 30/48 Mio. E. Fertigspritze konz. (300 bzw. 480 µg/0,5 ml) bzw. Neupogen® 30 Mio. E. (300 µg/1,0 ml), jeweils Stand März 2011.
44. Fachinformation Neulasta®, Stand Mai 2011.
45. AHFS® DRUG INFORMATION 2011; free online updates; www.ahfs-druginformation.com; Sargramostim (Leukine®) (letzter Zugriff am 21.11.2011).
46. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–205.

Bücherforum

Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel

Ursachen – Diagnostik – Therapie – Prävention

Von Jürgen Stein, Martin Raithel und Manfred Kist (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2011. XVIII, 510 Seiten, 122 Abbildungen, 79 Tabellen. Gebunden. 78,- Euro. Subskriptionspreis gültig bis 31.12.2011: 62,- Euro. E-Book, PDF 78,- Euro. Subskriptionspreis gültig bis 31.12.2011: 62,- Euro.

Patienten mit unklaren „Verdauungsbeschwerden“ sind eine alltägliche ärztliche Herausforderung. Wenn klassische Erkrankungen ausgeschlossen sind, wird die differenzialdiagnostische Abklärung meist schwierig, das heißt, die Suche nach dem Auslöser ist vergleichbar mit der nach der Stecknadel im Heuhaufen, zumal die Zahl der in Lebensmitteln enthaltenen Begleit- und Zusatzstoffe heute unüberschaubar ist. Das vorliegende Buch gibt einen umfassenden systematischen Überblick

über die vielfältigen ernährungsbedingten Schädigungsmöglichkeiten am Magen-Darm-Trakt. Der Text ist gut gegliedert, es wird genau differenziert zwischen infektiösen, allergischen und toxischen Erkrankungen. Damit wird etwas „Licht“ in das „Dunkel der Unverträglichkeiten“ gebracht. Mit großer Akribie haben die Autoren alle verfügbaren evidenzbasierten Fakten zur Gesundheitsgefährdung durch natürliche Inhaltsstoffe, Zusätze, Verunreinigungen und Rückstände zusammengetragen und dabei auch die potenziell kanzerogenen Risiken nicht ausgespart. Sicherlich sind nicht alle Kapitel für den praktischen Alltag relevant. Doch besonders lehrreich sind die Abschnitte über die Malabsorptionssyndrome und die Nebenwirkungen der NSAR, zumal diese Themen in herkömmlichen Lehrbüchern meist nur stiefmütterlich abgehandelt werden. Ansonsten empfiehlt sich das Buch vor allem zum gezielten Nachschlagen bei konkreten Fragestellungen.



Doch je intensiver man sich mit ernährungsbedingten Risiken beschäftigt, um so mehr neigt man zu der Erkenntnis: nur natürliches Wasser, in geringer Dosis genossen, ist ungefährlich!

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Klinische Studie

Systemischer Lupus erythematoses

Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab

Mit dem monoklonalen Antikörper Belimumab wurden bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses in einer Phase-III-Studie signifikant höhere Ansprechraten erzielt als mit Placebo. Der Antikörper bindet an den löslichen B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS) und verhindert so dessen biologische Aktivität. Das Immunsuppressivum ist seit Juli 2011 zugelassen für die Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Der systemische Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, die mit einer erhöhten Morbidität und Letalität sowie einer verschlechterten Lebensqualität einhergeht. Die Krankheitssymptome sind sehr heterogen und umfassen starke Erschöpfung, Fieber, Hauterscheinungen, Nierenversagen, Arthritiden, Veränderungen von Herz, Lunge und Blutbild sowie neurologische und psychische Störungen. Auffallend ist eine starke genetische Disposition: Frauen (insbesondere im gebärfähigen Alter) erkranken häufiger als Männer, afrikanisch- und asiastämmige Menschen sind häufiger betroffen als Kaukasier. Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt. Man geht davon aus, dass verschiedene exogene und endogene Faktoren (z. B. Viren, Sonnenlicht, Hormone) eine Rolle spielen. Es werden vermehrt Autoantikörper gebildet, die körpereigene Strukturen angreifen und gesunde Gewebe zerstören [1]. Zu den derzeitigen Standardtherapien gehören nichtsteroidale Antirheumatika, Glucocorticoide wie Prednison (z. B. Decortin®), Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin (Quensyl®) und Immunsuppressiva wie Mycophenolat-mofetil (z. B. CellCept®).

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses wurde eine Überexpression des B-Lymphozyten-Stimulators (BLyS) beobachtet. Dieses Protein, ein Zytokin aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF), wird auch als BAFF (B cell activating factor of the tumor necrosis factor family) bezeichnet. Es wird von einer Vielzahl von Zellen gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. BLyS bindet an verschiedene Rezeptoren (BAFF-R, TACI, BCMA) auf der Oberfläche von B-Lymphozyten und ist für das Überleben und die Proliferation der B-Zellen sowie die Differenzierung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen notwendig. Es wird vermutet, dass die bei systemischem Lupus erythematoses erhöhten BLyS-Konzentrationen zu der vermehrten Bildung von Autoantikörpern beitragen [2].

Belimumab (Benlysta®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper aus der neuen Klasse der BLyS-spezifischen Inhibitoren. Er bindet an lösliches BLyS und hemmt so dessen biologische Aktivität. Verschiedene präklinische und klinische Studien legen nahe, dass Belimumab die Zahl CD20-positiver B-Zellen und die Konzentration der Autoantikörper bei systemischem Lupus erythematoses verringern kann [1–3].

Studienziel und -design

In der vorliegenden Phase-III-Studie (BLISS-52) wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab zusätzlich zu einer Standardtherapie untersucht. Die Studie

Infokasten: Komponenten des Systemic Lupus Erythematosus Responder Index zur Bestimmung von Veränderungen der Krankheitsaktivität [4, 5]

- SELENA-SLEDAI (Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment – systemic lupus erythematosus disease activity index): Skala von 0 bis 105 zur Bestimmung einer globalen Verbesserung.
- BILAG (British isles lupus assessment group): Skalen von A bis E, mit denen Veränderungen in verschiedenen Organen separat beurteilt werden. Mit diesem Instrument können Verschlechterungen in zuvor nicht betroffenen Organen ausgeschlossen werden.
- PGA (Physician's global assessment): Visuelle Analogskala von 0 bis 10, mit der die Gesamtverfassung des Patienten beurteilt wird.

wurde in 90 klinischen Zentren in 13 Ländern aus Lateinamerika, dem asiatisch-pazifischen Raum und Osteuropa durchgeführt. Eingeschlossen waren 865 erwachsene Patienten mit aktivem systemischem Lupus erythematoses und positivem Nachweis von Autoantikörpern. Ausgeschlossen waren Patienten mit schwerer aktiver Lupus-Nephritis sowie Patienten, die an einem Lupus erythematoses mit Beteiligung des zentralen Nervensystems litten.

Die Teilnehmer wurden randomisiert einem von drei Armen zugeteilt:

- Belimumab 1 mg/kg Körpergewicht [KG] (n=288)
- Belimumab 10 mg/kg KG (n=290)
- Placebo (n=287)

Die Studienmedikation wurde intravenös an den Tagen 0, 14 und 28, danach alle 28 Tage über insgesamt 52 Wochen begleitend zu einer Standardmedikation verabreicht. Sie war für Patienten, Forscher, Studienkoordinatoren und Sponsoren verblindet.

Primärer Studienendpunkt war das Ansprechen in Woche 52. Zur Ermittlung der Ansprechraten wurde der Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) eingesetzt; das für diese Studie neu entwickelte Instrument zur Beur-

Es stand in der AMT

B-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen
Arzneimitteltherapie 2010;28:47–59.

Tab. 1. Ergebnisse des primären Endpunkts und der einzelnen Komponenten des primären Endpunkts in Woche 52 [1]

	Belimumab 1 mg/kg + Standardtherapie (N=288) [n (%)]	Belimumab 10 mg/kg + Standardtherapie (N=290) [n (%)]	Plazebo + Stan- dardtherapie (N=287) [n (%)]	Belimumab 1 mg/kg versus Plazebo Odds-Ratio (95 %-KI)	p-Wert	Belimumab 10 mg/kg versus Plazebo Odds-Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Patienten mit Ansprechen im SRI (primärer Endpunkt)	148 (51)	167 (58)	125 (44)	1,55 (1,10–2,19)	0,0129	1,83 (1,30–2,59)	0,0006
Patienten mit Verbesserung des SELENA-SLEDAI-Scores um mindestens 4 Punkte	153 (53)	169 (58)	132 (46)	1,51 (1,07–2,14)	0,0189	1,71 (1,21–2,41)	0,0024
Patienten ohne Verschlechte- rung in den BILAG-Subskalen*	226 (78)	236 (81)	210 (73)	1,38 (0,93–2,04)	0,1064	1,62 (1,09–2,42)	0,0181
Patienten ohne Verschlechte- rung in der PGA-Beurteilung†	227 (79)	231 (80)	199 (69)	1,68 (1,15–2,47)	0,0078	1,74 (1,18–2,55)	0,0048

SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; PGA: Physician's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall

* d. h. keine neue BILAG-A-Bewertung und nicht mehr als eine neue BILAG-B-Bewertung in den Subskalen der verschiedenen Organklassen

† erlaubt war eine Zunahme des PGA-Scores um <0,3 Punkte

teilung der Krankheitsaktivität setzt sich aus mehreren Subskalen zusammen (**Infokasten**). Ein Ansprechen im SRI war definiert als Verbesserung in der SELENA-SLEDAI-Skala um mindestens 4 Punkte ohne klinisch bedeutende Verschlechterung in den BILAG-Skalen und der PGA-Skala [1].

Ergebnisse

Der monoklonale Antikörper Belimumab war nach 52 Wochen gegenüber Plazebo signifikant überlegen: 51% der Patienten unter 1 mg/kg Belimumab und 58% der Probanden unter 10 mg/kg Belimumab sprachen auf die Therapie an, aber nur 44% der Patienten unter Plazebo (Tab. 1). Ein deutliches Ansprechen auf die Therapie wurde unter der höheren Belimumab-Dosis ab Woche 16, unter der niedrigen Dosis ab Woche 28 beobachtet. Eine Verringerung um mindestens vier Punkte auf der SELENA-SLEDAI-Skala in Woche 52 wurde unter Belimumab in beiden Dosierungen signifikant häufiger erreicht als unter Plazebo (Tab. 1). Ein Fortschreiten der Erkrankung, erfasst durch eine Verschlechterung auf

den BILAG-Skalen, trat unter 10 mg/kg Belimumab signifikant seltener ein als unter Plazebo. Eine Stabilisierung des Gesamtzustands (Ausbleiben einer Verschlechterung in der PGA-Skala um $\geq 0,3$ Punkte) war unter Belimumab wahrscheinlicher als unter Plazebo. 69% der Teilnehmer nahmen zu Studienbeginn mehr als 7,5 mg/Tag Prednison als Bestandteil der Standardmedikation ein. Bei ihnen konnte die Prednison-Dosis unter Belimumab (beide Dosierungen) häufiger für mindestens 12 Wochen um mindestens 50% oder auf weniger als 7,5 mg/Tag gesenkt werden als unter Plazebo. Ab Woche 15 bis zum Studienende wurde unter Plazebo signifikant mehr Prednison eingenommen als unter Belimumab 10 mg/kg. Von Beginn bis Woche 24 besserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen drei Armen gleichermaßen; bis Woche 52 war die Verbesserung in beiden Belimumab-Gruppen signifikant größer als unter Plazebo. Unerwünschte Ereignisse waren in allen drei Studienarmen vergleichbar häufig (Tab. 2). Schwere Infektionen

wurden bei 8 bzw. 4% der Patienten unter Belimumab und bei 6% der Patienten unter Plazebo beobachtet. Schwere Hypersensibilitäts- oder Infusionsreaktionen waren unter Belimumab numerisch häufiger als unter Plazebo. Es wurden keine bösartigen Erkrankungen berichtet [1].

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Phase-III-Studie belegen die Wirksamkeit und Sicherheit des humanen monoklonalen Antikörpers Belimumab bei der Behandlung des systemischen Lupus erythematosus. Die Hemmung des löslichen B-Lymphozyten-Stimulators (BLyS) ist eine völlig neue Option zur Behandlung dieser Autoimmunerkrankung.

Literatur

1. Navarra SV, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.
2. Cancro M, et al. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119:1066–73.
3. Fachinformation Benlysta® (Stand Juli 2011).
4. Furie RA, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143–51.
5. European Medicines Agency. Assessment report Benlysta, International Non proprietary Name: belimumab. Procedure No. EMEA/H/C/002015.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Tab. 2. Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE; Auswahl) [1]

	Belimumab 1 mg/kg + Standardtherapie (N=288) [n (%)]	Belimumab 10 mg/kg + Standardtherapie (N=290) [n (%)]	Plazebo + Standardtherapie (N=287) [n (%)]
Alle unerwünschten Ereignisse	264 (92)	266 (92)	263 (92)
Schwerwiegende UE	36 (13)	33 (11)	34 (12)
Schwerwiegende Infektionen	10 (3)	7 (2)	9 (3)
Schwerwiegende Infusions- reaktionen	3 (1)	4 (1)	1 (<1)

Aus Forschung und Entwicklung

ARISTOTLE-Studie

Apixaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Bei Patienten mit Vorhofflimmern führte eine Prophylaxe mit dem oralen Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban im Vergleich zu einer Antikoagulation mit Warfarin zu einer Reduktion der Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien. Darüber hinaus waren unter Apixaban auch die Sterblichkeit sowie die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen signifikant geringer.

Patienten mit Vorhofflimmern haben gegenüber Patienten mit einem Sinusrhythmus ein 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) kann das Schlaganfallrisiko um 60 bis 70 % reduziert werden. Vitamin-K-Antagonisten haben allerdings viele Nachteile, darunter eine schlecht vorhersehbare Pharmakodynamik und -kinetik, Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten und die Notwendigkeit regelmäßiger Gerinnungskontrollen. Darüber hinaus geht die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten mit einem nicht unerheblichen Blutungsrisiko einher. Dies erklärt, warum sie nur von etwa der Hälfte der Patienten eingenommen werden, bei denen die Indikation für eine orale Antikoagulation besteht. Apixaban (Eliquis®) ist ein neuer selektiver oraler Faktor-Xa-Antagonist, der in einer fixen Dosierung gegeben wird.

Tab.1. CHADS₂-Score

CHADS ₂ -Risikofaktoren	
C	Congestive heart failure (klinisch manifeste Herzinsuffizienz)
H	Hypertonie
A	Alter > 75 Jahre
D	Diabetes mellitus (behandelt)
S ₂	Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (2 Punkte!)

Jeder der ersten 4 Faktoren wird mit 1 Punkt bewertet, ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte mit 2 Punkten. Die Summe ergibt den CHADS₂-Score; je höher der Score, desto größer das Risiko für thromboembolische Ereignisse.

Bislang ist Apixaban zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zugelassen.

Studiendesign

Bei der ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation)-Studie handelte es sich um eine prospektive randomisierte verblindete Studie, in die 18 201 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren vaskulären Risikofaktor eingeschlossen wurden. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und hatten im Durchschnitt einen CHADS₂-Score (Tab. 1) von 2,1. 35,3 % der Studienteilnehmer waren Frauen.

Die Patienten erhielten entweder 5 mg Apixaban 2-mal täglich oder Warfarin mit einem Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0 bis 3,0.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt umfasste Schlaganfälle und systemische Embolien. Wichtigster sekundärer Studienendpunkt war Tod aufgrund jeglicher Ursache. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurde die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen untersucht.

Die Studie war darauf ausgerichtet, zunächst die Nichtunterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin zu belegen. Der Nachweis einer möglichen Überlegenheit von Apixaban in der Reduktion des primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkts sowie der Rate an Todesfällen aufgrund jeglicher Ursache sollte in einem zweiten Schritt erfolgen.

Es stand in der AMT

Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Arzneimitteltherapie 2011;29:294–301.

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: Rivaroxaban – eine neue Alternative zur Warfarin. Arzneimitteltherapie 2011;29:321–3.

Ergebnisse

Die Patienten wurden im Mittel 1,8 Jahre lang beobachtet.

Die Häufigkeit von *Schlaganfällen und systemischen Embolien* betrug in der Apixaban-Gruppe 1,27 % pro Jahr und in der Warfarin-Gruppe 1,60 % pro Jahr (Hazard-Ratio [HR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,95; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,01$ für Überlegenheit). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um 21 % zugunsten von Apixaban.

Die Rate an *schwerwiegenden Blutungskomplikationen* lag bei 2,13 % pro Jahr für Apixaban und bei 3,09 % pro Jahr für Warfarin (HR 0,69; 95%-KI 0,60–0,80; $p < 0,001$).

Die *Sterblichkeit* betrug 2,52 % pro Jahr mit Apixaban im Vergleich zu 3,94 % mit Warfarin (HR 0,89; 95%-KI 0,80–0,99; $p = 0,047$).

Hämorrhagische Schlaganfälle waren unter Apixaban um relativ 49 % gegenüber Warfarin reduziert (0,24 % versus 0,47 % pro Jahr; HR 0,51; 95%-KI 0,35–0,75; $p < 0,001$). *Ischämische Insulte* traten in beiden Behandlungsgruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (0,97 % versus 1,05 % pro Jahr; HR 0,92; 95%-KI 0,74–1,13; $p = 0,42$).

Apixaban wurde gut vertragen, insbesondere kam es nicht zu Veränderungen der Leberwerte.

Kommentar

In der Zwischenzeit gibt es drei neue Substanzen, die in großen randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprävention eingesetzt wurden. Dabigatran wurde in der RE-LY-Studie untersucht, Rivaroxaban in der ROCKET-AF-Studie

und Apixaban in der ARISTOTLE-Studie. Direkte Vergleichsstudien mit den drei Substanzen gibt es bislang nicht; aufgrund der dafür erforderlichen hohen Patientenzahlen sind solche Studien in absehbarer Zeit auch nicht zu erwarten. Daher ist man auf indirekte Vergleiche angewiesen:

Nach den Ergebnissen der großen Studien unterscheidet sich Apixaban von Dabigatran (150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich)

durch eine geringere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Unter 150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich kam es jedoch neben einer signifikanten Reduktion der Rate an zerebralen Blutungen auch zu einer signifikanten Abnahme der Rate an ischämischen Insulten.

Bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko ist demnach wahrscheinlich Dabigatran (150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich) die

bessere Wahl, während Patienten mit hohem Blutungsrisiko eher mit Apixaban behandelt werden sollten.

Quelle

Granger CB, et al.; ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Therapiehinweise

Kardiologie

Therapietreue bei der medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie

Im klinischen Alltag gibt es bei der medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie relevante Unterschiede in der Therapietreue: Am schlechtesten schnitten Diuretika und Betablocker ab, eine vergleichsweise gute Therapietreue wurde für Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmer festgestellt. Ungeachtet der Arzneistoffklassen war die Adhärenz allerdings insgesamt nicht gut.

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für zerebrale Ischämien und Blutungen. Bei der medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie spielen Nebenwirkungen der einzelnen Substanzklassen eine wichtige Rolle. Sie bestimmen unter anderem, wie regelmäßig Patienten Antihypertensiva einnehmen und wie häufig sie die Einnahme abbrechen. Durch eine unzureichende Adhärenz erklärt sich auch, warum weiterhin bei einem erheblichen Prozentsatz von Patienten mit arterieller Hypertonie eine Senkung des Blutdrucks unter 140/90 mmHg nicht gelingt.

Studiendesign und -ergebnisse

In der vorliegenden Metaanalyse wurden 17 randomisierte Studien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie mit insgesamt 935 920 Patienten berücksichtigt. Die Adhärenz wurde in diesen Studien anhand von Daten von

Krankenversicherungen und Apotheken beurteilt, aus denen hervorging, ob die Patienten ihre antihypertensive Medikation regelmäßig einnahmen. Verglichen wurden Diuretika, Betablocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten („Sartane“). Das mittlere Alter der Patienten betrug 61,7 Jahre, 53 % der Patienten waren Frauen. Während Betablocker im Mittel lediglich von 28 % der Patienten regelmäßig eingenommen wurden, erfolgte die Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei durchschnittlich 65 % der Patienten regelmäßig. Die Therapietreue war bei einer Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern höher als bei ACE-Hemmern (Hazard-Ratio [HR] 1,33; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,13–1,57), Calciumantagonisten (HR 1,57; 95%-KI 1,38–1,79), Diuretika (HR 1,95; 95%-KI 1,73–2,20) und Betablockern (HR 2,09; 95%-KI 1,14–3,85).

Nach „Herausrechnen“ des Einflusses von Abweichungen in den Studiendesigns waren die Unterschiede zwischen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern sowie zwischen Diuretika und Betablockern nicht mehr statistisch signifikant.

Kommentar

In der Zwischenzeit sind fast alle Antihypertensiva als Generika verfügbar, so dass – mit Ausnahme der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten – kaum relevante Unterschiede in den Behandlungskosten bestehen. Unter diesen Umständen sollte sich die antihypertensive Therapie unter anderem an der Therapietreue orientieren, die für ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten am höchsten ist. Dies ist relativ einfach dadurch zu erklären, dass diese beiden Medikamentengruppen die wenigsten Nebenwirkungen haben, und sollte bei der Neueinstellung, aber auch bei einer möglichen Therapieumstellung von Patienten mit arterieller Hypertonie berücksichtigt werden.

Quellen

Kronish IM, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611–21.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Nicht-ST-Hebungsinfarkt**Ticagrelor auch bei Patienten ohne geplante Invasivbehandlung besser als Clopidogrel**

Ebenso wie im Gesamtkollektiv der PLATO-Studie war Ticagrelor Clopidogrel auch in der Subgruppe der Patienten, bei denen initial keine invasive Behandlung vorgesehen war, im primären Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) überlegen. Schwere Blutungen waren unter Ticagrelor numerisch häufiger, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten ohne persistierende ST-Hebung wird bei niedrigem Risiko zunächst ein nichtinvasives Vorgehen empfohlen. Ein niedriges Risiko liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: kein erneutes Auftreten der Brustschmerzen, keine Anzeichen einer Herzinsuffizienz, keine Auffälligkeiten im EKG (initial und bei Wiederholung nach 6–9 Stunden), kein erhöhter Troponin-T-Spiegel (initial und nach 6–9 Stunden) und keine induzierbare Ischämie. Unabhängig davon, ob eine invasive Therapie erfolgt oder nicht, wird für Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS; z. B. Aspirin®) und Clopidogrel (z. B. Iscover®, Plavix®) über 12 Monate empfohlen.

Die beiden Inhibitoren des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ Clopidogrel und Prasugrel (Efient®) sind Prodrugs, die durch das Cytochrom-P450-System erst zu den aktiven Metaboliten metabolisiert werden müssen, was einen verzögerten Wirkungseintritt zur Folge hat. Außerdem binden sie irreversibel an

den Thrombozytenrezeptor, so dass die Blutplättchen während ihrer gesamten Lebensdauer beeinträchtigt sind. Das seit Januar 2011 verfügbare Ticagrelor (Brilique®) gehört zur neuen chemischen Substanzklasse der Cyclopentyltriazolopyrimidine, ist kein Prodrug und blockiert P2Y₁₂ reversibel. Da der Arzneistoff eine kürzere Halbwertszeit hat, muss er zweimal am Tag eingenommen werden.

Studiendesign und -ergebnisse

In der PLATO-Studie (Platelet inhibition and patient outcomes study) waren 18 624 Patienten mit instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- oder ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen und erhielten entweder Ticagrelor (initial 180 mg, dann 2-mal täglich 90 mg) oder Clopidogrel (initial 300–600 mg, dann 1-mal täglich 75 mg), jeweils in Kombination mit ASS. Ticagrelor war Clopidogrel im primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall signifikant überlegen (9,8% vs. 11,7%; Hazard-Ratio [HR] 0,84; $p < 0,001$). Bei 5 216 Patienten (28%) der PLATO-Studie war zum Zeitpunkt der Randomi-

sierung eine nichtinvasive Behandlung vorgesehen. In dieser prädefinierten Subgruppe erhielten 2 601 Patienten Ticagrelor und 2 615 Patienten Clopidogrel [1]. Wie in der Hauptstudie trat der primäre Endpunkt auch in der präspezifizierten Subgruppenanalyse unter Ticagrelor seltener ein als unter Clopidogrel (12,0% vs. 14,3%; HR 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–1,00; $p = 0,04$). Auch die Gesamtsterblichkeit (6,1% vs. 8,2%) und die kardiovaskuläre Mortalität (5,5% vs. 7,2%) waren bei Behandlung mit Ticagrelor geringer ($p = 0,01$ bzw. 0,02). Schwere Blutungen kamen unter Ticagrelor etwas häufiger vor (11,9% vs. 10,3%), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,08$).

Bedeutung für die Praxis

Ticagrelor erhielt in den aktuellen europäischen Revaskularisierungsleitlinien (Stand 2010) eine Klasse-1-Empfehlung für die invasive Behandlung des akuten Koronarsyndroms in Kombination mit ASS. Nach Meinung des Autors des Editorials [2] wird eine ähnliche Empfehlung für die nichtinvasive Behandlung bald folgen.

Quellen

1. James SK, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
2. Timmis A. Non-interventional management of acute coronary syndromes. *BMJ* 2011;342:d3263.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Vorschau:

In der nächsten *Arzneimitteltherapie* lesen Sie Übersichtsbeiträge zu den Themen:

- Neue Therapieansätze bei Hepatitis C
- Therapeutische Entwicklungen beim systemischen Lupus erythematoses

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische Hepatitis C

Der Proteasehemmer Telaprevir erhöht die Heilungsraten

Für therapienaive und vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 steht eine neue Therapieoption zur Verfügung: Mit dem Proteasehemmer Telaprevir (Incivo®) in Kombination mit einer Standardtherapie erhöht sich die Heilungsrate bei therapienaiven Patienten auf bis zu 79 % und bei vorbehandelten Patienten je nach Vortherapie auf bis zu 84 %. Die Zulassungsstudien sowie das Therapiemanagement und die „Stoppregeln“ für eine Telaprevir-haltige Therapie wurden am 28. September 2011 auf einer Veranstaltung des Unternehmens Janssen-Cilag in Düsseldorf vorgestellt.

Ziel der Hepatitis-C-Therapie ist es, das Virus zu eliminieren und ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response; SVR) zu erreichen. Ein SVR liegt vor, wenn auch sechs Monate nach Ende der Therapie kein Virus mehr nachweisbar ist, und wird dann als Heilung angesehen. Mit der bisherigen Standardtherapie aus Peginterferon und Ribavirin erreichen knapp die Hälfte der nichtvorbehandelten und knapp ein Drittel der vorbehandelten Patienten mit einer Infektion mit dem vorherrschenden Genotyp 1 ein anhaltendes virologisches Ansprechen.

Seit September 2011 steht der HCV-Proteasehemmer Telaprevir (Incivo®) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin für die Behandlung von therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zur Verfügung. Der direkt antiviral wirksame Proteasehemmer Telaprevir hemmt spezifisch die NS3.4A-Serin-Protease des Virus und verhindert somit dessen Replikation. Die Zulassung von Telaprevir beruht auf drei Phase-III-Studien, an denen insgesamt 1628 therapienaive und 662 vorbehandelte Patienten teilnahmen.

ADVANCE

In der dreiarmligen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie ADVANCE erhielten die Patienten (therapie-

naiv) randomisiert für acht (T8; n=364) oder zwölf (T12; n=363) Wochen eine Dreifachtherapie bestehend aus

- 3-mal täglich 750 mg (2 Tabletten à 375 mg) Telaprevir oral,
- 1-mal wöchentlich pegyliertes Interferon alfa-2a (PEG-IFN) s. c. und
- 2-mal täglich gewichtsadaptiert 1000 oder 1200 mg Ribavirin (RBV) oral.

Anschließend wurden die Patienten für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG-IFN/RBV (T8PR oder T12PR) behandelt; die Therapiedauer richtete sich nach dem virologischen Ansprechen in Woche 24 (Response-gesteuerte Therapie; RGT). Im Kontrollarm erhielten die Patienten in den ersten 12 Wochen Placebo und PEG-IFN/RBV und dann weitere 36 Wochen PEG-IFN/RBV (PR48).

Mit der zwölfwöchigen Tripeltherapie (T12PR) erreichten 79%, mit der achtwöchigen Tripeltherapie (T8PR) 69% der Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen im Vergleich mit 46% im Kontrollarm (jeweils $p < 0,001$ vs. Kontrolle). 58% aller mit Telaprevir behandelten Patienten sprachen rasch auf die Dreifachtherapie an, das heißt, die HCV-RNS war in den Wochen 4 und 12 nicht mehr nachweisbar (extended rapid virological response, eRVR). Diese Patienten konnten die Therapie bereits nach 24 Wochen beenden.

ILLUMINATE

Die offene Studie ILLUMINATE (n=540) ergab, dass bei therapienaiven Patien-

ten, die schnell ein anhaltendes virologisches Ansprechen (eRVR) erreichten, eine 24-wöchige Response-gesteuerte Therapie einer 48-wöchigen Therapie nicht unterlegen war. Alle Patienten erhielten zunächst zwölf Wochen lang die Dreifachtherapie. Insgesamt 65% der Patienten (n=352) sprachen auf die zwölfwöchige Dreifachtherapie mit einem eRVR an. Sie wurden randomisiert entweder für weitere 12 oder weitere 36 Wochen mit PEG-IFN/RBV behandelt, 92% bzw. 88% erreichten damit ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR). Im Gesamtkollektiv lag die SVR-Rate bei 72%.

REALIZE

In der doppelblinden, randomisierten Studie REALIZE erhielten 662 vorbehandelte Patienten entweder T12/PR48 (12 Wochen Dreifachtherapie, anschließend 36 Wochen PEG-IFN/RBV; n=266) oder T12/PR48 mit einer vorgeschalteten vierwöchigen Lead-in-Phase mit PEG-IFN/RBV (Lead-in-T12/PR48) oder 48 Wochen lang PEG-IFN/RBV. Die Patienten sprachen je nach Therapieerfolg der vorherigen PEG-IFN/RBV-Therapie an: Ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichten in der T12/PR-Gruppe 84% der Patienten mit vorherigem Relaps (Rückfall nach Ende der Therapie), 61% der Patienten mit vorherigem partiellem Ansprechen (Senkung der Viruslast um > 2 Logstufen, aber immer nachweisbar) und 31% der vorherigen Nullresponder (Senkung der Viruslast um < 2 Logstufen). Die vorgeschaltete Lead-in-Phase brachte keinen weiteren Vorteil (SVR-Raten: 88%, 54% bzw. 33%). Mit der Standardtherapie (PEG-IFN/RBV über 48 Wochen) erreichten 24%, 15% und 5% der Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen. Insgesamt 64% der Patienten mit einem Rückfall erreichten ein eRVR.

Unerwünschte Wirkungen

Die in den Studien berichteten häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Hautausschlag, Anämie, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, grippeähnliche Symptome, Fieber, anorektale

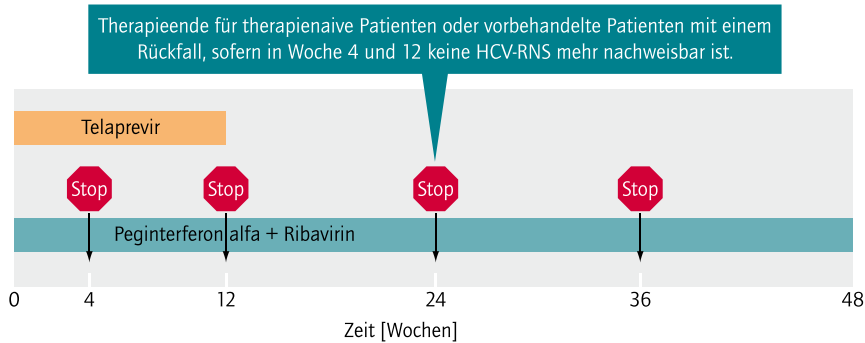


Abb. 1. Therapeutisches Vorgehen bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C

Alle Patienten werden zunächst zwölf Wochen lang mit der Telaprevir-haltigen Dreifachtherapie behandelt. Therapie-naive und vorbehandelte Patienten mit einem Rückfall, die unter der Tripeltherapie ein eRVR (extended rapid virological response; in Woche 4 und 12 keine HCV-RNS mehr nachweisbar) erreichen, werden anschließend für weitere 12 Wochen mit Peginterferon/Ribavirin (PEG-IFN/RBV) behandelt (Gesamtbehandlungsdauer: 24 Wochen), ansonsten für weitere 36 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen). Bei Patienten mit partiellem oder keinem Ansprechen auf die Vortherapie folgt auf die 12-wöchige Dreifachtherapie immer eine 36-wöchige Therapie mit Peginterferon/Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen); dies wird auch für Patienten mit einer Leberzirrhose empfohlen. Bei HCV-RNS-Konzentrationen > 1 000 I.E./ml in den Wochen 4, 12, 24 und 36 sollte die Dreifachtherapie wegen Resistenzentwicklung bzw. die PEG-IFN/RBV-Therapie wegen Unwirksamkeit abgesetzt werden.

Beschwerden und Durchfall. Wegen unerwünschter Ereignisse brachen 8% der Patienten aus den Telaprevir-Armen und 4% der Patienten aus den

Kontrollarmen die Studien vorzeitig ab. Kennzeichnend für die Therapie mit Telaprevir sind vor allem die Hautreaktionen. In den Placebo-kon-

trollierten Studien traten sie bei 55% der Patienten unter Telaprevir im Vergleich mit 33% unter PEG-IFN/RBV auf. Die Hautreaktionen waren in 90% der Fälle leicht bis mittelgradig ausgeprägt und betrafen weniger als 30% der Körperoberfläche. Bei schweren Hautreaktionen sollte Telaprevir sofort und bei anhaltenden Symptomen auch PEG-IFN/RBV abgesetzt werden.

Therapieschemata

In **Abbildung 1** ist das therapeutische Vorgehen in Abhängigkeit von Vorbehandlung und Ansprechen auf die Telaprevir-haltige Dreifachtherapie zusammengefasst.

Quelle

Prof. Dr. med. Thomas Berg, Leipzig; Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer, Hannover; Prof. Graham Forster, London/UK; Pressekonferenz „Mehr Patienten mit Hepatitis C heilen“ und Symposium „Protease-Inhibitoren: Antivirale Therapie bei Hepatitis C“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH, Düsseldorf, 28. September 2011.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Chronische Hepatitis-C-Infektion

Die Therapie wird immer erfolgreicher, aber auch komplizierter

Neue Tripeltherapien mit Proteasehemmern wie Boceprevir (Victrelis®), das seit dem 18. Juli 2011 EU-weit in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zugelassen ist, bessern die Heilungsraten der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 deutlich. Zugleich lässt sich durch eine am Ausmaß des frühen Therapieansprechens orientierte Strategie bei vielen Patienten die Behandlungsdauer praktisch halbieren. Voraussetzung für hohe Heilungsraten ist allerdings neben einer guten Therapieadhärenz und einer intensiven ärztlichen Betreuung der Patienten auch die Beachtung von „Stoppregeln“ zur Verhinderung der Resistenzentwicklung. Dies wurde beim „Victrelis®-Launch-Symposium“ des Unternehmens MSD am 23.09.2011 in Berlin berichtet.

Die Einbindung von Proteasehemmern in die Therapie der Hepatitis-C-Infektion erhöht die Heilungsraten im Vergleich mit einer herkömmlichen Behandlung von etwa 40% auf annähernd 70%. Durch eine Dreifachtherapie mit Boceprevir (Victrelis®) (3-mal täglich 800 mg) nach einer vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peg-

interferon alfa-2b (1,5 µg/kg KG) plus Ribavirin (600 bis 1 400 mg; auf zwei tägliche Dosen verteilt) sowie eine individuelle, an die Viruslast in den Wochen 8 bis 24 angepasste Therapie lassen sich die Ansprechraten weiter steigern. Das ergaben die beiden Zulassungsstudien für Boceprevir SPRINT-2 und RESPOND-2.

Es stand in der AMT

Chronische Hepatitis C: Höhere Chancen auf Heilung mit dem HCV-Proteasehemmer Boceprevir. Arzneimitteltherapie 2011;29:238–40.
Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

SPRINT-2

Die SPRINT(Serine protease inhibitor therapy)-2-Studie war eine Studie mit nichtvorbehandelten Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1. Das Studiendesign ist in **Abbildung 1** dargestellt. Von den Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten hatten (n=1 097), erreichten in den beiden Boceprevir-Gruppen 63 (Gruppe 2) bzw. 66% (Gruppe 3) ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virological response: keine HCV-RNS am Ende der Nachbeobachtungszeit nachweisbar) im Vergleich mit 38% in der Kontrollgruppe (jeweils p<0,001 vs. Kontrolle).

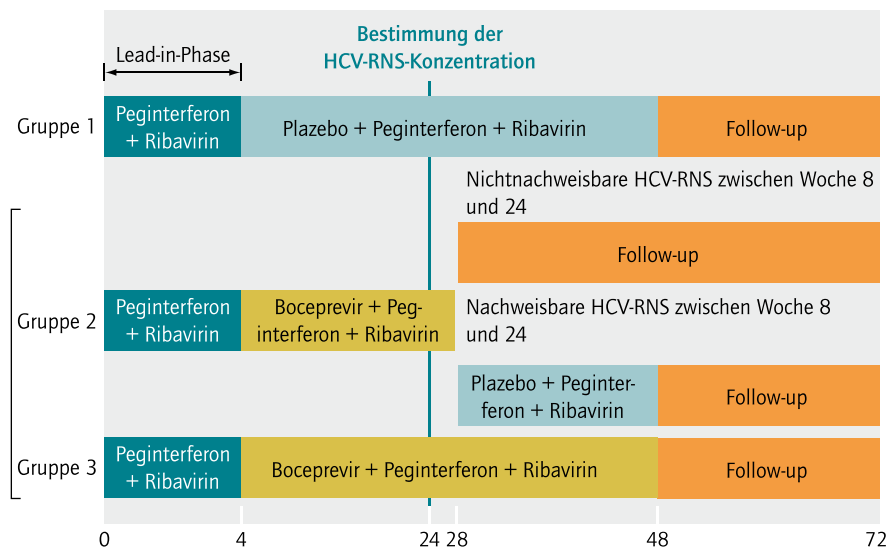


Abb. 1. Studiendesign der SPRINT(Serine protease inhibitor therapy)-2-Studie (nach [2])

Bei den Patienten, bei denen von Woche 8 bis 24 keine HCV-RNS mehr nachweisbar war, wurde in beiden Boceprevir-Gruppen eine Heilungsrate (SVR) von 96% erreicht; in der Kontrollgruppe erreichten 93% der Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen ($p=0,40$ Boceprevir vs. Kontrolle) [2].

RESPOND-2

In der RESPOND(Retreatment with HCV serine protease inhibitor boceprevir and PegIntron/Rebetol)-2-Studie erhielten bereits vorbehandelte Patienten ($n=403$) mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1), die einen Rückfall erlitten bzw. nicht auf die Vortherapie angesprochen hatten, nach einer vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon/Ribavirin über 32 (Gruppe 2) bzw. 44 Wochen (Gruppe 3) zusätzlich Boceprevir. Die Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurden wie in der SPRINT-2-Studie behandelt (Abb. 1).

In den beiden Boceprevir-Gruppen erreichten signifikant mehr Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) als in der Kontrollgruppe (59% [Gruppe 2] bzw. 66% [Gruppe 3] vs. 21%; $p<0,001$). Die SVR-Raten in Abhängigkeit vom Behandlungserfolg der Vortherapie sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Von den Patienten, bei denen bereits in Woche 8 keine HCV-RNS mehr nachweisbar war, erreichten 86% (64 von 74 Patienten in Gruppe 2) bzw. 88% (74 von 84 Patienten in Gruppe 3) ein anhaltendes virologisches Ansprechen (Kontrollgruppe: 100%; 7 von 7 Patienten).

Therapiedauer

Definitiv gestoppt werden sollte eine Boceprevir-Tripeltherapie laut aktuellem Behandlungsschema bei einer HCV-RNS-Last von über 100 I. E./ml in Woche 12 sowie bei nachweisbarer HCV-RNS in Woche 24. Dagegen könnte

bei nichtnachweisbarer HCV-RNS nach der vierwöchigen Lead-in-Phase sogar die herkömmliche Behandlung über einen Zeitraum von 24 bis 30 Wochen ausreichend sein.

Bedeutung der Therapieadhärenz

Unter der neuen Tripeltherapie hat die Bedeutung einer ausreichenden Therapieadhärenz zugenommen. Die maximal erreichbaren Heilungsraten von bis zu 90% setzen nämlich voraus, dass mindestens 80% der Proteasehemmer-Dosis über mindestens 80% der geplanten Therapiedauer eingenommen werden. Selbst in den beiden Zulassungsstudien für Boceprevir erreichten nur 57% (SPRINT-2) bzw. 61% der Patienten (RESPOND-2) dieses Ziel, obwohl die ausgegebenen Dosen protokolliert wurden. Wurden beide Adhärenzvorgaben verfehlt, sank die Heilungsrate in dieser Analyse drastisch auf 12 bis 36%. Von den vorbehandelten Patienten wurde unter diesen Bedingungen keiner geheilt. Ebenfalls bedeutsam, wenngleich von geringerem Einfluss, ist ein korrektes Dosierungsintervall von 7 bis 9 Stunden bei der dreimal täglichen Gabe des Proteasehemmers Boceprevir, der zusammen mit der Nahrung eingenommen werden soll.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Tripeltherapie mit Proteasehemmern zählen mit etwa 50% Anämien mit einem Abfall der Hämoglobinkonzentration auf unter 10 g/dl sowie reversible Geschmacksstörungen. Das Ausmaß der Anämien ist jedoch ein positiver Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen. Sie verliefen zudem nur zu etwa 2% gravierend mit einem Abfall unter 8 g/dl. Sollte bei Risikopatienten ein Interventionsbedarf bestehen, sollte vorzugsweise die Ribavirin-Dosis – schrittweise um 200 mg/Tag – reduziert werden. Die Analyse von Komorbiditäten und weiteren eingenommenen Medikamenten vor Therapiebeginn ist wichtig. HCV-Proteasehemmer werden über das hepatische Cytochrom-P450-System metabolisiert und hemmen das Isoenzym CYP3A4. Dabei kann es zu relevanten Interaktionen mit anderen Arzneistoffen kommen. Unter Telaprevir sind Anstiege der Plasmakonzentra-

Tab. 1. RESPOND-2-Studie: SVR-Raten (SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen) in Abhängigkeit vom Behandlungserfolg der Vortherapie (nach [3])

	Gruppe 1 (Placebo + Peginterferon + Ribavirin; $n=80$)	Gruppe 2 (Boceprevir + Peginterferon + Ribavirin über 32 Wochen; $n=162$)	Gruppe 3 (Boceprevir + Peginterferon + Ribavirin über 44 Wochen; $n=161$)
Patienten mit Rückfall nach Vortherapie ¹ ($n=259$)	29%	69%	75%
Patienten mit Nichtansprechen auf die Vortherapie ² ($n=144$)	7%	40%	52%

¹ definiert als nichtnachweisbare HCV-RNS am Ende der Vortherapie ohne Erreichen eines anhaltenden virologischen Ansprechens; ² Abnahme der HCV-RNS-Konzentration [I. U./ml] um mindestens 2 Logstufen in Woche 12 der Vortherapie, HCV-RNS jedoch über die gesamte Dauer der Vortherapie messbar

tionen von Amlodipin auf 270%, von Atorvastatin auf 788%, von Tacrolimus sogar auf 7000% und von Ciclosporin auf 460% gemessen worden. Boceprevir wird hauptsächlich durch die Aldo-Keto-Reductase metabolisiert, ist aber ein Inhibitor von CYP3A4. Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist daher kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP-3A4/5 abhängt

und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Ergotderivaten.

Auch Grapefruitsaft und Johanniskraut sollten wegen ihrer Metabolisierung über Cytochrom P450 von Patienten unter einer HCV-Tripeltherapie unbedingt gemieden werden.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. Michael Kraus, Altötting, Prof. Dr. med. Hartwig Klinker, Würzburg; „VICTRELIS® Launch Symposium“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH, Berlin, 23. September 2011.
2. Poordad F. Boceprevir for untreated Chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011;364:1195–206.
3. Bacon BR, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011;364:1207–17.

Dr. Andreas Häckel, Frankfurt am Main

NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie

Pemetrexed/Cisplatin zur Erstlinientherapie bei älteren Patienten

Mit der Kombination Pemetrexed/Cisplatin steht eine wirksame und vergleichsweise gut verträgliche Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem nichtplattenepithelialem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zur Verfügung. Von der Behandlung profitieren Patienten aller Altersstufen in gleichem Ausmaß; insbesondere für ältere Patienten ist die Kombination aufgrund ihrer guten Verträglichkeit eine Option, wie bei einem Workshop der Firma Lilly im Oktober 2011 erläutert wurde.

Rund 60% der Patienten mit NSCLC sind über 60 Jahre alt, zwischen 35 und 40% sind älter als 70 Jahre. Die weit verbreitete Ansicht, dass das Lungenkarzinom bei älteren Menschen weniger rasch fortschreitet, ist aber eindeutig falsch. Beim älteren Patienten sind jedoch die therapeutischen Möglichkeiten durch Komorbiditäten und eine Reihe weiterer Faktoren, die die Verträglichkeit der Chemothera-

pie einschränken können, limitiert (Tab. 1). National und international wird empfohlen, ältere Patienten mit einer Monotherapie aus Gemcitabin oder Vinorelbin zu behandeln. Allerdings gibt es durchaus fitte ältere Patienten, die auch eine aggressivere Behandlung vertragen. Insbesondere bei gutem Allgemeinzustand scheinen Effektivität und Nutzen einer Chemotherapie bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar zu sein. Bei sehr gebrechlichen älteren Patienten muss die Indikation jedoch sehr zurückhaltend gestellt werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sind Symptomlinderung, Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung des Überlebens die wichtigsten Ziele der palliativen Behandlung. Seit April 2008 ist für Patienten mit fortgeschrittenem, nichtplattenepithelialem NSCLC die Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed (Alimta®) und Cisplatin zugelassen.

In der für die Zulassung relevanten, auf Nichtunterlegenheit angelegten Studie von Scagliotti et al. (J Clin Oncol 2008;26:3543–51), an der 1725 Pa-

tienten mit fortgeschrittenem NSCLC teilnahmen, konnte durch die Erstlinientherapie mit Pemetrexed/Cisplatin eine mit Gemcitabin/Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit erreicht werden (Gesamtüberleben median jeweils 10,3 Monate). Patienten mit nichtplattenepithelialem NSCLC überlebten bei Behandlung mit Pemetrexed/Cisplatin signifikant länger (11,8 Monate) als bei Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin (10,4 Monate). Am deutlichsten fiel der Überlebensvorteil bei Patienten mit Adenokarzinomen aus: Sie lebten bei Gabe von Pemetrexed/Cisplatin im Median 12,6 Monate im Vergleich zu 10,9 Monaten unter Gemcitabin/Cisplatin ($p=0,03$). In beiden Studienarmen war jeweils etwa ein Drittel der Patienten 65 Jahre alt oder älter. Sie profitierten tendenziell sogar stärker von der Behandlung als die unter 65-Jährigen.

Neben der Wirksamkeit spricht die gute Verträglichkeit der Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin für die Anwendung bei älteren Patienten. Im Pemetrexed/Cisplatin-Arm waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie ($p\leq 0,001$), febrile Neutropenie ($p=0,002$) und Alopezie ($p<0,001$) vom Grad 3 oder 4 signifikant seltener als im Vergleichsarm.

Die Verträglichkeit wurde in der Studie von Scagliotti et al. zusätzlich durch die Erfassung der „Überlebenszeit ohne therapiebedingte höhergradige Nebenwirkungen“ berücksichtigt. Das Gesamtüberleben ohne therapiebedingte Grad-3/4-Toxizitäten war im Gesamtkollektiv bei Gabe von Pemetrexed/Cisplatin mit 5,6 Monaten signifikant länger als bei Gabe von Gemcitabin/Cisplatin mit 2,8 Monaten ($HR=0,70$; $p<0,001$). Bei Patienten mit nichtplat-

Tab. 1. Faktoren, die bei älteren Patienten die Verträglichkeit einer Chemotherapie einschränken können [nach Ficker]

Komorbiditäten
Zunahme des Körperfettanteils
Abnahme des Körperwassergehalts
Funktionseinschränkungen von Nieren und Leber
Eingeschränkte Knochenmarkreserve
Schlechter Ernährungsstatus
Mentaler Status
Emotionaler Status
Geriatrische Symptome wie Demenz, Sturzneigung, Inkontinenz
Mehrfachmedikation

tenepithelialer Tumorhistologie fiel dieser Nutzen noch deutlicher aus: Die mediane Überlebenszeit betrug unter Pemetrexed/Cisplatin 5,9 Monate, unter Gemcitabin/Cisplatin dagegen nur 2,8 Monate (HR=0,64; $p < 0,001$).

Pemetrexed zeichnet sich also im Vergleich zu anderen Zytostatika durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus; die nichthämatologischen und hämatologischen Toxizitäten sind deutlich geringer ausgeprägt.

Quelle

Prof. Dr. Joachim H. Ficker, Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Klinikworkshop „Update NSCLC: Der ältere Lungenkrebspatient im Fokus“, Nürnberg, 11. Oktober 2011, veranstaltet von Lilly Oncology.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
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 82-245, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

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
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. 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 unverlangt 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.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für 5-Aminolävulinsäure (Ameluz, Biofrontera Bioscience): Die photosensibilisierende Substanz soll zur Behandlung von leichten bis mäßig schweren Formen der aktinischen Keratose im Gesicht und auf der Kopfhaut eingesetzt werden. Die Substanz wird als Prodrug in die Tumorzelle aufgenommen und dort zu Protoporphyrin IX umgewandelt. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Zulassungsempfehlung für Mannitol (Bronchitol, Pharmaxis Pharmaceuticals): Der Zuckeralkohol soll als Pulverinhalation zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur bestmöglichen Standardbehandlung eingesetzt werden. Mannitol hat hyperosmolare Eigenschaften, ändert die Viskoelastizität des Schleims und verbessert die Hydrierung der periziliären Flüssigkeitsschicht. Insgesamt trägt es zu einer verstärkten mukoziliären Clearance bei. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Keine Zulassungsempfehlung für Alipogen tiparvovec (Glybera, Amsterdam Molecular Therapeutics): Das Gentherapeutikum sollte zur Behandlung von Patienten mit Lipoproteinlipasemangel eingesetzt werden. Da die Wirksamkeit nicht ausreichend belegt werden konnte, wird die Zulassung nicht empfohlen. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für HPV-Impfstoff (Cervarix, Glaxo-SmithKline): Der gegen onkogene humane Papillomaviren (HPV) gerichtete Impfstoff kann zukünftig auch bei Kindern ab neun Jahren zur Prävention HPV-assoziiierter Zervixkarzinome und prämaligener zervikaler Läsionen eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Saxagliptin (Onglyza, BMS, AstraZeneca): Der DPP-4-Hemmer soll zukünftig auch in Kombination mit Insulin ohne oder mit Metformin zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Überprüfung des kardiovaskulären Risikos von nichtselektiven NSAR begonnen: Obwohl ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle nicht ausgeschlossen werden konnte, beurteilte die EMA im Jahr 2006 das Nutzen-Risiko-Verhältnis der NSAR positiv, einschließlich der Gabe von hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung. Die Europäische Kommission finanzierte eine epidemiologische Studie, um das kardiovaskuläre und gastrointestinale Risiko von NSAR weiter zu untersuchen. Die Daten der Safety-of-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-(SOS-) Studie und weiterer Studien sind seit Kurzem verfügbar und werden nun geprüft. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Überprüfung des kardiovaskulären und kutanen Risikos von Strontiumranelat (Protelos, Servier): Strontiumranelat führt in Einzelfällen zu venösen Thromboembolien und Hautausschlägen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Die vorliegenden Daten sollen nun überprüft werden. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Abschluss der Nutzen-Risiko-Bewertung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (z.B. Candesartan, Valsartan, Irbesartan): Bei Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten besteht kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Krebserkrankungen, so die abschließende Bewertung der EMA. Vor einiger Zeit hatte eine Metaanalyse den Verdacht auf ein leicht erhöhtes Risiko ergeben. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

Abschluss der Nutzen-Risiko-Bewertung von Pioglitazon (Actos, Takeda Pharma) wegen Blasenkrebsrisiko: Die EMA bestätigt eine erhöhte Inzidenz von Blasenkrebs unter Anwendung von Pioglitazon, bewertet aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis für selektionierte Patienten weiterhin als positiv. Es sollen nur Patienten mit Pioglitazon behandelt werden, deren Blutzucker mit anderen Antidiabetika nicht zufriedenstellend eingestellt werden kann. Zudem muss überwacht werden, ob die Patienten auf Pioglitazon ansprechen. Mitteilung der EMA vom 20.10.2011

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).

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)

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von Clobazam (Onfi, Catalent Pharma Solutions): Das Benzodiazepin wurde als Orphan Drug zur Zusatztherapie bei epileptischen Anfällen bei Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Mitteilung der FDA vom 24.10.2011

Zulassung von Deferipron (Ferriprox, ApoPharma): Die Substanz bindet Metallkationen und soll zur Therapie der Eisenüberlastung bei Patienten mit Thalassaemia major eingesetzt werden, die nicht adäquat auf eine Therapie mit einem Chelatbildner wie Deferoxamin angesprochen haben. In Deutschland ist Deferipron ebenfalls zugelassen. Mitteilung der FDA vom 14.10.2011

Update zur Sicherheit von Linezolid (Zyvox, in Deutschland Zyvoxid) und **Methylenblau** in Kombination mit Antipsychotika: Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylenblau oder Linezolid und serotonergen Antipsy-

chotika wurden zentralnervöse Nebenwirkungen im Sinne eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Bei beiden Substanzen steht nun fest, dass dies vor allem bei Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) und im Falle von Methylenblau bei Clomipramin vorgekommen ist. Linezolid und Methylenblau sollten daher nicht zusammen mit serotonergen Arzneimitteln gegeben werden, es sei denn, es liegen zwingende Gründe vor.

Mitteilung der FDA vom 21.10.2011

Weltweite Marktrücknahme von Drotrecogin alfa (Xigris, Lilly): In den USA war das Sepsis-Medikament seit 2001 und in Europa seit 2002 zugelassen. In einer aufgrund einer Forderung der EMA durchgeführten Studie konnte kein Beweis für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorgelegt werden, bei Patienten im septischen Schock war die Letalität innerhalb von 4 Wochen mit Drotrecogin alfa sogar erhöht, wenn auch nicht signifikant. Daher wurde Drotrecogin alfa nun weltweit vom Markt genommen.

Mitteilung der FDA vom 25.10.2011

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Sicherheitshinweis zu Methylergometrinhydrogenmaleat (Methergin, Novartis): Als Lösung zur oralen Einnahme wird Methergin vom Markt genommen. Grund sind Fallberichte zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern/unsachgemäßem Gebrauch bei Neugeborenen, insbesondere Verwechslungen mit anderen Arzneimitteln in Tropfenform. Die ungewollte Exposition von Neugeborenen mit Methergin kann zu Gefäßverengungen, Schläfrigkeit, Krampfanfällen, Nierenversagen und Atemstillstand führen. Bei nicht erfolgter entsprechender Behandlung wurden auch Todesfälle gemeldet. Methergin Injektionslösung ist zur Behandlung von Blutungen nach Abort, verstärkten postpartalen Blutungen und Subinvolutio uteri zugelassen. Ärzte müssen das Arzneimittel entsprechend der aktuell

genehmigten Fachinformation und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die einzelne Patientin verschreiben. Frauen dürfen während der Behandlung und mindestens noch zwölf Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen. In diesem Zeitraum gewonnene oder abgepumpte Milch ist zu entsorgen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt in der Regel fünf Tage.

Mitteilung des BfArM vom 14.10.2011

Stufenplanverfahren zu Pelargoniumhaltigen Arzneimitteln eingeleitet: Aufgrund der zunehmenden Zahl von Verdachtsmeldungen zu Leberschäden bei der Anwendung von Pelargoniumhaltigen Arzneimitteln leitet das BfArM ein Stufenplanverfahren der Stufe I mit dem Ziel des Informationsaustausches ein. Das BfArM hat die pharmazeutischen Unternehmer darüber in einem Stufenplanschreiben informiert.

Mitteilung des BfArM vom 04.10.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Dabigatranetexilat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Der direkte Thrombinhemmer ist in der Europäischen Union zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz sowie zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zugelassen.

Fallberichte aus Japan über letale Blutungen, die meist bei älteren Menschen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion auftraten, sind Anlass für neue Empfehlungen zur Überprüfung der Nierenfunktion: Vor einer Behandlung sollte bei allen Patienten die Nierenfunktion überprüft werden, bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist Dabigatranetexilat kontraindiziert. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion überprüft werden, wenn eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird. Bei älteren Patienten (>75 Jahre) oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

sollte die Nierenfunktion mindestens einmal im Jahr überprüft werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 178 vom 28.10.2011

Rote-Hand-Brief zu Sildenafil (Revatio, Pfizer) bei Kindern mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH): In einer klinischen Studie wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko von pädiatrischen Patienten mit PAH bei der Verwendung von höheren als den empfohlenen Dosen von Sildenafilcitrat beobachtet. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung für Patienten ≤20 kg ist 10 mg dreimal täglich, für Patienten >20 kg beträgt sie 20 mg dreimal täglich. Die Fachinformation wurde aktualisiert und enthält nun einen Warnhinweis, dass bei pädiatrischen Patienten die empfohlenen Dosierungen nicht überschritten werden sollten.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 173 vom 06.10.2011

Vertriebseinstellung von Lepirudin (Refludan, Celgene): Lepirudin ist indiziert zur Gerinnungshemmung bei Erwachsenen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II und thromboembolischer Erkrankung, die eine parenterale antithrombotische Therapie erfordern. Zum 1. April 2012 wird der Vertrieb von Refludan dauerhaft eingestellt. Die Entscheidung basiert nicht auf Sicherheitsbedenken. Behandlungsalternativen werden aufgeführt.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 176 vom 24.10.2011

Bettina Christine Martini,
Legau

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

WWW.

arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ mit
Volltextzugriff