AMT 30. Jahrgang Heft 1 Januar 2012

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Therapeutische Entwicklungen beim systemischen Lupus erythematodes

Neue Therapieansätze bei Hepatitis C

Neuer nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer Rilpivirin

Colchicin verhindert Perikarditis-Rezidive

Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom

Notizen

Lernen + punkten AMT Zertifizierte Fortbildung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

1

PVST · Deutsche Post AG · Entgelt bezahlt · E3763 · Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart · Postfach 10 10 61 · 70009 Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 1
Januar 2012

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. Krieglstein, 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 Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, 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

Frank Lammert, Homburg
Meilensteine der Behandlung der chronischen Hepatitis C 1
Auf dem Weg zur Interferon-freien Therapie?

Übersichten

Robert Dinser und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Therapeutische Entwicklungen beim systemischen Lupus erythematodes 3

Georgios Grammatikos und Christoph Sarrazin, Frankfurt am Main
Neue Therapieansätze bei Hepatitis C 8

Zertifizierte Fortbildung 19

Klinische Studie

Therapienaive HIV-1-Patienten:
Neuer nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer Rilpivirin 21

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 23

Chronische lumboradikuläre Schmerzen: Kaudale epidurale Glucocorticoid-Injektionen sind nicht wirksam – Vorhofflimmern: Kein Effekt von Irbesartan auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse – Schlaganfall: Kein Nutzen durch Blutdrucksenkung mit Candesartan in der akuten Phase – Zentrale neuropathische Schmerzen: Wenig Nutzen von Pregabalin bei zentralen Schmerzen nach Schlaganfall

Kongresse, Symposien, Konferenzen 26

Perikarditis: Colchicin verhindert Rezidive – Impfempfehlung der STIKO: Pneumokokken: Impfraten bei Senioren zu gering – Intensivmedizin: Stickstoffmonoxid-Inhalation gegen pulmonale Hypertonie bei Patienten mit Herzoperationen – Uveales Melanom mit Leberbefall: Chemotherapie direkt in die Leber verlängert das krankheitsfreie Überleben – Fortgeschrittenes Melanom: Immuntherapie mit Ipilimumab in der Zweitlinientherapie – Metastasiertes Melanom: Immuntherapie verlängert Überleben auch in der First-Line-Therapie – Chronische Hepatitis B: Bei Therapieanpassung hat Tenofovir einen hohen Stellenwert

Notizen 34

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

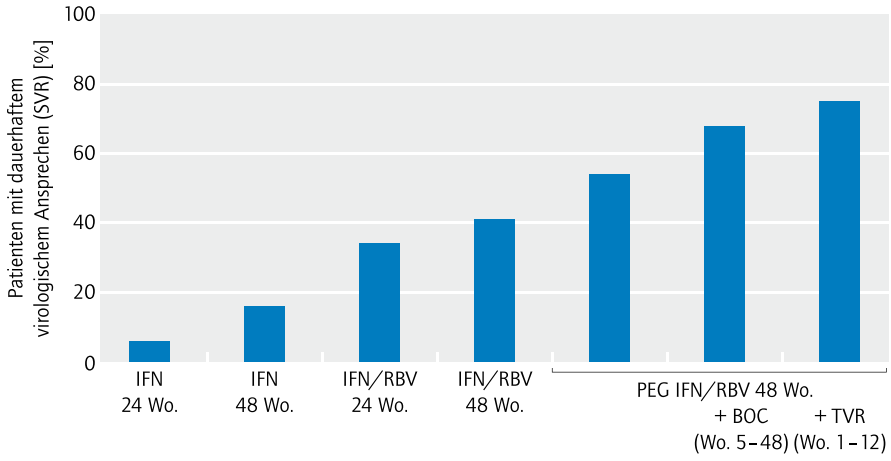
Impressum 36

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Meilensteine der Behandlung der chronischen Hepatitis C

Auf dem Weg zur Interferon-freien Therapie?



Therapieerfolge bei chronischer Hepatitis C mit Interferon-haltigen Therapieregimen
[schematisch in Anlehnung an Mauss S, et al. Hepatology – A clinical textbook. Düsseldorf 2010 (www.HepatologyTextbook.com)] (IFN: Interferon; RBV: Ribavirin; PEG IFN: Peginterferon; BOC: Boceprevir; TVR: Telaprevir)

In den letzten Jahren hat sich die Therapie der Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion kontinuierlich verbessert, zunächst durch Einführung von Interferon alfa in den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts, dann durch die Kombination mit Ribavirin, dessen molekulare Wirkungsmechanismen bis heute nicht vollständig aufgeklärt sind. Mit der Kombination von pegyliertem Interferon alfa (Peginterferon) und Ribavirin konnten Heilungsraten bis 50 % beim häufigen HCV-Genotypen 1 erzielt werden, die interessanterweise signifikant von Varianten des *IL28B*-Gens (kodiert Interferon lambda) des Patienten abhängen. Die kürzlich publizierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS; www.dgvs.de) und der European Association for the Study of the Liver (EASL; www.easl.ch) fassen die aktuellen Therapieempfehlungen bei Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis C konzise zusammen und verdeutlichen die hierbei mögliche Individualisierung der Therapiedauer in Abhängigkeit von der initialen Kinetik der Viruselimination.

Dennoch sind die aktuellen Leitlinien bereits zum Zeitpunkt der Veröffentlichung überholt: Aktuelle Publikationen von Phase-III-Studien (SPRINT-2, RESPOND-2, ADVANCE, REALIZE) im New England Journal of Medicine belegen, dass Inhibitoren der viralen NS3/4A-Protease die Effektivität der bisherigen Kombinationstherapie entscheidend steigern können. Die Einbindung der Proteaseinhibitoren in die antivirale Therapie erhöht die Heilungsraten bei bisher nicht behandelten Patienten oder Patienten mit Relapse in der Vortherapie auf über 70 %. Seitdem die beiden Medikamente Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) im Juli bzw. September 2011 zugelassen wurden, werden sie in kontinuierlich steigendem Umfang vielen der weltweit über 170 Millionen mit HCV infizierten Patienten verschrieben. Dies spiegelt sich beispielsweise darin wider, dass der Umsatz von Telaprevir allein im 3. Quartal 2011 420 Millionen Dollar erreichte und das Medikament damit auf dem Weg ist, der schnellste Blockbuster in der Geschichte der Entwicklung neuer Arzneimittel zu werden.

Und dies, obgleich beide Medikamente Patient und Arzt vor besondere Herausforderungen stellen: Eine große Zahl von Tabletten muss sehr regelmäßig, bevorzugt mit einer (fettreichen) Mahlzeit eingenommen werden, um ausreichende Wirkspiegel zu gewährleisten; der verschreibende Arzt ist gezwungen, sich auf dermatologische Nebenwirkungen (von Rash-artigen Hautausschlägen bis zum Stevens-Johnson-Syndrom) einzustellen und ausgeprägten Anämien mit Transfusionen oder Epoetin (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen) zu begegnen. Wichtig ist es in dieser Situation, die Therapie nicht mit einer reduzierten Dosis des Proteaseinhibitors fortzuführen und die neuen Stoppregeln zu beachten, um der Entwicklung resistenter Viren vorzubeugen. Beide Protease-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

inhibitoren sind zudem durch mannigfaltige Arzneimittelinteraktionen gekennzeichnet, da sie wie zahlreiche andere Wirkstoffe durch das P-Glykoprotein transportiert und über Cytochrom P450-3A4 metabolisiert werden.

Kürzlich wurde der Nutzen von Boceprevir im Rahmen des neuen systematischen Verfahrens gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet: Für die Indikation therapieerfahrener und therapienaiver Patienten ohne Zirrhose besteht nach Beurteilung des IQWiG ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar sei, von Boceprevir + Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin. Die Studien zu Boceprevir lieferten aber keine verwertbaren Ergebnisse für die Indikation bei Patienten mit Zirrhose, bei denen die Effektivität der Proteaseinhibitoren geringer ist, häufiger mit Komplikationen zu rechnen ist und das Auftreten von Infektionen begünstigt werden kann. Insgesamt wird deutlich, dass für die Zukunft insbesondere Studien mit den neuen Medikamenten bei schwer zu behandelnden Patienten (Zirrhose, Koinfektionen, Kinder, nach Lebertransplantation, seltene HCV-Genotypen) zu fordern sind. Unklar bleibt, warum das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einschätzt, da die Bedeutung des Endpunkts „dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (sustained viral response, SVR) und damit der Heilung für den weiteren Verlauf der Erkrankung – ebenso wie bei anderen potenziell tödlichen Infektionskrankheiten – als gesichert anzusehen ist.

Die „Pipeline“ der Arzneimittelhersteller ist gefüllt: Auf dem Jahreskongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) im November 2011 wurden weitere Studien vorgestellt, bei denen kein Interferon mehr eingesetzt wird. Diese Behandlung wird von vielen Patienten, die die grippeartigen, hämatologischen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen der Interferon-basierten Kombinationstherapie fürchten, dringlich erwartet. Die Kombination von NS5A-Inhibitor und NS3/4A-Proteaseinhibitor war beispielsweise bei Patienten mit Genotyp 1, die auf eine Vortherapie nicht angesprochen hatten, wirksam, und die Kombination des spezifischen Nukleosid-analogen Polymeraseinhibitors PSI-7977 mit Ribavirin erreichte sogar bei allen Patienten mit Genotyp 2/3 (n=10) nach nur 12 Wochen ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Aufgrund der Studienergebnisse mit PSI-7977 und weiteren neuen „direct antiviral agents“ (DAA) kaufte das US-Biotechnologie-Unternehmen Gilead die Herstellerfirma Pharmasset kürzlich für 11 Milliarden Dollar – in der Hoffnung, in wenigen Jahren die Zulassung für eine Interferon-freie Therapie der Hepatitis C erreichen zu können. Unklar ist, ob es gelingen wird, eine gut verträgliche „Jumbo-Pille“ herzustellen, die mehrere Wirkstoffe bei guter Verträglichkeit enthält und die Mehrzahl der Patienten heilt, oder ob die Therapie der chronischen Hepatitis C aufgrund der komplexen Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen künftig in der Hand weniger ausgewiesener Spezialisten liegen wird.

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapeutische Entwicklungen beim systemischen Lupus erythematodes

Robert Dinser und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch ein variables klinisches Erscheinungsbild charakterisiert ist: Neben allgemeinen Symptomen wie Fieber, Schwäche und Gewichtsverlust können Muskel- und Gelenkbeschwerden, Hauterscheinungen, Blutbildveränderungen und Organmanifestationen im Bereich des Herzens (z. B. Perikarditis), der Lunge (z. B. Pleuritis), der Niere (Lupus-Nephritis) oder des Nervensystems auftreten. Die Inzidenz liegt bei 5–10/100 000 pro Jahr; Frauen sind etwa 10-mal häufiger betroffen als Männer.

Im vorliegenden Beitrag werden neuere Entwicklungen in der Behandlung des systemischen Lupus erythematodes dargestellt, wobei zunächst auf die Behandlung mortalitätsassoziierter Faktoren und Manifestationen des systemischen Lupus erythematodes und anschließend auf die Behandlung relevanter morbiditätsassoziierter Faktoren eingegangen wird.

Antimalariamedikamente werden zunehmend großzügig angewendet. Eine für die Klinik zufriedenstellende Wirksamkeit der Zytokin- und Zell-inhibierenden monoklonalen Antikörper konnte bisher noch nicht belegt werden.

Arzneimitteltherapie 2012;30:3–7.

Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie des systemischen Lupus erythematodes (SLE) bleiben eine Herausforderung für Ärzte und Patienten. Das liegt zum einen daran, dass die Beschwerden und Befunde sehr vielfältig sein können, weshalb die Erkrankung auch als das Chamäleon der Inneren Medizin bekannt ist. Zum anderen führt gerade die Verschiedenheit der Krankheitsbilder und -ausprägungen zu einem Mangel an therapeutischer Evidenz, da dadurch die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien erschwert wird. Dennoch hat sich die Prognose des systemischen Lupus erythematodes, gemessen an einem Rückgang der standardisierten Mortalitätsrate, in den letzten Jahrzehnten deutlich gebessert [1].

Der Übersichtlichkeit wegen werden nachfolgend zunächst die Entwicklungen in der Behandlung der mortalitätsdeterminierenden Manifestationen bzw. Komplikationen des systemischen Lupus erythematodes dargestellt, bevor morbiditätsrelevante Behandlungsstrategien erörtert werden. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die Arzneistoffe, die bei systemischem Lupus erythematodes eingesetzt werden.

Entwicklungen in der Behandlung mortalitätsassoziierter Faktoren und Manifestationen

Basistherapie mit Antimalariamedikamenten

Seit Jahren werden – vor allem bei kutanem und muskuloskeletalem Befall – sogenannte Antimalariamedikamente wie Chloroquin und Hydroxychloroquin in der Behandlung des systemischen Lupus erythematodes eingesetzt. Die Ergebnisse einer großen retrospektiven Kohortenanalyse legten einen positiven Einfluss einer langfristigen (mehr als zwei Jahre dauernden) Einnahme von Antimalariamitteln auf das Gesamtüberleben nahe [2], wobei allerdings das Studiendesign nicht hinsichtlich Störfaktoren wie Krankheitsaktivität kontrolliert wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer prospektiven Kohortenanalyse sowie einer Fall-Kontroll-Studie beschrieben [3, 4]. In beiden Arbeiten wurde versucht, Störfaktoren durch Regressionsanalysen zu berücksichtigen. Methodisch bedingte Zweifel können nicht mit letzter Sicherheit ausgeräumt werden, es kann jedoch zusätzlich angeführt werden, dass neu oder weiter eingenommene Antimalariamedikamente auch bei Patienten mit stabilem systemischem Lupus erythematodes in älteren randomisierten kontrollierten Untersuchungen einen positiven Effekt auf die Häufigkeit von Schüben und die Eintrittswahrscheinlichkeit von Organschäden hatten [5–7]. Aus den Studiendaten kann eine ungefähre Number needed to treat (NNT) von 5 zur Vorbeugung eines schweren Schubs abgeleitet werden. Weitere jüngere Arbeiten zeigen einen positiven Einfluss von Antimalariamedikamenten beispielsweise auf thrombovaskuläre Ereignisse [8]. Die Daten sollten auch vor dem Hintergrund beurteilt werden, dass die in den letzten Jahren untersuchten Biologika-Therapien trotz aufwendiger Studiendesigns und hoher Patientenzahlen keine überzeugenderen Ergebnisse brachten.

Prof. Dr. med. Robert Dinser, Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Benekestraße 2–8, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: r.dinser@kerckhoff-klinik.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Arzneistoffe, die bei systemischem Lupus erythematodes eingesetzt werden (teilweise nur im Rahmen von Studien)

Arzneistoff	Handelsname
Chloroquin, Hydroxychloroquin	Resochin®, Quensyl®
Cyclophosphamid	Endoxan®
Mycophenolatmofetil*, Mycophenolat-Natrium*	z. B. CellCept®, Myfortic®
Azathioprin	z. B. Imurek®
Ciclosporin*	z. B. Sandimmun®
Tacrolimus*	z. B. Prograf®
Methotrexat (MTX)*	z. B. Methotrexat „Lederle"
Belimumab	Benlysta®
Rituximab*	MabThera®

* nicht zur Behandlung bei systemischem Lupus erythematodes zugelassen

Zwar besteht bei Einnahme von Antimalariamedikamenten das Risiko einer Retinopathie, bei Dosierungen unter 6,5 mg/kg Körpergewicht und regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen ist dieses Risiko allerdings sehr gering [9]. Letztlich hat sich in den letzten Jahren der Konsens entwickelt, dass jeder Patient mit systemischem Lupus erythematodes – sofern keine Kontraindikationen vorliegen – auf ein Antimalariamedikament eingestellt werden sollte.

Nephritis

Einer der krankheitsbezogenen mortalitätsassoziierten Faktoren ist der Nachweis einer proliferativen Glomerulonephritis der Klasse III–V [1, 10]. Die schlechte Prognose dieser Organmanifestation wurde entscheidend durch den konsequenten Einsatz von *Cyclophosphamid* verbessert [11]. Damit ergibt sich eine Number needed to treat von etwa 1,5 zur Vermeidung eines chronischen Nierenversagens über mehr als zehn Jahre. In den Behandlungsstudien der letzten Jahre hat man sich vor allem mit Möglichkeiten zur Reduktion der Toxizität, vor allem der Gonadentoxizität und der Anfälligkeit für Infektionen unter der Therapie, beschäftigt. Ein immer häufiger angewandtes Protokoll ist das dosisreduzierte *Euro-Lupus-Protokoll*, bei dem 6 x 500 mg Cyclophosphamid alle zwei Wochen appliziert werden.
In der Euro-Lupus Nephritis Trial [12] wurden 90 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und einer proliferativen Glomerulonephritis entweder über 10 Wochen niedrig dosiert mit Cyclophosphamid wie angegeben behandelt oder sie erhielten zunächst sechsmal in monatlichen Abständen und dann zweimal in dreimonatlichen Abständen über ein Jahr Cyclophosphamid in einer Dosis von initial 500 mg/m^2 Körperoberfläche mit Nadir-gesteuerten Anpassungen bis zu 1 500 mg pro Dosis. Die Ergebnisse der Nierenfunktionsparameter waren in beiden Gruppen vergleichbar. Schwere Infektionen waren numerisch seltener (7 vs. 17 Ereignisse), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Eine therapieassoziierte Amenorrhö war in beiden Gruppen gleich häufig [12]. Nach zehn Jahren war das Langzeitergebnis bezüglich Wirkung und Toxizität vergleichbar, auch fand sich kein Unterschied in der Fertilität [13].
Zur Prävention von Infertilität unter Cyclophosphamid-Therapie ist möglicherweise eine Steuerung der Ovarialfunktion durch Injektion von *GnRH-Analoga* hilfreich [14]. Allerdings hat dies noch keinen Eingang in die Empfehlungen der Fachgesellschaften gefunden.
Anstelle von Cyclophosphamid wird in der Remissionsinduktion zunehmend *Mycophenolatmofetil* eingesetzt. In Zieldosierungen bis 3 g ist Mycophenolatmofetil Cyclophosphamid bezüglich der Nierenfunktion sowie weiterer Aktivitätsparameter des systemischen Lupus erythematodes zumindest gleichwertig [15], es kann jedoch eine verminderte Gonadentoxizität vermutet werden. Auch unter Mycophenolatmofetil trat eine hohe Zahl schwerer Infektionen auf – ob die Zahl schwerer Infektionen durch Gabe von Mycophenolatmofetil gegenüber einer Behandlung mit Cyclophosphamid vermindert werden kann, ist noch unklar [16]. Ein Argument für den Einsatz von Mycophenolatmofetil besteht bei Patienten afroamerikanischer und südamerikanisch-hispanischer Abstammung, da diese schlechter auf Cyclophosphamid ansprechen als kaukasische Patienten [16]. Möglicherweise kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Mycophenolatmofetil-Therapie durch pharmakokinetische Messungen während der Behandlung verbessert werden [17]. Mycophenolatmofetil ist nicht für die Behandlung des systemischen Lupus erythematodes oder der damit einhergehenden Nephritis zugelassen, der Einsatz erfolgt also off-Label.
Nach der Remissionsinduktionsphase kann mit guter Evidenz *Azathioprin* oder *Mycophenolatmofetil* zur Remissionserhaltung gegeben werden [18].
Nicht vergessen sollte man bei aller Konzentration auf immunologisch orientierte Therapien, dass auch die glomeruläre Protektion durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und eine strikte Blutdruckeinstellung zentral bedeutsam für den Erhalt der Nierenfunktion sind [19]. Eine intensivierte Blutdruckeinstellung unter 130/80 mm Hg scheint allerdings keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen [20].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Das standardisierte Mortalitätsratio für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes in den letzten Jahrzehnten im Gegensatz zu anderen Organmorbiditäten leicht gestiegen [1]. Sowohl die Mortalität als auch die Morbidität von Schlaganfällen und Myokardinfarkten sind bei Lupus deutlich gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [21, 22]. Zu erklären ist das über eine negative Interaktion zwischen klassischen Risikofaktoren und krankheitsassoziierten Endothelschäden (z. B. Vaskulitis), chronisch-perpetuierenden Entzündungen und weiteren prothrombogenen immunologischen Phänomenen wie der Bildung von Phospholipid-Antikörpern [23].
Die Polymorbidität von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes erschwert die Rekrutierung von Patienten für randomisierte kontrollierte Studien, weshalb eine entsprechende Evidenz zur Prävention harter klinischer Endpunkte auch nicht verfügbar ist [24]. Dennoch werden ein Screening und die konsequente Behandlung klassischer Risikofaktoren wie bei „Nicht-SLE-Patienten" empfohlen [25].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studie mit Atorvastatin 40 mg täglich versus Plazebo konnte nach zwei Jahren keinen Effekt auf Surrogatparameter der Atherosklerose wie koronare Verkalkungen, Intima-Media-Dicke oder Plaques der Arteria carotis feststellen, auch eine Wirkung auf Entzündungsparameter fand sich nicht [26].

Eine *immunologische Behandlung* hat außer bei speziellen Indikationen wie der myokardialen Vaskulitis oder der Myokarditis keinen Stellenwert, abgesehen vielleicht von einem großzügigen Einsatz von Antimalariamitteln auch zur Verbesserung beispielsweise des Lipid-Profils [27].

Invasive perkutane kardiologische Interventionen bei koronaren Gefäßstenosen sind bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes deutlich weniger erfolgreich als bei „konventionell koronarkranken" Patienten [28].

Infektionen

Das Risiko für virale und bakterielle Infektionen ist bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [25] und trägt auch zur erhöhten Mortalität bei [2]. In mehreren randomisierten kontrollierten Studien wurde in den letzten Jahren erneut die Sicherheit einer Impfung mit Totimpfstoffen gezeigt, bei allerdings geringerer Effektivität der Impfantwort [29, 30]. Dennoch wird die Größenordnung der immunologischen Antwort als ausreichend beurteilt [31]. Patienten ohne hämatologische Aktivität der Erkrankung und mit insgesamt geringerer Krankheitsintensität zum Zeitpunkt der Impfung scheinen eher von dieser zu profitieren [32]. Über die Empfehlung zum klinischen Monitoring und zur aggressiven Behandlung von Infektionen hinaus, halten wir Impfungen mit Totimpfstoffen gegen häufige Erreger wie Pneumokokken und Influenzaviren generell für empfehlenswert. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen, beispielsweise gegen Gelbfieber bei Auslandsreisen, muss mangels Daten im Einzelfall abgeschätzt werden.

Entwicklungen in der Behandlung morbiditätsassoziierter Faktoren und Manifestationen

Allgemeine Krankheitsaktivität

Neben den weiter unten beschriebenen „Biologika"-Studien sind in den letzten Jahren Untersuchungen zur Wirksamkeit konventioneller Therapeutika über einzelne Organmanifestationen hinaus durchgeführt worden:

- Relevant ist hier vor allem die Beobachtung, dass *Mycophenolatmofetil* nicht nur bei der Behandlung der Lupus-Nephritis wirksam ist, sondern auch Remissionen in anderen Bereichen wie dem mukokutanen, muskuloskeletalen und respiratorischen System erreicht werden können [33]. Problematisch bleibt, wie bereits erwähnt, die fehlende Zulassung von Mycophenolatmofetil in dieser Indikation in Deutschland bei gleichzeitig hohen Therapiekosten.
- Eine Steigerung der *Cyclophosphamid*-Dosis durch monatliche Gabe von 50 mg/kg pro Tag über 4 Tage scheint – im Gegensatz zur Behandlung primärer Vaskulitiden – keine wesentlich stärkere Wirkung als die konventionell dosierte Therapie mit monatlich 750 mg/m^2, beides über 6 Monate und gefolgt von zwei weiteren vierteljährlichen Gaben, zu haben [34].
- Kleinere nichtkontrollierte Behandlungsstudien legten eine Wirkung von *Ciclosporin* und *Tacrolimus* bei Glucocorticoid-refraktären, eher milden Verlaufsformen des systemischen Lupus erythematodes nahe [35, 36]. Zumindest für Ciclosporin wurde auch in einer kontrollierten Studie eine mit Azathioprin vergleichbare Effektivität als Glucocorticoid-sparendes Agens bei Patienten mit aktivem Lupus gezeigt [37]. Neben den klassischen Basistherapeutika wie Chloroquin, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Methotrexat und Cyclophosphamid ist somit zunehmend auch Evidenz für Ciclosporin als Therapeutikum für die immunologische Aktivität bei systemischem Lupus erythematodes gegeben.

Ein Großteil der neueren Studien zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes sind Industrie-gesponserte Behandlungsstudien mit *Zytokin-inhibierenden spezifischen Antikörpern („Biologika")*. Diesen Arbeiten ist gemeinsam, dass eine hohe Patientenzahl mit einer Vielzahl zu untersuchender Parameter rekrutiert werden konnte, das Ausmaß der Effekte der jeweiligen Interventionen im Vergleich zu den älteren, oben zitierten Arbeiten zu Hydroxychloroquin oder Cyclophosphamid aber eher gering war.

Mit *Belimumab* wurde im Juli 2011 ein monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozyten-Stimulator BLyS als Zusatztherapie für erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes zugelassen, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNS-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. In die zur Zulassung führende Phase-III-Studie BLISS-52 [38] waren 867 Patienten mit aktivem systemischem Lupus erythematodes

Infokasten: Komponenten des Systemic Lupus Erythematosus Responder Index zur Bestimmung von Veränderungen der Krankheitsaktivität

- SELENA-SLEDAI (Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment – systemic lupus erythematosus disease activity index): Maß zur Beurteilung von Lupus-Schüben, bei welchem in die Beurteilung der SLEDAI und sein Ansteigen im Verlauf, die globale Arzteinschätzung, organbezogene Verschlechterungen und Therapiemodifikationen einbezogen werden.
- BILAG (British isles lupus assessment group): Organsystem-bezogene Beurteilung der aktuellen bzw. der früheren Aktivität, eingeteilt in Skalen von A bis E, mit A starker Aktivität mit Notwendigkeit der Modifikation der immunologischen Therapie, E fehlender Aktivität derzeit und in der Vergangenheit. Beurteilt werden Allgemeinsymptome, das mukokutane, neurologische, mukuloskeletale, kardiovaskuläre und respiratorische sowie das renale Organ und das Vorhandensein einer Vaskulitis.

Es stand in der AMT

Systemischer Lupus erythematodes: Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab 2011;29:387–8.

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

eingeschlossen. Die Krankheitsaktivität der Kohorte war gering bis mittelgradig, mit nur geringer Häufigkeit von renalen und zentralnervösen Manifestationen. Es konnte eine positive Wirkung von Belimumab sowohl auf den SELENA-SLEDAI-Aktivitätsindex (siehe **Infokasten**) als auch auf die Rate an Verschlechterungen auf der BILAG-Skala (siehe **Infokasten**) gezeigt werden. Zudem konnte ein Glucocorticoid-sparender Effekt errechnet werden. Anhand der Studienergebnisse [38] kann eine Number needed to treat von 10 für eine klinisch noch relevante Verminderung auf der SELENA-SLEDAI-Skala um 4 Punkte und von 9 für eine längerfristige Reduktion der Glucocorticoid-Dosis auf unter 7,5 mg Prednisolon bzw. weniger als 50 % der Ausgangsdosis errechnet werden. Um einen höhergradigen Schub (BILAG-Klasse A im Sinne einer aktiven Organbeteiligung mit Notwendigkeit der Modifkation der immunologischen Therapie oder zwei Organe mit BILAG-Klasse B im Sinne einer milden, aber behandlungsbedürftigen Organaktivität) zu verhindern, müssen rechnerisch 17 Patienten behandelt werden [38]. Möglicherweise kann die Zulassung dieses Medikaments im klinischen Alltag auch als Argumentationshilfe bei der Beantragung einer Kostenübernahme für Arzneistoffe, die off-Label eingesetzt werden, dienen.

Randomisierte Untersuchungen zur Anwendung von *Rituximab* bei systemischem Lupus erythematodes haben in im Vergleich zur oben diskutierten Studie zu Belimumab weniger komplexen Endpunkten keine signifikante Wirksamkeit ergeben [39]. Allerdings konnte in einer im Nachhinein angefertigten Auswertung der EXPLORER(The exploratory phase II/III evaluation of rituximab)-Studie durchaus eine Wirksamkeit bei der Vermeidung schwerer Schübe (BILAG A) gezeigt werden: Darin ergab sich immerhin eine Number needed to treat von 7 [40]. Trotz fehlender prospektiver Daten wird Rituximab seit Längerem immer wieder auch erfolgreich bei therapierefraktären schweren Verläufen eingesetzt [41]. Möglicherweise ist der Nutzen von Rituximab bei schweren Verläufen durch eine Kombination mit Cyclophosphamid zu verbessern [42], dies bedarf aber weiterer therapeutischer Studien.

Auch andere zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen auf dem Markt befindliche Anti-Zytokin-Antikörper wurden in Studien bei systemischem Lupus erythematodes angewendet. An größeren Studien mit negativem Ergebnis wurde jedoch lediglich eine Studie zu *Abatacept* publiziert [43]. Für *Tocilizumab* und *Infliximab* konnte in kleineren Studien bei Patientensubgruppen eine Wirksamkeit gezeigt werden [44, 45], aufgrund der geringen Patientenzahlen sind diese Ergebnisse jedoch schwer zu bewerten. Beispielsweise hat Tocilizumab in der 20-wöchigen Dosisfindungsstudie bei 68 % der Patienten klinisch relevante Infektionen verursacht.

Weitere Anti-Zytokin-Antikörper sind in teils fortgeschrittener Entwicklung, die mögliche klinische Bedeutung ist aber noch nicht abzuschätzen. Eine Übersicht findet sich bei Francis und Perl 2009 [46].

Erschöpfungssyndrom (Fatigue)

Jenseits der organassoziierten Aktivität steht aus Patientensicht oft eine starke Erschöpfungsproblematik im Vordergrund, die nicht selten zu deutlich erhöhtem Glucocorticoid-Gebrauch durch die Patienten führt. Verschiedene psychotherapeutische Ansätze wie Psychoedukation und kognitive Verhaltenstherapie haben bei Erschöpfung ohne Organaktivität einen positiven Effekt gezeigt [47, 48]. Auch kardiovaskuläres Training kann eine Verminderung der Erschöpfungssymptomatik bewirken [49].

Die Datenlage zur medikamentösen Behandlungen der isolierten Lupus-assoziierten Erschöpfung ist durchwachsen. Für *Chloroquin* konnte in einer älteren Untersuchung eine positive Wirkung auf die Erschöpfungssymptomatik gezeigt werden [50]. *Dehydroepiandrosteron* (200 mg/d) erwies sich bei Patientinnen mit nichtaktivem Lupus gegenüber Plazebo jedoch als nicht überlegen [51].

Schwangerschaft

In einer wichtigen Studie wurde gezeigt, das durch intravenöse Immunglobulin-Substitution (400 mg/kg Körpergewicht in dreiwöchentlichen Abständen zwischen der 12. und 24. Schwangerschaftswoche) bei Patientinnen mit Anti-Ro/SS-A-Antikörpern und einer vorherigen Schwangerschaft mit fetalem Herzblock oder neonatalem Hautlupus die Rate an fetalen Herzblöcken nicht gesenkt werden konnte [52]. Ein möglicher Grund für die fehlende Wirksamkeit könnte sein, dass in den verwendeten Chargen der Immunglobulin-Lösung weniger Anti-Idiotyp-Antikörper gegen den primären Antikörper enthalten waren [53].

Thromboserisiko unter Hormontherapie

Von hoher klinischer Relevanz ist eine andere, etwas ältere randomisierte kontrollierte Studie, in der das Thromboserisiko von nicht oder stabil gering aktiven Patientinnen mit systemischem Lupus erythematodes unter einer niedrig dosierten oralen kontrazeptiven Hormonbehandlung untersucht wurde [54]. Beruhigenderweise fand sich kein erhöhtes Risiko für Krankheitsexazerbationen oder Thrombosen, wobei allerdings Patientinnen mit erhöhtem Thromboserisiko ausgeschlossen worden waren. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei einer vergleichenden Arbeit verschiedener, auch hormoneller, Kontrazeptionsmethoden [55]. Allerdings war bei der höher dosierten Estrogen- und Progesteron-Hormonsubstitutionstherapie postmenopausaler Frauen durchaus ein geringfügig erhöhtes Risiko von milden und moderaten Schüben zu verzeichnen [56], so dass zwar eine Hormonersatztherapie nicht grundsätzlich kontraindiziert ist, aber durchaus individuell abgewogen werden muss.

Fazit

Trotz der Vielzahl an Therapiestudien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, bleibt die Behandlung des systemischen Lupus erythematodes im Wesentlichen gegenüber dem Beginn dieses Jahrtausends unverändert. Sie besteht weiterhin hauptsächlich aus der Anwendung älterer immunologischer Medikamente und Antimalariamittel sowie der konsequenten Reduktion von Risikofaktoren für nicht primär immunologische Krankheitsausprägungen. Die durch die Erfolge der Biologika bei entzündlichen Gelenkerkrankungen bestehenden Erwartungen in die Zyto-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

kin- oder Zell-spezifischen Behandlungen haben sich bisher nicht erfüllt.

Weiterhin fehlen weiterführende randomisierte Studien zur Therapie neuropsychiatrischer Manifestationen. Gerade hier ist das Zusammenspiel zwischen immunologischer Aktivität, thrombophilem Risiko und psychosomatischem Reaktionsmuster klinisch schwer zu trennen, was eine evidenzbasierte Therapiesteuerung erschwert.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erhielten Vortragshonorare von Novartis (RD, UML), Roche (RD, UML), BMS (UML), MSD (UML)

Developments in the treatment of systemic lupus erythematosus

Recent developments in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) are discussed with respect to their influence on mortality associated manifestations and other morbidities. The central message is the increasing role of antimalarials. The size effect of the cytokine- and cell-inhibiting monoclonal antibodies is currently not sufficient in routine clinical settings.

Key words: Systemic lupus erythematosus, treatment, antimalarials, biologics

Literatur

(Das ausführliche Liteaturverzeichnis mit den Titeln der Artikel finden Sie in der Online-Version diese Beitrags unter www.arzneimitteltherapie.de)

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, et al. Arthritis Rheum 2006;54: 2550–7.
2. Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, et al. Arthritis Rheum 2010;62: 855–62.
3. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, et al. Lupus 2006;15:577–83.
4. Alarco'n GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, et al. Ann Rheum Dis 2007;66:1168–72.
5. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. N Engl J Med 1991;324: 150–4.
6. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, et al. Lupus 1996;5:237–41.
7. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, et al.; The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus 1998;7:80–5.
8. Jung H, Bobba R, Su J, et al. Arthritis Rheum 2010;62:863–8.
9. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, et al. Ophthalmology 2003;110:1321–6.
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, et al. Kidney Int 2004; 65:521–30.
11. Steinberg AD. Kidney Int 1986;30:769–87.
12. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, et al. Arthritis Rheum 2002;46:2121–31.
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:61–4.
14. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, et al. J Womens Health 2009;18:311–9.
15. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, et al. N Engl J Med 2005; 353:2219–28.
16. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, et al. J Am Soc Nephrol 2009;20:1103–12.
17. Zahr N, Arnaud L, Marquet P, Haroche J, et al. Arthritis Rheum 2010;62: 2047–54.
18. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69:2083–9.
19. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997;349:1857–63.
20. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, et al. Lancet 2005;365:939–46.
21. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, et al. Arthritis Rheum 2001;44:2331–7.
22. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, et al. Arthritis Care Res 2010;62:881–7.
23. López-Pedrera C, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Cuadrado MJ. J Biomed Biotechnol 2010;pii:607084 (Epub 2010 Sep 26).
24. Costenbader KH, Karlson EW, Gall V, de Pablo P, et al. Arthritis Rheum 2005;53:718–23.
25. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, et al. Ann Rheum Dis 2010;69: 1269–74.
26. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:760–5.
27. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, et al. Arthritis Care Res 2011;63:530–4.
28. Maksimowicz-McKinnon K, Selzer F, Manzi S, Kip KE, et al. Circ Cardiovasc Interv 2008;1:201–8.
29. Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, et al. Arthritis Rheum 2011;63:3502–11, doi: 10.1002/art.30576.
30. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1068–73.
31. Elkayam O, Amir S, Mendelsohn E, Schwaber M, et al. Arthritis Care Res 2011;63:1062–7.
32. Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedeke AB, et al. Arthritis Rheum 2011;63:2396–406.
33. Ginzler EM, Wofsy D, Isenber D, Gordon C, et al. Arthritis Rheum 2010;62: 211–21.
34. Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, Gladstone D, et al. Arthritis Rheum 2010;62:1487–93.
35. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, et al. Rheumatol Int 2011;31:757–63.
36. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Lupus 2010;19:162–9.
37. Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, et al. Rheumatol 2010;49:723–32.
38. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Levy RA, et al. Lancet 2011;377: 721–31.
39. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, et al. Arthritis Rheum 2010;62:222–33.
40. Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, et al. Lupus 2011;20:709–16.
41. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Calleja JL, et al. Clin Exp Rheumatol 2010;28:468–76.
42. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:330–4.
43. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, et al. Arthritis Rheum 2010;62:3077–87.
44. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, et al. Arthritis Rheum 2010;62:542–52.
45. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, et al. Rheumatology 2009;48:1451–4.
46. Francis L, Perl A. Expert Opin Pharmacother 2009;10:1481–94.
47. Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, et al. Arthritis Rheum 2004;50:1832–41.
48. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramirez MI, Sabio-Sanchez JM, Coin MA, et al. Psychother Psychosom 2010;79:107–15.
49. Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RT, et al. Arthritis Rheum 2005;53:838–44.
50. Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. J Rheumatol 1975;2:323–30.
51. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL, Bijl M, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1144–7.
52. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, et al. Arthritis Rheum 2010;62:1138–46.
53. Routsias JG, Kyriakidis NC, Friedman DM, Llanos C, et al. Arthritis Rheum 2011;63:2783–9.
54. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, et al. N Engl J Med 2005;353:2550–8.
55. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, et al. N Engl J Med 2005;353:2539–49.
56. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, et al. Ann Intern Med 2005;142:953–62.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Therapieansätze bei Hepatitis C

Georgios Grammatikos und Christoph Sarrazin, Frankfurt am Main

Die chronische Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion ist eine der häufigsten weltweit verbreiteten chronischen Lebererkrankungen und geht mit schwerwiegenden Komplikationen wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom einher. Unter der antiviralen Therapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin können Patienten, die mit dem in Europa und Nordamerika am häufigsten vorkommenden Genotyp 1 infiziert sind, nur in ungefähr 40 bis 50 % der Fälle geheilt werden. Zusätzlich zu der beschränkten Eradikationseffizienz spielen therapieassoziierte Nebenwirkungen unter der bis zu 72 Wochen dauernden Therapie eine wichtige Rolle bei der Adhärenz der behandelten Patienten. Zahlreiche direkt antiviral wirksame Medikamente befinden sich aktuell in präklinischer und klinischer Entwicklung. Die ersten, im Juli bzw. September 2011 zugelassenen NS3/4A-Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir führen in Kombination mit der bisherigen Standardtherapie zu einer deutlichen Verbesserung der viralen Eradikationsraten um 25 bis 30 Prozentpunkte im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie. Allerdings ist die Wirksamkeit von Telaprevir und Boceprevir im Wesentlichen auf den Genotyp 1 beschränkt, so dass es bis zur Zulassung weiterer direkt antiviral wirksamer Substanzen mit breiterem Wirkungsspektrum für Patienten mit anderen HCV-Genotypen zunächst bei der dualen Standardkombinationstherapie bleibt. Weiterhin sind zahlreiche zusätzliche Nebenwirkungen und ein komplexes Einnahmeschema bei der Anwendung von Telaprevir und Boceprevir zu beachten. Zudem liegen bisher kaum Erfahrungen für besondere Patientensubgruppen wie Transplantierte, Kinder oder Patienten mit HIV-Koinfektion vor, bei denen der Einsatz der beiden Protease-Inhibitoren durch mögliche Medikamenteninteraktionen kompliziert wird. In weiteren, derzeit laufenden Studien wird untersucht, ob durch Kombination mehrerer direkt antiviral wirksamer Medikamente mit und ohne Interferon alfa eine noch effektivere Therapie zur erfolgreichen Eradikation des Hepatitis-C-Virus entwickelt werden kann.

Arzneimitteltherapie 2012;30:8–18.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Grundlagen der chronischen Hepatitis-C-Infektion

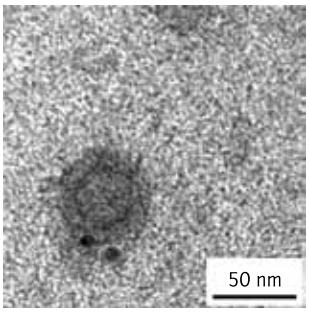
Die erfolgreiche Behandlung chronischer viraler Hepatitiden ist eine essenzielle Voraussetzung für die effektive kausale Bekämpfung hepatologischer Komplikationen im Sinne einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms, die mit einer signifikanten Letalität bei den betroffenen Patienten verbunden sind. Einen chronifizierenden Hepatitis-Verlauf zeigen lediglich das Hepatitis-B/D- und das Hepatitis-C-Virus. Durch bereits verfügbare, effektive gegen das Hepatitis-B-Virus gerichtete Vakzinen und Arzneistoffe hat die chronische Hepatitis-C-Infektion in der westlichen Welt bei der leberbezogenen Mortalität an Bedeutung gewonnen. Mit 170 Millionen infizierten Individuen weltweit und mit allein in Deutschland 350 000 bis 500 000 Betroffenen stellt die chronische Hepatitis-C-Infektion eine beträchtliche gesundheitliche Belastung dar, deren effektive Behandlung zu einer großen Herausforderung der klinischen Versorgung geworden ist.

Erreger

Die Charakterisierung des Hepatitis-C-Virus (HCV) im Jahr 1989 aus dem Serum von Patienten mit einer Non-A-non-B-Posttransfusionshepatitis und über die Infektion von Schimpansen [7] war ein Meilenstein der Molekularbiologie und der Hepatologie. Das Hepatitis-C-Virus gehört zur Familie der Flaviviridae und dem Genus Hepacivirus. Anhand der unterschiedlichen Nukleotidsequenzen sind bisher mindestens sechs verschiedene HCV-Genotypen identifiziert worden, die sich in ihrer geographischen Verteilung und ihrem Ansprechen auf die antivirale Therapie erheblich voneinander unterscheiden [20]. Das in einer Proteinhülle geschützte Genom des Hepatitis-C-Virus ist ein Ribonukleinsäure-(RNS-)Molekül mit einer Länge von etwa 9600 Nukleotiden. Seine Translation ergibt ein einzelnes

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin, Dr. med. Georgios Grammatikos, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: sarrazin@em.uni-frankfurt.de

a



b

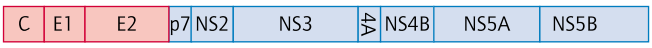


Abb. 1. (a) Elektronenmikroskopisches Bild eines in vitro generierten Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Partikels mit sphärischer Morphologie und einem Durchmesser von ungefähr 55 nm [43]; (b) Unterteilung des HCV-Polyproteins in strukturelle Proteine (rot) und nichtstrukturelle Proteine (blau)

Polyprotein, das durch verschiedene virale und wirtseigene Proteasen in drei strukturelle und sieben nichtstrukturelle Proteine gespalten wird (**Abb. 1**) [44].

Das Virus weist aufgrund seiner hohen Replikationsrate und seiner fehleranfälligen RNS-Polymerase (NS5B) eine große interindividuelle genetische Vielfalt auf. Auf diese Weise zirkuliert das Virus im Blut des betroffenen Patienten als eine Mischung von genetisch verwandten, allerdings voneinander verschiedenen viralen Varianten, den sogenannten Quasispezies, die vermutlich eine wichtige Rolle bei der Umgehung der körpereigenen Immunantwort und somit bei der Etablierung der viralen Persistenz mit der Folge einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion spielen [6].

Sowohl die Hüllproteine als auch die funktionellen Enzyme des Virus stellen potenzielle Zielstrukturen für innovative medikamentöse Ansätze dar. Allerdings sind die an der Translation und der posttranslationalen Modifikation sowie der Replikation beteiligten viralen Enzyme (NS2/3-Protease, NS3/4A-Protease, NS3-Helicase, NS5A-Protein und NS5B/RNS-abhängige RNS-Polymerase) besonders für die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente geeignet, da sie ausschließlich beim Hepatitis-C-Virus vorkommen und ihre medikamentöse Modulation daher mit einer potenziell beschränkten Toxizität für den Organismus einhergeht. Die HCV-NS3/4A-Protease spielt nicht nur bei der Prozessierung des HCV-Polyproteins eine sehr wichtige Rolle, sondern auch bei der Modulation des Interferon-Signalwegs der Wirtszelle. Sie unterbricht die Signaltransduktion von Sensoren für virale RNS (TRIF-/MAVS-Spaltung) und antagonisiert somit die nichtadaptive Immunantwort der Wirtszelle [2].

Krankheitsbild und Verbreitung

Nach akuter Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus kommt es in 50 bis 85 % der Fälle zu einer viralen Persistenz und zur Etablierung einer chronischen Infektion [39]. Definitionsgemäß besteht eine chronische HCV-Infektion bei positivem Nachweis von HCV-Antikörpern und HCV-RNS im Serum über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Ungefähr 3 % der Weltbevölkerung sind chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, wobei eine starke regionale Variabilität der Prävalenz zu verzeichnen ist (0,4 bis 0,7 % in Deutschland, z. B. 20 % in Ägypten) [1]. Aufgrund des häufig oligosymptomatischen Krankheitsverlaufs bleiben viele Fälle nicht diagnostiziert, woraus eine hohe Dunkelziffer von Patienten mit chronischen HCV-Infektionen resultiert – man geht davon aus, dass in Deutschland rund 60 % der Fälle nicht diagnostiziert sind.

Tab. 1. Wirtsfaktoren, die mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf assoziiert sind

- Alter des Patienten > 50 Jahre (zum Infektionszeitpunkt)
- Männliches Geschlecht
- Chronischer Alkoholkonsum
- Koinfektionen (HBV/HIV)
- Deutlich erhöhte Transaminasen (auf mehr als das 3- bis 5-Fache der oberen Norm)
- Vorliegen einer Steatose

Die Transmission von HCV erfolgt parenteral über (Mikro-) Blutübertragungen, zum Beispiel akzidentell bei Nadelstichverletzungen oder im Drogenmilieu. Das transfusionsverbundene Risiko wurde durch das seit 1990 eingeführte Screening auf HCV-Antikörper und das inzwischen zusätzlich durchgeführte Screening auf HCV-RNS auf etwa eine von drei Millionen Transfusionen reduziert. Somit ist aktuell in Deutschland und der westlichen Welt eine transfusionsbedingte HCV-Infektion extrem unwahrscheinlich geworden.

Die Etablierung einer chronischen viralen Infektion kann aufgrund der chronischen Leberentzündung zur Entwicklung einer Leberfibrose bis hin zur Leberzirrhose sowie in deren Folge zum Leberzellkarzinom führen. Extrahepatische Manifestationen können außerdem mit unterschiedlicher Ausprägung in unterschiedlichen Organsystemen auftreten (z. B. Kryoglobulinämie, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, lymphoproliferative Erkrankungen, membrano-proliferative Glomerulonephritis) [16]. Der individuelle natürliche Verlauf der chronischen Infektion ist sehr variabel und hängt von verschiedenen Kofaktoren ab (**Tab. 1**). Bei etwa einem Fünftel der Patienten entwickelt sich nach ungefähr 20 bis 25 Jahren eine Leberzirrhose [32]. Bei Patienten mit bereits eingetretener Leberzirrhose kommt es in etwa 4 % der Fälle pro Jahr zum Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms [35]. Aktuell ist die chronische HCV-Infektion in Deutschland eine der führenden Ursachen für eine Lebertransplantation.

Bisherige Therapie

Beim Nachweis einer chronischen Hepatitis C besteht prinzipiell die Indikation zur antiviralen Therapie, da jeder Patient mittel- bis langfristig mit erheblichen gesundheitlichen Komplikationen und einer eingeschränkten Lebenserwartung konfrontiert ist [10]. Das primäre Ziel jeder antiviralen Therapie ist die erfolgreiche Eradikation des Hepatitis-C-Virus, definiert als der fehlende Nachweis der HCV-RNS 24 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie (sustained virological response [SVR] oder dauerhaftes Therapieansprechen). Die bisher empfohlene Therapie besteht aus der Kombination von pegyliertem Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin in körpergewichtsadaptierter Dosierung (**Tab. 2**), wobei eine Individualisierung der Therapiedauer abhängig vom Genotyp, der Ausgangsviruslast, eventuellen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion zugelassene Arzneimittel

Wirkstoff (Handelsname)	Empfohlene Dosierung
Pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®)	180 µg 1-mal pro Woche
Pegyliertes Interferon alfa-2b (PegIntron®)	1,5 µg/kg KG 1-mal pro Woche
Ribavirin (Copegus®)	800 bis 1 200 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen in Kombination mit pegyliertem Interferon
Ribavirin (Rebetol®)	600 bis 1 400 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen in Kombination mit pegyliertem Interferon
Boceprevir (Victrelis®)	2 400 mg aufgeteilt auf 3 Tagesdosen à 800 mg alle 7–9 Stunden in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin
Telaprevir (Incivo®)	2 250 mg aufgeteilt in 3 Tagesdosen à 750 mg alle 8 Stunden in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

Vortherapien und dem virologischen Ansprechen unter antiviraler Therapie erfolgt [35].

Therapiealgorithmen der dualen Kombinationstherapie

Für *therapienaive Patienten* mit einer Infektion mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6 beträgt die Standardtherapiedauer 48 Wochen [49], bei einer Infektion mit den Genotypen 2 oder 3 nur 24 Wochen [24]. Eine Anpassung der PEG-IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie oder ein frühzeitiger Therapieabbruch erfolgt nach festgelegten Kriterien (Therapiealgorithmus siehe **Abbildung 2**).

Bei *vortherapierten Patienten* mit einem virologischen Rückfall (Relapse) wird eine Therapiedauer von 48 Wochen, bei einem fehlenden Therapieansprechen („Non-Response") von 72 Wochen empfohlen, wobei die Kombinationstherapie ähnlich wie bei therapienaiven Patienten in Abhängigkeit vom virologischen Ansprechen verlängert oder vorzeitig abgebrochen wird [35].

Therapieansprechen und Prognose

Unter der bisher empfohlenen dualen antiviralen Therapie wird ein dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) bei 40 bis 50 % der therapienaiven Genotyp-1-Patienten und bei 80 % der therapienaiven Genotyp-2- oder -3-Patienten erreicht [48]. Dagegen betragen die SVR-Raten für Relapse-Patienten etwa 40 % und für Non-Response-Patienten etwa 10 % [35]. Trotz der signifikanten Besserung der Gesamtprognose beim Vorliegen eines dauerhaften virologischen Ansprechens besteht kein Immunschutz gegenüber einer Neuinfektion. Zusätzlich ist eine engmaschige Nachsorge von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder bereits eingetretener Zirrhose sowie einer persistierenden HCV-Infektion notwendig, da das Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms weiterhin besteht und eine frühzeitige Erkennung für die effektive Therapie einschließlich der Möglichkeit der Lebertransplantation notwendig ist.

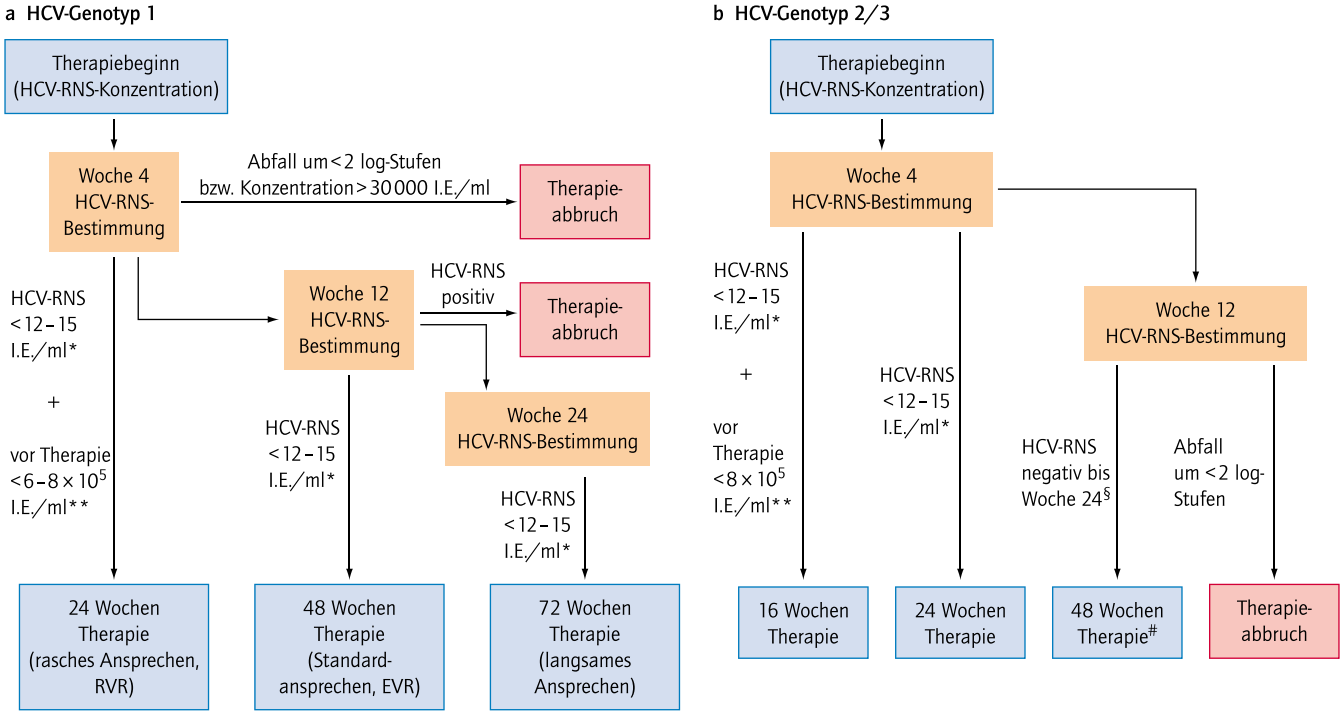


Abb. 2. (a) Therapiealgorithmus der dualen Kombinationstherapie bei therapienaiven Patienten mit einer HCV-Genotyp-1(4–6)-Infektion [35]

* HCV-RNS mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar; ** Grenzwert für Ausgangsviruslast vor Therapie in den zugrunde liegenden Studien für pegyliertes Interferon alfa-2b bei 600 000 I. E./ml und für pegyliertes Interferon alfa-2a bei 800 000 I. E./ml. Gegebenenfalls keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Steatosis hepatis. Für Patienten mit normalen Transaminasen liegen keine Daten vor.

(b) Therapiealgorithmus der dualen Kombinationstherapie bei therapienaiven Patienten mit einer HCV-Genotyp-2/3-Infektion [35]

* HCV-RNS mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar; ** Keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose. Gegebenenfalls Berücksichtigung weiterer negativer Prädiktoren wie Steatosis hepatis und niedrige ALT-Konzentrationen vor Therapiebeginn. Für Patienten mit normalen Transaminasen liegen keine Daten vor; §Bei fehlendem Abfall der HCV-RNS unter die Nachweisgrenze (< 12–15 I. E./ml) bis Woche 24 Therapieabbruch empfohlen; #Therapiedauer 36, 48, gegebenenfalls 72 Wochen bei „slow response" bisher nicht genau bekannt. Wird gegenwärtig in prospektiven Studien untersucht.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Therapieansätze

Die erfolgreiche Eradikation des Hepatitis-C-Virus verbessert signifikant sowohl die Prognose der betroffenen Patienten als auch das Stadium der histologisch nachgewiesenen Fibrose bei chronisch HCV-infizierten Patienten [45]. Unter der dualen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zeigt sich die erfolgreiche Viruselimination insbesondere bei Genotyp-1-Patienten immer noch als sehr problematisch, da die Induktion einer SVR auch unter optimalen Therapiebedingungen nur in ungefähr 50 % der Fälle gelingt [48]. Zusätzlich stellen therapieassoziierte Nebenwirkungen ein erhebliches Problem dar, da es unter den häufig erforderlichen Therapieverlängerungen auf bis zu 72 Wochen in vielen Fällen zu mangelnder Compliance und Therapieabbrüchen kommt [11].

Auf der Grundlage einer zunehmenden Aufklärung des HCV-Replikationszyklus und der Generierung von HCV-Zellkulturmodellen wurden in den letzten Jahren zahlreiche direkt antiviral wirksame Substanzen entwickelt [28, 46]. Dabei werden insbesondere Substanzen zur Hemmung der viralen Replikation und der Modifikation posttranslationaler Prozesse bereits in klinischen Studien erprobt (**Tab. 3a** und **3b**), während Substanzen zur Interaktion mit anderen Schritten des Replikationszyklus (z. B. Viruseintritt, virale Freisetzung, Translation) sich noch auf präklinischer Ebene befinden [38].

Durch die im Jahr 2011 in den USA und Europa erfolgte Marktzulassung von Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®), zweier Inhibitoren der NS3/4A-Protease, stehen zwei neue Medikamente für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Mit der Anwendung dieser Arzneimittel in der klinischen Praxis bricht eine neue Ära in der Therapie der chronischen Hepatitis C an. Beide werden ausschließlich als Dreifachtherapie zusammen mit pegyliertem Interferon und Ribavirin eingesetzt und für beide Substanzen zeigten die Ergebnisse der klinischen Phase-III-Studien eine hochsignifikante Verbesserung der SVR-Raten [17, 18, 31, 40].

Der Wirkungsmechanismus der neu zugelassenen Arzneistoffe, ihre Pharmakokinetik und bisherige Ergebnisse der klinischen Prüfung werden im Folgenden dargestellt.

Wirkungsmechanismus

Der NS3/4A-Protease-Komplex ist sowohl für die posttranslationale Modifikation der nichtstrukturellen viralen Proteine als auch für die virale Replikation essenziell. Aufgabe der NS3/4A-Protease ist es zum einen, die Verbindungen zwischen NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A und NS5A/NS5B zu spalten und damit die eigentlichen funktionellen HCV-Proteine freizusetzen [42]. Zum anderen kommt es zur Umgehung der angeborenen Immunantwort auf virale Doppelstrang-RNS: MAVS und TRIF sind wichtige Adaptermoleküle in Signaltransduktionswegen, die virale Infektionen erkennen und transkriptionell zur Aktivierung von Interferon beta führen. Die NS3/4A-Protease spaltet MAVS und TRIF, wodurch die Viruspersistenz erleichtert wird [27]. Dies wurde sowohl in vitro als auch bei Leberbiopsieproben in vivo nachgewiesen [5]. Durch kristallographische Strukturanalysen [19] konnte das katalytische Zentrum der NS3/4A-Protease innerhalb einer engen „stereochemischen Spalte“ zwischen der Helicase- und Protease-Domäne des Enzyms lokalisiert werden [15].

Die strukturelle Besonderheit einer schlecht zugänglichen, flachen Bindungsstelle hat die Entwicklung von spezifischen Inhibitoren zunächst beeinträchtigt. Durch peptidomimetisches Design von Kandidatensubstanzen auf der Grundlage der natürlichen Substrate des Enzyms konnten zwei Hauptgruppen von Inhibitoren entwickelt werden, die anhand ihrer chemischen Struktur in lineare und makrozyklische Inhibitoren unterteilt werden [34].

Der erste klinisch geprüfte Inhibitor der NS3/4A-Protease, Ciluprevir (BILN2061), gehörte zur Gruppe der makrozyk-

Tab. 3a. Aktuell in klinischer Erprobung befindliche Inhibitoren der NS3/4A-Protease

NS3/NS4A-Inhibitoren	Pharmazeutisches Unternehmen	Klinische Studien-Ebene
Telaprevir	Vertex/Janssen	Phase 3 (in USA/EU zugelassen)
Boceprevir	Merck (Schering Plough)	Phase 3 (in USA/EU zugelassen)
TMC 435350 (Simeprevir)	Janssen/Medavir	Phase 3
BI 201335	Boehringer Ingelheim	Phase 3
R 7227/ITMN 191 (Danoprevir)	Roche/Intermune	Phase 2
MK 7009 (Vaniprevir)	Merck	Phase 2
BMS 650032 (Asunaprevir)	Bristol-Myers Squibb	Phase 1
PHX 1766	Phenomix	Phase 1

Tab. 3b. Aktuell in klinischer Erprobung befindliche Inhibitoren des NS5A-Proteins und der NS5B-RNS-abhängigen RNS-Polymerase

Inhibitoren	Pharmazeutisches Unternehmen	Klinische Studien-Ebene
Nukleosid-Analoga (NS5B)		
R 7128 (Mericitabine)	Roche/Pharmasset	Phase 2
PSI 7977, PSI 938	Pharmasset	Phase 2
IDX 184	Idenix	Phase 1
Nicht-Nukleosid-Analoga (NS5B)		
BI 207127	Boehringer Ingelheim	Phase 2
Filibuvir	Pfizer	Phase 2
GS 9190	Gilead	Phase 1
MK 3281	Merck	Phase 1
VCH 759	ViroChem Pharma	Phase 1
VCH 916	ViroChem Pharma	Phase 1
VCH 222	ViroChem Pharma	Phase 1
ANA 598	Anadys	Phase 1
ABT 333	Abbott	Phase 1
NS5A-Inhibitoren		
BMS 790052 (Daclatasvir)	Bristol-Myers Squibb	Phase 2
BMS 824393	Bristol-Myers Squibb	Phase 1
PPI 461	Presidio	Phase 1
AZD 7295	AstraZeneca	Phase 1

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

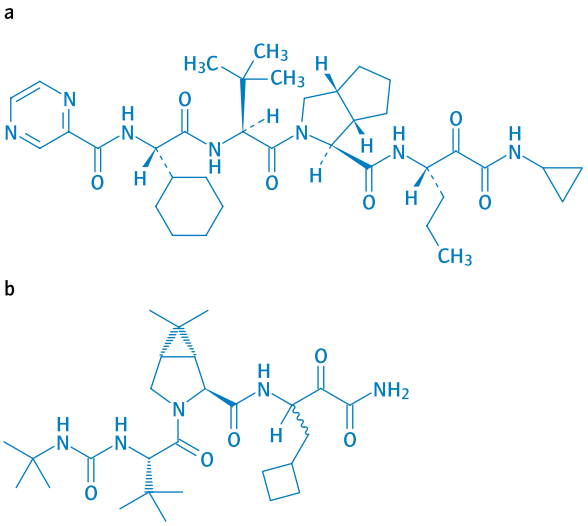


Abb. 3. Strukturformeln von Telaprevir (a) und Boceprevir (b)

lischen Inhibitoren [12]. Nach einer zweitägigen Gabe von Ciluprevir in einer Dosierung von maximal 500 mg alle 12 Stunden zeigte sich bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten eine signifikante Reduktion der HCV-RNS-Viruslast um 2,5 bis 3,0 Zehnerpotenzen (log_{10}-Stufen) [14]. Die weitere Entwicklung von Ciluprevir wurde jedoch aufgrund einer Kardiotoxizität ausgesetzt [12].

Kurze Zeit später wurden die ersten klinischen Studien mit den aktuell zugelassenen Substanzen Telaprevir und Boceprevir durchgeführt. Beide gehören zur Gruppe der linearen Alpha-Ketoamid-Derivate (**Abb. 3**), deren kovalente, reversible Bindung an das katalytische Zentrum des Enzyms eine Hemmung der Enzymaktivität bewirkt [22, 23]. Nachdem sich unter einer Monotherapie mit Telaprevir und Boceprevir innerhalb weniger Tage resistente virale Varianten gefolgt von Virusdurchbrüchen entwickelten, wurden in den Folgestudien Kombinationstherapien mit pegyliertem Interferon durchgeführt. Damit konnte die Rate des resistenzbedingten Therapieversagens im Vergleich zur Monotherapie bereits erheblich auf etwa 20 % reduziert werden. Durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin (Dreifachtherapie) kam es zu einer weiteren Reduktion von resistenzbedingten Virusdurchbrüchen auf etwa 5 % [36, 37].

Präklinische Untersuchungen und Pharmakokinetik

Wegen fehlender praktikabler Tiermodelle wurden die präklinischen Studien zu NS3/4A-Inhibitoren mit In-vitro-Replikationssystemen (HCV-Replikon) durchgeführt. Tierexperimentelle Studien dienten aber zur Vorhersage von pharmakokinetischen Eigenschaften [30].

Telaprevir

In präklinischen Studien mit Telaprevir wurde eine Halbwertszeit des Enzym-Inhibitor-Komplexes von ungefähr 58 Minuten ermittelt [22]. Bei gesunden Probanden betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei einer Einzeldosierung von 750 mg 4,0 bis 4,7 Stunden [8]. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer mehrmals täglichen Dosierung. Resorptionsstudien ergaben einen starken Einfluss der Nahrung mit einer Reduktion der Exposition (area under the curve, AUC) bei Einnahme auf leeren Magen um 73 % und einer Steigerung um 20 % bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit, jeweils verglichen mit der Exposition bei Einnahme mit einer normokalorischen Mahlzeit mit standardisiertem Fettgehalt. Telaprevir wird in der Leber metabolisiert und im Wesentlichen über die Fäzes ausgeschieden.

In einer Plazebo-kontrollierten, randomisierten Phase-Ib-Studie fand sich bei Genotyp-1-HCV-infizierten Patienten unter einer zweiwöchigen oralen Gabe von dreimal täglichen 750 mg Telaprevir eine maximale Reduktion der Viruslast um 4,4 log_{10}-Stufen. Bei Dosierungen von 450 mg alle 8 oder 1 250 mg alle 12 Stunden zeigte sich ebenfalls ein starker initialer Abfall der Viruslast, allerdings mit geringfügiger Reduktion der Gesamteffektivität und höheren Raten an resistenzbedingten Virusdurchbrüchen [33]. Insgesamt weist Telaprevir eine starke antivirale Wirkung ohne signifikante initiale begleitende Toxizität auf. Dennoch wurde unter einer 14-tägigen Monotherapie keine Viruselimination erreicht: Bei der Mehrzahl der Patienten war ein viraler Durchbruch in Assoziation mit der Selektion von resistenten viralen Isolaten zu beobachten [36]. Dieses Ergebnis wurde in längeren Studien mit einer Telaprevir-Monotherapie bestätigt [29].

Telaprevir-resistente Virusisolate wurden durch geno- und phänotypische Studien genau charakterisiert. Eine Assoziation mit einer Telaprevir-Resistenz fand sich im Wesentlichen bei Aminosäuresubstitutionen an vier Positionen der NS3/4A-Protease (V36, T54, R155, A156). In Replikonstudien wurde eine Kreuzresistenz mit Interferon alfa und Ribavirin ausgeschlossen. In der Folge wurden daher Kombinationstherapiestudien durchgeführt, in denen schließlich eine Dreifachtherapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa und Ribavirin die höchste antivirale Effektivität und die niedrigsten Raten an resistenzbedingten Virusdurchbrüchen aufwiesen.

Bei einer längeren Therapie mit Telaprevir kommt es allerdings gegenüber einer Standardtherapie vermehrt zu spezifischen zusätzlichen Nebenwirkungen, von denen insbesondere eine Anämie und ein Hautausschlag zu nennen sind; sie führten in etwa 5 % der Fälle zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Da Telaprevir in der Leber durch Cytochrom P450-3A (CYP3A) metabolisiert wird und außerdem ein Substrat des P-Glykoproteins ist, kann es weiterhin zu Arzneimittelinteraktionen kommen: Die effektiven Serumkonzentrationen von zahlreichen Arzneistoffen können durch die gleichzeitige Gabe von Telaprevir wesentlich beeinflusst werden. Gleichermaßen können die Serumkonzentrationen von Telaprevir durch Medikamente mit Einfluss auf den CYP3A-Metabolisierungsweg und/oder P-Glykoprotein modifiziert werden.

Boceprevir

In vitro zeigte sich bei Boceprevir eine relativ lang anhaltende Affinität an den NS3/4A-Protease-Komplex mit einer Halbwertszeit des Enzym-Inhibitor-Komplexes von ungefähr 23 Stunden [23]. Nach einer Gabe von 800 mg Boceprevir beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit jedoch lediglich etwa 3,4 Stunden, was eine dreimal tägliche Dosierung wie bei Telaprevir notwendig macht. Durch die gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit kommt es auch

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

bei Boceprevir zu einer Steigerung der Exposition um 60% gegenüber der Einnahme in nüchternem Zustand. Die Bioverfügbarkeit von Boceprevir war jedoch unabhängig von der Art der Mahlzeit, so dass der Fettgehalt (anders als bei Telaprevir) keine Rolle spielt. Boceprevir wird über die Leber eliminiert und erscheint zu etwa 79% im Stuhl und zu etwa 9% im Urin.

Im Rahmen einer Phase-I-Studie bei vortherapierten Genotyp-1-HCV-infizierten Patienten wurde die antivirale Potenz von Boceprevir untersucht. Nach einer 14-tägigen Gabe von dreimal täglich 100 bis 400 mg Boceprevir zeigte sich bei der Dosierung von 400 mg eine Reduktion der Viruslast um 2,06 $\log_{10}$ bei einer insgesamt sehr guten Verträglichkeit ohne signifikante therapieassoziierte Nebenwirkungen [50]. Ähnlich wie bei einer Telaprevir-Monotherapie wurden auch unter der Boceprevir-Monotherapie rasch virale Resistenzen beobachtet. Die weitere Charakterisierung der Resistenzmutationen ergab eine praktisch vollständige Kreuzresistenz zwischen Boceprevir und Telaprevir [41]. Durch die zusätzliche Gabe von PEG-Interferon und Ribavirin in den Folgestudien konnte (analog zu den Telaprevir-Studien) die antivirale Aktivität von Boceprevir gesteigert und die Häufigkeit von resistenzbedingten Virusdurchbrüchen reduziert werden.

Unter der längeren Gabe von Boceprevir wurden als typische zusätzliche Nebenwirkungen eine verstärkte Anämie, leichte gastrointestinale Beschwerden und eine Geschmacksstörung beschrieben. Boceprevir ist ein Substrat und Inhibitor der Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4/5. Durch eine Inhibition des CYP3A4/5-Metabolisierungswegs kann es zu einer erhöhten Exposition gegenüber gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, kommen. Umgekehrt wird Boceprevir selbst teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert, so dass andere Stoffe, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, die Exposition gegenüber Boceprevir beeinflussen können. Boceprevir wird allerdings daneben über Aldo-Keto-Reductasen metabolisiert, so dass bei Boceprevir ein etwas geringeres Risiko von Interaktionen mit anderen Wirkstoffen zu erwarten ist als bei Telaprevir.

Ergebnisse der klinischen Prüfung

In mehreren Phase-II- und III-Studien erhielten sowohl therapienaive Patienten als auch vortherapierte Patienten eine Dreifachtherapie bestehend aus PEG-Interferon alfa, Ribavirin und Telaprevir oder Boceprevir.

Telaprevir bei therapienaiven Patienten

Bei therapienaiven Patienten wurde die Wirkung von Telaprevir auf die Induktion eines dauerhaften Therapieansprechens (SVR) in jeweils zwei großen Phase-II-Studien (PROVE-1 und PROVE-2, **Studienglossar**) sowie zwei großen Phase-III-Studien (ADVANCE und ILLUMINATE) geprüft.

In PROVE-1 [25], einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten, Doppelblindstudie, wurden in den USA 250 therapienaive Genotyp-1-HCV-infizierte Patienten eingeschlossen und randomisiert vier unterschiedlichen Therapieregimen zugeteilt. Neben der Kontrollgruppe (n=75), die PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin für 48 Wochen erhielt (SVR=41%), wurde eine kleine Gruppe von Patienten (n=17) für nur 12 Wochen mit einer Dreifachtherapie aus Telaprevir (750 mg/8 Stunden) plus PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin behandelt (SVR=35%). Die Patienten der anderen beiden Therapiearme (jeweils n=79) bekamen die Dreifachtherapie ebenfalls für 12 Wochen, im Anschluss daran wurde die Therapie aber mit Interferon alfa und Ribavirin für 12 (SVR=61%) bzw. 36 Wochen (67%) weitergeführt.

Die in Europa durchgeführte PROVE-2-Studie [13] mit 323 Genotyp-1-HCV-infizierten, therapienaiven Patienten hatte bis auf den Einschluss eines Ribavirin-freien Therapiearms (12 Wochen) ein vergleichbares Design wie die PROVE-1-Studie. Im Ribavirin-freien Arm (n=78) konnte eine SVR nur bei 36% der Patienten erreicht werden, während die SVR-Rate in der Kontrollgruppe (n=82) 46% betrug. Unter den Telaprevir-haltigen Regimen, also bei den Patienten, die nur für 12 Wochen mit der Dreifachtherapie behandelt wurden (n=82), und bei denen, die im Anschluss an die 12-wöchige Dreifachtherapie für 12 Wochen mit PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin behandelt wurden (n=81), wurden dagegen SVR-Raten von 60% bzw. 69% erreicht.

In den PROVE-Studien wurde die Verbesserung der therapiebedingten HCV-Eradikation durch den Zusatz von Telaprevir zu den etablierten Therapieregimen demonstriert. Weiterhin zeigte sich, dass die Gabe von Ribavirin zusätzlich zu PEG-IFN und Telaprevir mit höheren virologischen Ansprechraten, niedrigeren Rückfallraten und niedrigeren Resistenzraten assoziiert war und somit unverzichtbar ist. In den Telaprevir-enthaltenden Studienarmen waren Therapieabbrüche aber auch deutlich häufiger als unter der Standardtherapie, wobei Hautausschläge, Anämie und gastrointestinale Beschwerden die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren [25, 13]. In den folgenden Phase-III-Studien wurde daher ausschließlich eine Dreifachtherapie mit einer Beschränkung der Telaprevir-Gabe auf die ersten 8 bis 12 Wochen untersucht.

In der ADVANCE-Studie, einer großen, internationalen Phase-III-Untersuchung, wurden 1095 therapienaive Genotyp-1-HCV-infizierte Patienten in drei Therapiearme ran-

Studienglossar

PROVE: Protease Inhibition for Viral Evaluation, Telaprevir Phase 2 Studies in Treatment Naïve (PROVE-1 and -2) and Experienced (PROVE-3) Patients

ADVANCE: A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination with Peginterferon alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C

ILLUMINATE: Illustrating the Optimal Duration (24 or 48 weeks) of Combination Therapy with Telaprevir in Patients with an Extended Rapid Virologic Response

REALIZE: A Phase 3 Trial of 2 Regimens of Telaprevir (with and without Delayed Start) Combined with Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin in Subjects who Failed Prior Standard Treatment

SPRINT: Serine Protease Inhibitor Therapy with Boceprevir. Phase 2 (SPRINT-1) to Explore a Delayed Start and the Optimal Duration. Phase 3 (SPRINT-2) with a Response Guided Approach for Patients with Extended Virologic Response.

RESPOND-2: Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir in Combiation with Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin in Patients with Relapse or Partial Non-response to Prior Standard Treatment

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

domisiert. Während in der Kontrollgruppe (PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin für 48 Wochen) 44 % der Patienten eine SVR erreichten, lagen die SVR-Raten in den Telaprevir-Gruppen bei 75 % (PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin plus Telaprevir für 12 Wochen, gefolgt von der Standardkombination für insgesamt 48 Wochen) und 69 % (PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin plus Telaprevir für 8 Wochen, gefolgt von der Standardkombination für maximal 48 Wochen, **Abb. 4a**) [18]. Da die SVR-Raten etwas höher waren, wenn die Dreifachkombination über 12 Wochen gegeben wurde, wurde dieses Therapieschema letztlich für die Behandlung zugelassen.

In die ILLUMINATE-Studie wurden 540 Genotyp-1-HCV-infizierten Patienten eingeschlossen und über 12 Wochen mit Telaprevir plus PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin behandelt. Eine Randomisierung bezüglich einer Individualisierung der Therapiedauer erfolgte nur bei den Patienten, die unter der Dreifachtherapie ein anhaltendes rasches virologisches Ansprechen (extended rapid virologic response [eRVR], HCV-RNS negativ zu Woche 4 und Woche 12 der Therapie) erreichten. Die übrigen Patienten wurden bis Woche 48 mit PEG-IFN-α-2a und Ribavirin behandelt. Die SVR-Rate betrug insgesamt 72 %. Bei Patienten mit einer eRVR war die längere Therapie über 48 Wochen (SVR 87,5 %) einer Therapie über 24 Wochen (SVR 92 %) nicht überlegen (**Abb. 4b**), so dass bei diesen Patienten eine Therapieverkürzung ohne Auswirkung auf die SVR-Rate möglich ist [40]. Unter der 12-wöchigen Dreifachtherapie erreichten insgesamt 65 % der Patienten eine eRVR (gegenüber 8 % in einer Vergleichsgruppe ohne Telaprevir). Somit führt die Kombination mit Telaprevir nicht nur zu erhöhten SVR-Raten, sondern auch dazu, dass die Therapie bei der Mehrzahl der Patienten ganz wesentlich verkürzt werden kann.

Telaprevir bei vortherapierten Patienten

Vortherapierte Patienten stellen bekanntermaßen eine schwierige Subgruppe für eine Re-Therapie dar, da die Induktion einer SVR nur bei einem kleinen Anteil der behandelten Patienten gelingt [35]. In der PROVE-3-Studie [26] und der REALIZE-Studie [47] wurde der Effekt von Telaprevir auf die HCV-Eradikation bei vorbehandelten Patienten untersucht. In beiden Studien wurde eine signifikante Steigerung der SVR-Raten unter der Dreifachtherapie im Vergleich zur Standardtherapie nachgewiesen (50 % versus 15 % beim PROVE-3-Kollektiv und 65 % versus 17 % beim REALIZE-Kollektiv).

In der PROVE-3-Studie wurde unter anderem eine verlängerte Dreifachtherapie mit Telaprevir über insgesamt 24 Wochen untersucht. Dabei kam es jedoch ohne wesentliche Steigerung der antiviralen Wirkung des Protease-Inhibitors durch eine Zunahme der Nebenwirkungen bei bis zu einem Drittel der Patienten zu einem Therapieabbruch, weshalb die Telaprevir-Gabe auch in den Folgestudien mit vortherapierten Patienten auf maximal 12 Wochen beschränkt wurde. In der PROVE-3- und der REALIZE-Studie stellte sich ferner heraus, dass das Ansprechen auf die Dreifachtherapie mit Telaprevir ganz wesentlich vom virologischen Ansprechen in der Ersttherapie abhängt. Patienten mit einem guten Ansprechen unter der Erstbehandlung, aber einem virologischem Rückfall nach Therapieende, erreichten in der Re-Therapie die höchsten SVR-Raten, während Patienten

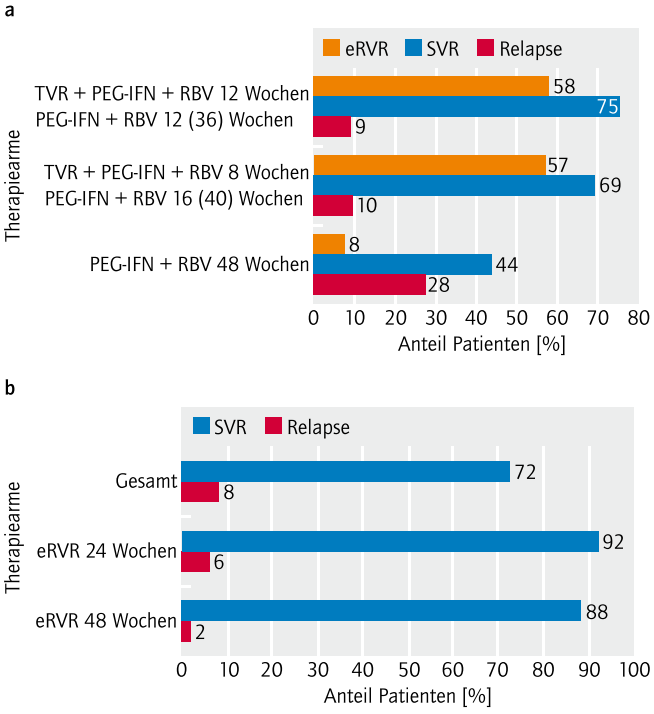


Abb. 4. Ergebnisse der ADVANCE- und ILLUMINATE-Studien
(a) ADVANCE-Studie: Verbesserung der SVR-Raten unter Dreifachtherapie bei therapienaiven Patienten [18]. Die Patienten erhielten PEG-IFN-α-2a plus Ribavirin plus Telaprevir für 8 bzw. 12 Wochen, gefolgt von der Standardkombination für insgesamt 24 (eRVR) oder 48 Wochen (kein eRVR).
(b) ILLUMINATE-Studie: Vergleich der SVR-Raten unter Therapieverkürzung [40]. Alle Patienten wurden initial mit Telaprevir, PEG-IFN-α-2a und Ribavirin behandelt; diejenigen, die eine eRVR (HCV-RNS zu Woche 4 und Woche 12 negativ) erreicht hatten, wurden zu Therapiewoche 20 randomisiert und erhielten PEG-IFN und Ribavirin für insgesamt 24 oder 48 Wochen; Patienten, die keine eRVR erreichen konnten, wurden für 48 Wochen therapiert.
TVR: Telaprevir, RBV: Ribavirin, PEG-IFN: pegyliertes Interferon, eRVR (extended rapid virologic response): HCV-RNS zu Woche 4 und Woche 12 negativ

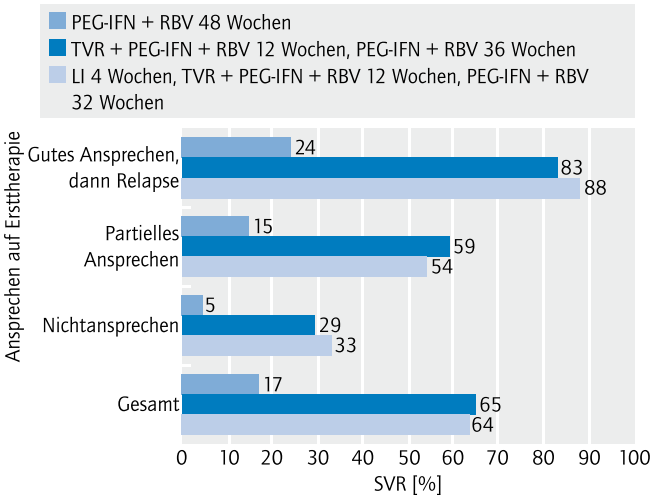


Abb. 5. REALIZE-Studie: Verbesserung des Therapieansprechens (SVR-Rate) unter Dreifachtherapie bei vortherapierten Patienten (Patienten mit Rezidiv, partiellem oder fehlendem Ansprechen) [47].
Die Patienten erhielten initial Telaprevir plus PEG-IFN plus Ribavirin für 12 Wochen und anschließend die Standardkombinationstherapie für weitere 36 Wochen bei einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen; bei den Patienten, die Telaprevir erhalten haben, erfolgte in einem weiteren Therapiearm ein zusätzliches „Lead in" durch die Gabe von Standardkombinationstherapie für die ersten 4 Wochen.
TVR: Telaprevir, RBV: Ribavirin, PEG-IFN: pegyliertes Interferon, LI: „Lead in"

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mit vollständig fehlendem virologischen Ansprechen in der Ersttherapie (sogenannte Nullresponder mit einem Abfall der Viruslast um < 2 log_{10}-Stufen in den ersten 12 Wochen) in der Re-Therapie mit Telaprevir die niedrigsten SVR-Raten aufwiesen; Letztere erhalten bei abnehmender Wirksamkeit von PEG-Interferon und Ribavirin quasi zunehmend eine Monotherapie mit dem Protease-Inhibitor (**Abb. 5**).

Boceprevir bei therapienaiven Patienten

Die Effizienz von Boceprevir als Bestandteil einer antiviralen Dreifachtherapie im Vergleich zur Standardtherapie wurde bei therapienaiven Patienten im Rahmen einer Phase-II-Studie (SPRINT 1) und einer Phase-III-Studie (SPRINT 2) evaluiert.

In der SPRINT-1-Studie [21] wurde Boceprevir in einer Dosierung von 800 mg dreimal täglich zusammen mit PEG-IFN-α-2b und Ribavirin hinsichtlich Verträglichkeit, Toxizität und antiviraler Potenz untersucht. Die Patienten wurden randomisiert in fünf Gruppen aufgeteilt. Verglichen wurden zwei Schemata mit sogenannter „Lead-in"-Phase (4 Wochen Standardtherapie, also PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin), gefolgt von einer Dreifachtherapie (Boceprevir plus PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin) für 24 oder 44 Wochen, mit einer Dreifachtherapie (Boceprevir plus PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin) für 28 oder 48 Wochen, ohne „Lead-in"-Phase; die Kontrollgruppe erhielt die Standardtherapie über 48 Wochen. Unter der Therapie mit Boceprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin über maximal 48 Wochen fanden sich als häufigste therapieassoziierte Nebenwirkungen Anämie, Müdigkeit, Übelkeit, Geschmacksstörungen und Kopfschmerzen. Nach einer Therapiedauer von 28 Wochen wurde eine SVR bei 54 % der Patienten ohne „Lead-in"-Phase und bei 56 % der Patienten mit „Lead-in"-Phase erreicht. Nach einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen fanden sich SVR-Raten von 67 % (ohne „Lead-in") und 75 % (mit „Lead-in"). Bei der Kontrollgruppe konnte das Virus bei 38 % der behandelten Patienten erfolgreich eradiziert werden. Die Rate für die Induktion einer RVR unter einer Dreifachtherapie mit Boceprevir ohne „Lead-in"-Phase lag bei 38 %, was auf eine etwas schwächere antivirale Potenz von Boceprevir im Vergleich zu Telaprevir hindeutet, da die RVR-Raten in den vergleichbaren Phase-II-Studien mit Telaprevir (PROVE-1 und -2) bei 66 bis 79 % lagen [13, 25].

Da in der SPRINT-1-Studie in den Gruppen mit „Lead-in"-Phase im Trend leicht höhere SVR- und niedrigere Resistenz-Raten als in den Gruppen ohne „Lead-in"-Phase beobachtet wurden, wurde in der Phase-III-Studie SPRINT-2 mit insgesamt 1097 Patienten bei allen Therapiearmen eine Behandlungsphase mit PEG-IFN-α-2b und Ribavirin für vier Wochen vorgeschaltet [31]. An diese schloss sich eine Behandlung mit PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin plus Plazebo für 44 Wochen im Kontrollarm oder die Gabe von PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin plus Boceprevir für 44 Wochen an. In einem dritten Arm wurde eine Individualisierung der Dreifachtherapie untersucht: Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNS von Woche 8 bis 24 war eine Verkürzung auf eine Therapiedauer von insgesamt 28 Wochen vorgesehen, bei allen Patienten mit einer HCV-RNS-Negativierung erst nach Woche 8 eine volle Therapiedauer von 48 Wochen. In den Boceprevir-Therapiearmen wurden SVR-Raten von 66 % (Therapie über 48 Wochen) und 63 % (Therapie abhängig vom Ansprechen) nachgewiesen, während nur 38 % der Patienten in der Kontrollgruppe eine SVR erreichten (**Abb. 6**). Das häufigere Auftreten einer therapiebedingten Anämie unter der Dreifachtherapie führte nicht zu einer wesentlich höheren Therapieabbruchrate als bei der alleinigen Standardtherapie.

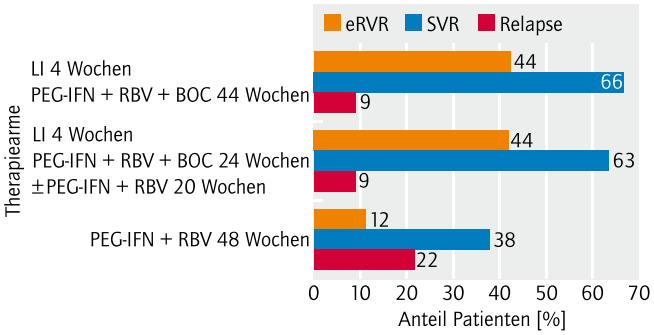


Abb. 6. Ergebnisse der SPRINT 2-Studie: Verbesserung der SVR-Raten unter Dreifachtherapie bei therapienaiven Patienten [21].
Einleitung einer „Lead-in"-Phase mit PEG-IFN-α-2b und Ribavirin für 4 Wochen bei allen Therapiearmen, gefolgt von PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin plus Plazebo für 44 Wochen im Kontrollarm oder von PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin plus Boceprevir für 44 Wochen oder individualisiert im Falle einer HCV-RNS-Negativierung Therapiewoche 8 bis 24 auf 28 Wochen Gesamttherapiedauer verkürzt.
BOC: Boceprevir, RBV: Ribavirin, PEG-IFN: pegyliertes Interferon, LI: „Lead in"

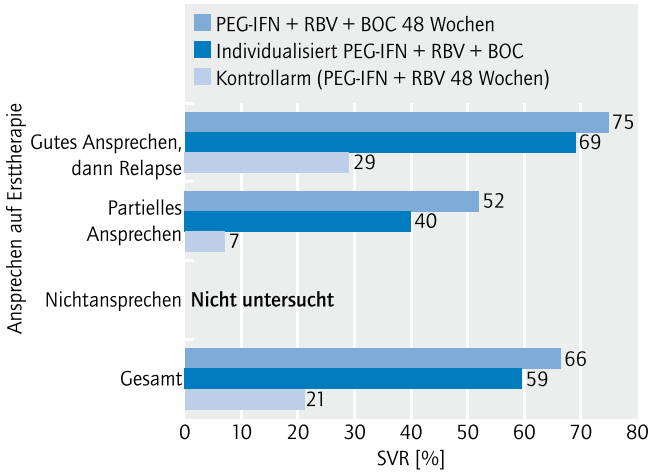


Abb. 7. Ergebnisse der RESPOND-2-Studie: Verbesserung der SVR-Raten unter Dreifachtherapie bei vortherapierten Patienten [4].
Bei den Boceprevir-enthaltenden Therapiearmen wurde eine „Lead-in"-Phase mit PEG-IFN-α-2b und Ribavirin für 4 Wochen vorgeschaltet. Bei dem individualisierten Therapiearm erfolgte eine Therapieverkürzung auf 36 Wochen im Falle einer frühen HCV-RNS-Negativierung bereits zu Woche 8 und 12 der Therapie, während die übrigen Patienten für weitere 12 Wochen mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden.
BOC: Boceprevir, RBV: Ribavirin, PEG-IFN: pegyliertes Interferon. LI: „Lead in"

Boceprevir bei vortherapierten Patienten

Die RESPOND-2-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Boceprevir bei vortherapierten Patienten zu evaluieren [4]. Insgesamt 403 Genotyp-1-HCV-infizierte Patienten mit Rückfall oder partiellem virologischem Ansprechen in der Ersttherapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin wurden auf drei unterschiedliche Therapiearme aufgeteilt. In beiden Boceprevir-enthaltenden Therapiearmen wurde eine „Lead-in"-Phase mit PEG-IFN-α-2b und Ri-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

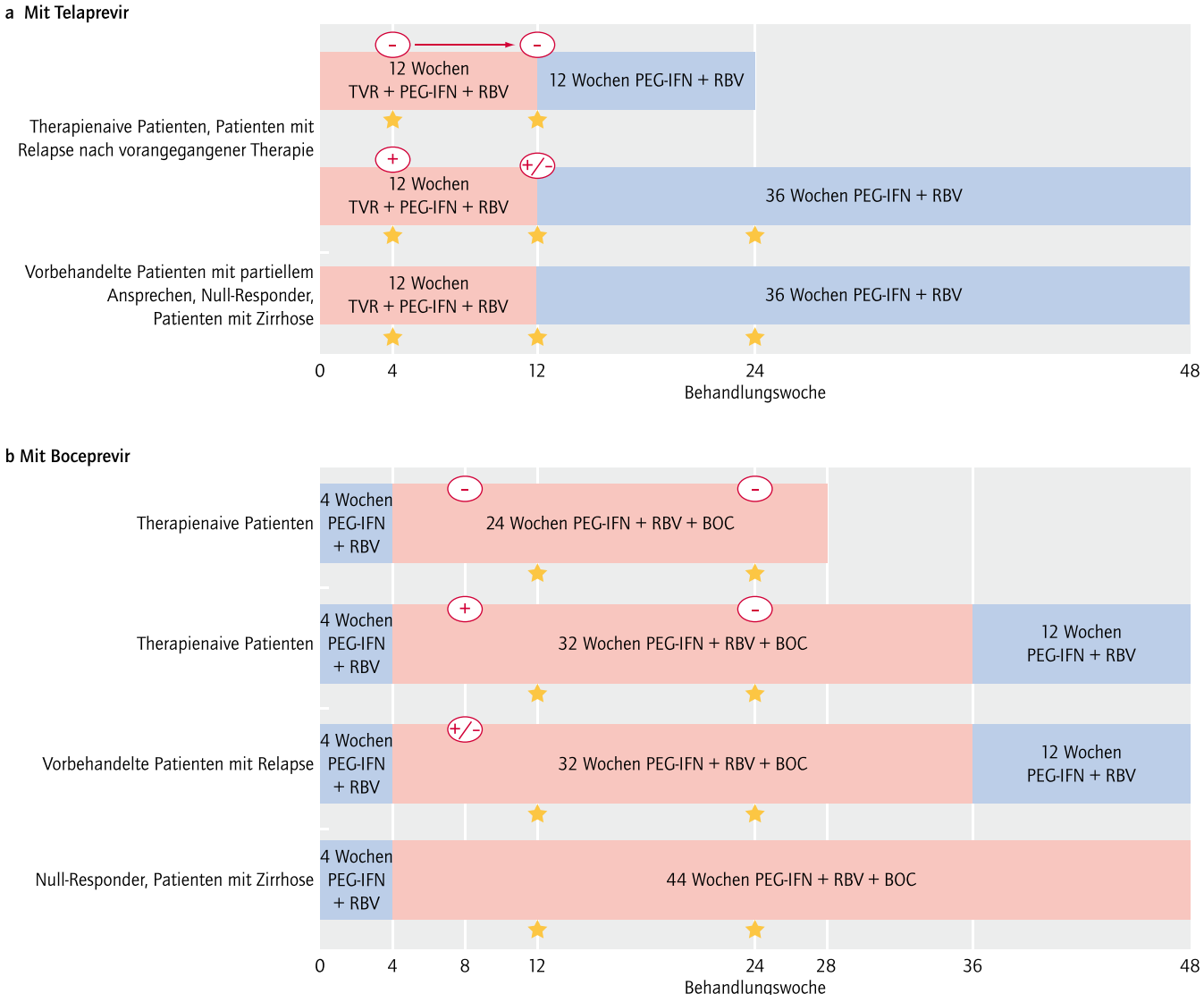


Abb. 8. Empfohlener aktualisierter Therapiealgorithmus einer Dreifachtherapie mit Telaprevir (a) bzw. Boceprevir (b) bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion.

PEG-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; BOC: Boceprevir; –: HCV-RNS < 10 I. E./ml; +: HCV-RNS > 10 I. E./ml;
Stern: Abbruchregeln bei Therapie mit Telaprevir: Therapie (d. h. TVR, PEG-IFN und RBV) beenden, wenn HCV-RNS > 1 000 I. E./ml zu Behandlungswoche 4 oder 12 bzw. bei positiver HCV-RNS in Woche 24; Abbruchregeln bei Therapie mit Boceprevir: Therapie (d. h. BOC, PEG-IFN und RBV) beenden, wenn HCV-RNS > 100 I. E./ml zu Behandlungswoche 12 bzw. bei positiver HCV-RNS in Woche 24

bavirin für vier Wochen vorgeschaltet. Während im ersten Boceprevir-Arm alle Patienten über insgesamt 48 Wochen behandelt wurden, erhielten die Patienten im zweiten Boceprevir-Arm eine individualisierte Therapie mit Verkürzung auf 36 Wochen im Falle einer frühen HCV-RNS-Negativierung bereits zu Woche 8 und 12 der Therapie. Die Kontrollgruppe (PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin für 48 Wochen) erreichte eine SVR-Rate von 21 %, während mit der Dreifachtherapie SVR-Raten von 66 % und 59 % erzielt wurden (**Abb. 7**).

In der Gruppe mit Response-gesteuerter Therapie wurde eine HCV-RNS-Negativierung zu Woche 8 bei 46 % der Patienten erreicht; bei ihnen führte eine Therapie über 36 Wochen zu vergleichbaren SVR-Raten wie die Behandlung über 48 Wochen in der entsprechenden Vergleichsgruppe (86 % vs. 88 % SVR). Somit scheint eine Individualisierung der Therapiedauer auf der Grundlage des virologischen Ansprechens auch bei der Re-Therapie möglich zu sein.

Vergleichbar zu den Ergebnissen in der Studie mit Telaprevir fand sich auch bei Boceprevir eine Korrelation des SVR in der Re-Therapie mit dem Ansprechen in der Vortherapie. Daten zu Patienten mit Nichtansprechen (Null-Responder) fehlen bislang, werden aber aktuell in einer laufenden Studie erhoben.

Therapeutischer Stellenwert der neu zugelassenen Arzneimittel

Die aktuell in den USA und Europa erfolgte Zulassung der ersten direkt antiviral wirksamen Substanzen, Telaprevir und Boceprevir, stellt einen Meilenstein in der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. Mit beiden Wirkstoffen kommt es zu einer hochsignifikanten Steigerung der Effektivität der aktuellen Standardtherapie sowohl bei therapienaiven als auch bei vortherapierten Patienten.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Allerdings sind einige Einschränkungen zu beachten. Das Einsatzspektrum der beiden neuen Medikamente beschränkt sich auf Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion. Bei anderen HCV-Genotypen findet sich keine nennenswerte antivirale Aktivität oder es liegen keine ausreichenden klinischen Daten für einen breiten Einsatz vor. Beide Substanzen müssen dreimal täglich (alle 7 bis 9 Stunden) zusammen mit einer kleinen (fettreichen) Mahlzeit eingenommen werden. Ebenfalls finden sich für beide Medikamente zusätzliche Nebenwirkungen, die ein besonderes Management erfordern und bei einem kleinen Teil der Patienten zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führen. Weiterhin sind beim Einsatz von Telaprevir und Boceprevir zahlreiche mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Schließlich liegen bisher wenig Daten vor zum Einsatz bei besonderen Patienten-Subgruppen, etwa bei Kindern, Patienten mit HIV-Koinfektion, Patienten mit einer Leberzirrhose oder lebertransplantierten Patienten, bei denen eine antivirale Therapie häufig besonders dringlich ist. Schließlich kommt es bei allen Patienten, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichen, zur Selektion von resistenten Virusvarianten, deren Häufigkeit bei den viralen Quasispezies zwar im Verlauf abnimmt, deren Persistenz und Bedeutung aber für mögliche zukünftige Therapieoptionen bislang unklar ist.

Zusätzlich zeigt sich bei den aktualisierten Therapiealgorithmen unter Berücksichtigung der Zulassungsindikationen der neuen Arzneimittel eine zusätzliche Komplexität hinsichtlich der Durchführung, Dauer, Verkürzung und des vorzeitigen Abbruchs der jeweiligen Medikation bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten (**Abb. 8**).

Die zusätzlichen Therapiekosten belaufen sich für Telaprevir auf ca. 37 000 Euro und für Boceprevir auf ca. 24 000 bis 44 000 Euro. Allerdings kommt es zu einer hochsignifikanten Steigerung der SVR-Raten mit entsprechender Verbesserung der Folgen der chronischen Hepatitis C wie Entwicklung einer Leberzirrhose und ihrer Komplikationen einschließlich des Leberzellkarzinoms und der Lebertransplantation. Aktuell wird im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) der Zusatznutzen der beiden Protease-Inhibitor-basierten Triple-Therapien durch das IQWIG beziehungsweise den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet, woraus sich dann Folgen für die Preise von Boceprevir und Telaprevir als auch für die Zulassung weiterer zukünftiger direkt antiviraler Substanzen für die Therapie der Hepatitis C ergeben werden.

Zusammenfassend markiert die Zulassung von Telaprevir und Boceprevir den Anfang eines auf direkt antiviralen, hocheffektiven Substanzen beruhenden therapeutischen Konzepts, das in wenigen Jahren durch weitere Therapiemöglichkeiten erweitert wird. Dabei wird insbesondere von der Entwicklung von Interferon-freien Kombinationstherapien mit breiter Wirkung gegenüber allen HCV-Genotypen abhängen, ob die HCV-Infektion auf globaler Ebene erfolgreich bekämpft werden kann.

Interessenkonflikterklärung

GG: keine Interessenkonflikte. CS: Forschungsförderung, Beratung und Vortragstätigkeit für die Firmen Janssen, Merck/MSD und Roche.

New therapeutic approaches for chronic hepatitis C

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is one of the most common chronic liver diseases worldwide. Due to the high persistence of acute HCV infection, chronically infected patients face severe hepatologic complications such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. With the current available anti-viral therapeutic regime, using pegylated interferon alfa and ribavirin, only 40–50% of patients infected with genotype 1, the most common genotype in Europe and North America, can be cured. In addition to the limited efficiency and the prolonged duration of the antiviral therapy up to 72 weeks, therapy-associated side effects play a major role in the compliance of the treated patients. Numerous direct antiviral drugs are currently in preclinical and clinical development. The addition of the first recently approved NS3/4A-protease inhibitors, telaprevir and boceprevir, to standard therapeutic regimes has led to a significant improvement of viral eradication rates by about 25% percentage points compared to standard combination therapy. However, the efficacy of telaprevir and boceprevir is mainly limited on genotype 1. Patients infected with other genotypes will further be treated with standard combination therapy, until additional direct antiviral agents with a broader spectrum of activity get also approved for clinical use. Furthermore, additional side effects and a complex dosing regimen are observed upon the use of telaprevir and boceprevir. Finally, therapeutic experience is missing so far for specific subgroups of patients such as transplant recipients, children or patients with HIV co-infection, in which distinct drug interactions are expected upon the use of telaprevir and boceprevir. Further ongoing studies are currently evaluating whether the combination of several direct antiviral drugs is able to induce a successful eradication of HCV in interferon-free regimens.

Key words: Hepatitis C, direct antivirals, telaprevir, boceprevir, pharmacokinetic

Literatur

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007;13:2436–41.
2. Asselah T, Bièche I, Sabbagh A, et al. Gene expression and hepatitis C virus infection. Gut 2009;58:846–58.
3. Malcolm BA, Liu R, Agrawal S, Belanger B, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1013–20.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207–17.
5. Bellecave P, Sarasin-Filipowicz M, Donzé O, Kennel A, et al. Cleavage of mitochondrial antiviral signaling protein in the liver of patients with chronic hepatitis C correlates with a reduced activation of the endogenous interferon system. Hepatology 2010;51:1127–36.
6. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Biology and genetic heterogeneity of hepatitis C virus. Clin Exp Rheumatol 1995;13(Suppl 13):S3–7. Review.
7. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359–62.
8. Chu H-M, McNair L, Purdy S. Results of a phase I single-dose escalation study of the hepatitis C protease inhibitor VX-950 in healthy volunteers. Hepatology 2004;40(Suppl 1):735.
9. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. Nature 2005;436:953–60. Review.
10. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modelling approach in France. J Hepatol 2008;49:175–83.
11. Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, et al. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:884–90.
12. Georgopapadakou N. Discontinued drugs in 2005: anti-infectives. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:1–10. Review.
13. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009;360:1839–50.
14. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. Gastroenterology 2004;127:1347–55.
15. Ismail NS, Hattori M. Molecular modeling based approach, synthesis and in vitro assay to new indole inhibitors of hepatitis C NS3/4A serine protease. Bioorg Med Chem 2011;19:374–83. Epub 2010 Nov 11.
16. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:1017–29. Epub 2010 Sep 24. Review.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

17. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405–16.
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. Hepatology 2010;52.
19. Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, Fox T, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. Cell 1996;87:343–55. Erratum in: Cell 1997;89:159.
20. Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. Methods Mol Biol (Clifton) NJ 2009;510:33–53.
21. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376:705–16. Epub 2010 Aug 6.
22. Lin K, Perni RB, Kwong AD, Lin C. VX-950, a novel hepatitis C virus (HCV) NS3-4A protease inhibitor, exhibits potent antiviral activities in HCV replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1813–22.
23. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, Agrawal S, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1013–20.
24. Manns M, Zeuzem S, Sood A, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alpha-2b and weight-based ribavirin in European and Asian genotype 2 and 3 chronic hepatitis C patients (REDD 2/3 trial). J Hepatol 2009;50:A144.
25. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009;360:1827–38.
26. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med 2010;362:1292–30.
27. Meylan E, Curran J, Hofmann K, Moradpour D, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. Nature 2005;437:1167–72. Epub 2005 Sep 21.
28. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 2007;5:453–63. Epub 2007 May 8. Review.
29. Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, et al. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. J Gastroenterol 2011;46:929–37.
30. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:899–909.
31. Poordad F, McCone J Jr., Bacon BR, Bruno S, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195–206.
32. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997;349:825–32.
33. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. Gastroenterology 2006;131:997–1002.
34. Romano KP, Laine JM, Deveau LM, Cao H, et al. Molecular mechanisms of viral and host cell substrate recognition by hepatitis C virus S3/4A protease. J Virol 2011;85:6106–16. Epub 2011 Apr 20.
35. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: German guidelines on the management of HCV infection. Z Gastroenterol 2010;48:289–351.
36. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. Gastroenterology 2007;132:1767–77.
37. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 non-responders. Gastroenterology 2007;132:1270–8.
38. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010;138:447–62.
39. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36: S35–S46.
40. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;365:1014–24.
41. Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. Hepatology 2009;50:1709–18.
42. Suzuki T, Ishii K, Aizaki H, Wakita T. Hepatitis C viral life cycle. Adv Drug Deliv Rev 2007;59:1200–12. Epub 2007 Aug 9. Review.
43. Tan SL (editor). Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience, 2006.
44. Tang H, Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. Clin Sci (Lond) 2009;117:49–65.
45. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis and advanced fibrosis. Ann Intern Med 2007;147:677–84.
46. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med 2005;11:791–6.
47. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417–28.
48. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2009;16:75–90. Epub 2008 Aug 28. Review.
49. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2004;127:1724–32.
50. Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, et al. Antiviral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype 1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (PEG-IFN-alpha). Hepatology 2005;Suppl 1:276A.

Zertifizierte Fortbildung „Lernen + Punkten mit der AMT"
Lösungen aus Heft 11/2011:
1D, 2D, 3B, 4B, 5C, 6C, 7A, 8D, 9B, 10A

Vorschau:

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

– Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

– Intrazelluläre Kinasenhemmung bei rheumatologischen Erkrankungen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Therapieansätze bei Hepatitis C

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum Hepatitis-C-Virus ist falsch?
A Mindestens 6 verschiedene HCV-Genotypen sind bekannt
B Die Genotypen unterscheiden sich in ihrem Ansprechen auf eine antivirale Therapie nicht wesentlich
C Aufgrund einer hohen Replikationsrate und einer fehleranfälligen RNS-Polymerase ist die genetische Vielfalt hoch
D Hüllproteine und funktionelle Enzyme sind Zielstrukturen für innovative medikamentöse Therapien

2. Welche Feststellung zur bisher verfügbaren Therapie der chronischen Hepatitis C ist falsch?
A Die Grundlage der empfohlenen Behandlung ist eine Kombination aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin
B Die Therapie wird individualisiert u.a. in Abhängigkeit vom Genotyp und der Ausgangsviruslast durchgeführt
C Ribavirin wird körpergewichtsadaptiert gegeben
D Die Standardtherapiedauer für therapienaive HCV-1-infizierte Patienten beträgt 24 Wochen

3. Therapieansprechen und Prognose – was stimmt?
A Als dauerhaftes Ansprechen (SVR) gilt der fehlende HCV-RNS-Nachweis 1 Jahr nach Ende der antiviralen Therapie
B Gegenüber einer Neuinfektion besteht Immunschutz
C Ein Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom bleibt bei Risikopatienten trotz Therapieansprechens bestehen
D Relapse-Patienten erreichen bei erneuter Gabe der bisher verfügbaren Therapie SVR-Raten unter 20 %

4. Mit welchem Problem ist beim Einsatz von pegyliertem Interferon plus Ribavirin *nicht* zu rechnen?
A Die Krankenkassen lehnen die Übernahme der Behandlungskosten bei i.v.-Drogenabhängigen wegen mangelnder Erfolgsaussichten meist ab
B Ein dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) ist bei höchstens 50% der HCV-1-infizierten Patienten zu erreichen
C Therapieverlängerungen auf bis zu 72 Wochen sind häufig
D Aufgrund von Nebenwirkungen und langer Therapiedauer wird die Therapie häufig abgebrochen

5. Boceprevir und Telaprevir – was ist falsch?
A Es handelt sich um direkt antiviral wirksame Substanzen
B Es sind Inhibitoren der NS3/4A-Protease
C Die Substanzen werden ausschließlich als Dreifachtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegeben
D Die Hemmung der Virusreplikation wurde mithilfe von HCV-infizierten Frettchen nachgewiesen

6. Präklinik von Telaprevir – was ist falsch?
A Die Halbwertszeit des Enzym-Inhibitor-Komplexes beträgt etwa 58 Minuten
B Die mittlere Eliminationshalbwertszeit unter einer Einzeldosis von 750 mg liegt bei 4,0 bis 4,7 Stunden
C Nüchterneinnahme verringert die Bioverfügbarkeit
D Es besteht Kreuzresistenz mit Interferon alfa und Ribavirin

7. Präklinik von Boceprevir – was ist falsch?
A Die Halbwertszeit des Enzym-Inhibitor-Komplexes beträgt ungefähr 23 Stunden
B Die mittlere Plasmahalbwertszeit nach Gabe von 800 mg liegt bei 12,4 bis 12,8 Stunden
C Die Eliminiation erfolgt vor allem über die Leber
D Ähnlich wie bei einer Telaprevir-Monotherapie treten auch unter Boceprevir rasch virale Resistenzen auf

8. Telaprevir in der klinischen Prüfung – welche Aussage trifft nicht zu?
A Die PROVE-Studie zeigte eine verbesserte HCV-Eradikation durch Zugabe von Telaprevir zur bisherigen Standardtherapie bei therapienaiven Patienten
B In der ILLUMINATE-Studie wurde zusätzlich zur Steigerung der SVR-Rate auch die Möglichkeit einer Therapieverkürzung gezeigt
C Bei vortherapierten Patienten ist keine Verbesserung gegenüber der Standardtherapie zu erwarten
D Zugelassen ist Telaprevir in einem Behandlungsschema mit einer Dreifachkombination für 12 Wochen

9. Boceprevir in der klinischen Prüfung bei therapienaiven Patienten – was stimmt?
A Unter Boceprevir werden etwas geringere Raten an raschem virologischem Ansprechen erreicht als mit Telaprevir
B Die empfohlene Dosierung beträgt 800 mg 2x täglich
C Das zugelassene Behandlungsschema sieht eine Boceprevir-Monotherapie als „Lead-in"-Phase über 4 Wochen vor
D Bei gutem Ansprechen ist eine Verkürzung der Gesamttherapiedauer auf 12 Wochen möglich

10. Was trifft für Telaprevir und Boceprevir zu?
A Beide Substanzen sind in den USA und Europa für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen
B Sie wirken bei HCV-Genotyp-1-, -2- und 3-Infektion
C Die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Lebertransplantation ist umfangreich gesichert
D Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen ist gering

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

Lösungen aus Heft 11/2011: Siehe Seite 18

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Lernen + Punkten mit der AMT

Neue Therapieansätze bei Hepatitis C

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (**BAK 2011/395**; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnentennummer 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. Januar 2012 bis 15. Februar 2012)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Februar 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				

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Therapienaive HIV-1-Patienten

Neuer nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer Rilpivirin

In der Behandlung therapienaiver HIV-1-Patienten ist der neue nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Rilpivirin in einer täglichen Einmalgabe von oral 25 mg in Kombination mit einer Backbone-Medikation aus der Gruppe der Nukleosid- oder Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer mindestens ebenso wirksam wie das Standardtherapeutikum Efavirenz. Die Verträglichkeit ist unter dem neuen NNRTI besser als unter Efavirenz. Das waren die Ergebnisse der zwei multizentrischen Phase-III-Studien THRIVE und ECHO, die im November 2011 zur EU-Zulassung von Rilpivirin führten.

Die aktuellen Leitlinien für die Behandlung von HIV-1-Infektionen empfehlen den frühzeitigen Beginn einer hochaktiven antiretroviralen Behandlung. Wichtig für die Compliance der Patienten unter der Multimedikation ist eine gute Verträglichkeit der einzelnen Wirkstoffe. Dies ist auch für die langfristige Lebenserwartung der Patienten wichtig, nicht nur wegen der Gefahren eines eigenmächtigen Absetzens der Medikation, sondern auch wegen der Toxizität der antiretroviralen Medikamente, die für die verkürzte Lebenserwartung von HIV-Patienten mitverantwortlich gemacht wird [3].

Bei therapienaiven HIV-Patienten wird heute der *nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)* Efavirenz (Sustiva®) in Kombination mit zwei *Nukleosid- oder Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (N[t]RTI)* wie Emtricitabin (Emtriva®) und Tenofovir (Viread®; Kombinationspräparat Atripla®) als Mittel der ersten Wahl gegeben. Allerdings wird der Einsatz von Efavirenz durch neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen, Hautausschlag und Fettstoffwechselstörungen sowie aufgrund seines teratogenen Potenzials limitiert. Darüber hinaus entwickelt sich relativ häufig eine Resistenz, die mit einer Kreuzresistenz gegen Nevirapin (Viramune®) assoziiert ist.

Rilpivirin (TMC278) ist ein neuer NNRTI, der gegenüber seinen Vorgängersubstanzen eine weiter verbesserte Verträglichkeit aufweist. Teratogene Eigenschaften wurden bisher nicht beobachtet.

In zwei *Phase-III-Studien* wurde die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz bei therapienaiven HIV-1-Patienten überprüft. Die beiden Studien *THRIVE* (TMC278 against HIV, in a once-daily regimen versus efavirenz) und *ECHO* (Efficacy comparison in treatment-naive, HIV-infected subjects of TMC278 and efavirenz) hatten das gleiche Design, der Unterschied lag lediglich in der Begleitmedikation, die in der THRIVE-Studie vom Prüfarzt frei gewählt werden konnte, während in der ECHO-Studie die Begleitmedikation mit Emtricitabin-Tenofovir vorgegeben war (siehe **Kasten**). Publiziert wurden jetzt die Ergebnisse beider Studien zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit der 48-wöchigen Studienphase.

Ergebnisse der THRIVE-Studie

Jeder Behandlungsgruppe wurden 340 therapienaive HIV-1-Patienten zugeteilt. Die Responderquote nach 48 Wochen betrug in der Gruppe der Patienten, die mindestens eine Dosis Ril-

THRIVE-Studie

Die THRIVE-Studie war eine 96-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy-kontrollierte Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie mit Rilpivirin versus Efavirenz. Einbezogen waren erwachsene therapienaive HIV-1-Patienten mit einer Plasmaviruslast von 5 000 Kopien/ml oder mehr und einer viralen Sensitivität gegen die zusätzlich eingesetzten N(t)RTI. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe 1 erhielt einmal täglich oral 25 mg Rilpivirin (eingenommen zusammen mit einer Mahlzeit) oder einmal täglich oral 600 mg Efavirenz (eingenommen auf nüchternen Magen am Abend) zusammen mit dem entsprechenden Plazebo-Dummy. Stratifiziert wurde anhand der Viruslast (≤100 000 Kopien/ml, 100 001 bis 500 000 Kopien/ml und >500 000 Kopien/ml. Die N(t)RTI-Begleitkombination wurde nach ärztlichem Ermessen ausgewählt, zur Auswahl standen Tenofovir plus Emtricitabin, Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin.

ECHO-Studie

Die ECHO-Studie war ebenfalls eine über 96 Wochen angelegte multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy-kontrollierte Phase-III-Studie mit erwachsenen, therapienaiven HIV-1-Patienten. Die Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von 5 000 Kopien/ml oder mehr und waren sensitiv gegenüber Tenofovir und Emtricitabin. Stratifiziert nach der Anzahl der Viruskopien/ml erhielten die Patienten entweder einmal täglich 25 mg Rilpivirin bzw. Plazebo zusammen mit einer Mahlzeit oder einmal täglich 600 mg Efavirenz bzw. Plazebo auf nüchternen Magen am Abend. Alle Patienten erhielten außerdem einmal täglich Tenofovir (300 mg) plus Emtricitabin (200 mg).

Primärer Endpunkt beider Studien war die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz (maximal erlaubte Differenz von 12 % in der logistischen Regressionsanalyse) beim virologischen Ansprechen in Woche 48. Virale Responder waren Patienten mit einer Viruslast von 50 Kopien/ml. Als Nonresponder wurden Patienten definiert, wenn sie die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrachen oder wenn die Viruslast nicht unter 50 Kopien/ml innerhalb der 48 Wochen zurückging („never suppressed") oder nach anfänglichen Erfolgen innerhalb der Studienzeit wieder auf über 50 Kopien/ml bei zwei aufeinander folgenden Messungen stieg.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

pivirin eingenommen hatten, 86 % (291 von 340) verglichen mit 82 % der Patienten (276 von 338), die mindestens eine Dosis Efavirenz eingenommen hatten (Differenz 3,9 %; 95%-KI –1,6 bis 9,5; $p_{\text{Nichtunterlegenheit}} < 0{,}0001$). Dabei war das Ansprechen umso besser, je geringer die Viruslast war: So sank in der Rilpivirin-Gruppe die Ansprechrate von 91 % bei einer Viruslast von ≤ 100 000 Kopien/ml auf 77 % bei einer Viruslast von mehr als 500 000 Kopien/ml. Bei den Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, sank die Ansprechrate von 84 % auf 69 %. Der Anstieg der CD4-Zellzahl war in beiden Gruppen vergleichbar.

In der Rilpivirin-Gruppe betrug die virologische Nonresponderquote aufgrund einer Resistenzentwicklung 8 % (27 von 340) verglichen mit 6 % (20 von 338) in der Efavirenz-Gruppe (Intention-to-treat-[ITT-]Analyse: 7% vs. 5 %).

In der Rilpivirin-Gruppe beendeten 4 % (n = 2215) und in der Efavirenz-Gruppe 7 % der Patienten (n = 25) die Behandlung aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorzeitig. Nebenwirkungen vom Grad 2 bis 4 waren weniger häufig unter der Rilpivirin-Behandlung (16 % [54 Patienten]) als unter der Efavirenz-Behandlung (31 % [104 Patienten], $p < 0{,}0001$).

Neurologische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Aufmerksamkeitsstörungen traten bei den Patienten der Efavirenz-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Rilpivirin-Gruppe (39 % vs. 18 %, $p < 0{,}0001$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen bestanden auch beim Auftreten von Hautausschlag (9 % vs. 1 %) und beim Anstieg des Gesamtcholesterols, LDL-Spiegels und der Triglyceride nach 48 Wochen ($p < 0{,}0001$ zugunsten der Rilpivirin-Gruppe).

Ergebnisse ECHO-Studie

In der Rilpivirin-Gruppe hatten 287 von 346 (83 %) Patienten und in der Efavirenz-Gruppe 285 von 344 Patienten (83 %) ein virologisches Ansprechen in Woche 48. Die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin wurde auch statistisch bestätigt.

In der Rilpivirin-Gruppe sank die Ansprechrate von 90 % bei einer Viruslast von 100 000 Kopien oder weniger auf 62 % bei einer Viruslast von mehr als 500 000 Kopien/ml. In der Efavirenz-Gruppe blieb hingegen die Ansprechrate mit 83 % und 81 % fast konstant.

Die Inzidenz des virologischen Nichtansprechens nach 48 Wochen betrug 13 % unter Rilpivirin im Vergleich mit 6 % unter Efavirenz (ITT-Analyse: 11 % vs. 4 %). In der Rilpivirin-Gruppe waren Mehrfachmutationen, die zur Resistenz führen, häufiger.

Nebenwirkungen vom Grad 2 bis 4 traten bei 55 (16 %) der Patienten unter Rilpivirin und bei 108 (31 %) Patienten unter Efavirenz auf ($p < 0{,}0001$). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 2 % (8 Patienten) unter Rilpivirin im Gegensatz zu 8 % (27 Patienten) mit der Efavirenz-Behandlung. Hautausschlag, neurologische sowie psychatrischen Nebenwirkungen und ein Anstieg des Gesamtcholesterols, LDL-Spiegels und der Triglyceride nach 48 Wochen waren unter Efavirenz häufiger als unter dem neuen NNRTI.

Diskussion

Sowohl in der THRIVE-Studie als auch der ECHO-Studie erwies sich der neue NNRTI Rilpivirin in Kombination mit N[t]RTIs dem bisher als Standardtherapeutikum eingesetzten Efavirenz in der Behandlung von therapienaiven HIV-1-Patienten als nicht unterlegen in Bezug auf die Reduktion der viralen Last unter 50 Kopien/ml in Woche 48. Rilpivirin war besser verträglich. Beide Studien wurden unabhängig voneinander durchgeführt.

Aufgrund der Ergebnisse beider Studien wurde Rilpivirin Ende November 2011 von der Europäischen Kommission als Monosubstanz (Edurant®) zur Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen sowie als fixe Kombination mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil (Eviplera®) zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei nichtvorbehandelten Patienten zugelassen.

Rilpivirin braucht – wie Efavirenz – nur einmal täglich eingenommen zu werden. Es muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da bei Einnahme im Nüchternzustand oder nur mit einem nahrhaften Getränk die Resorption deutlich geringer ist [4].

Aufgrund seines Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils ist Rilpivirin eine Alternative zu Efavirenz vor allem in der Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Störungen und Störungen des Lipidstoffwechsels. Welche Subgruppen besonders von der Rilpivirin-Behandlung und welche besonders von der Efavirenz-Behandlung profitieren, konnte in beiden Studien nicht statistisch abgesichert werden, da die Studienpopulationen zu klein waren. Da in Tierexperimenten bisher keine teratogenen Eigenschaften beobachtet wurden, könnte Rilpivirin anders als Efavirenz eine Option für schwangere Frauen darstellen; allerdings liegen zur Anwendung bei Schwangeren keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien vor, so dass außer bei dringend erforderlichen Fällen von der Anwendung in der Schwangerschaft abgeraten wird [4].

Resistenzen und das damit verbundene virologische Versagen traten unter Rilpivirin deutlich häufiger auf als unter Efavirenz. Die Analyse der Studiendaten lässt erkennen, dass eine Viruslast von mehr als 500 000 Kopien/ml zum Therapiebeginn ein wichtiger Prädiktor für das virologische Versagen ist. Diesen Ergebnissen wurde Rechnung getragen, in dem Rilpivirin nur für Patienten mit einer Viruslast von höchsten 100 000 Kopien/ml zugelassen ist. Die Behandlung sollte natürlich, wie bei einer Therapie mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen, von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden.

Über mögliche Unterschiede bei der Kreuzresistenzbildung unter Rilpivirin und Efavirenz kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussage gemacht werden, gepoolte Analysen der THRIVE- und ECHO-Daten zu dieser wichtigen Fragestellung sind bisher noch nicht publiziert [3].

Quellen

1. Cohen CJ, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:229–37.
2. Molina JM, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011;378:238–46.
3. Schrijvers R, et al. Rilpivirine: a step forward in tailored HIV treatment. Lancet 2011;378:201–3.
4. Fachinformation Edurant® (Stand November 2011).

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Chronische lumboradikuläre Schmerzen

Kaudale epidurale Glucocorticoid-Injektionen sind nicht wirksam

Epidurale Injektionen von Triamcinolonacetonid sind bei chronischer lumbaler Radikulopathie nicht wirksam, wie eine randomisierte, verblindete Studie in Norwegen zeigte.

Chronische Rückenschmerzen und chronische lumbale Radikulopathien sind ein sehr häufiges Syndrom. Sie sind die häufigste Ursache für eine vorzeitige Berentung. Die Lebenszeitprävalenz der lumbalen Radikulopathie beträgt 5,3% bei Männern und 3,7% bei Frauen. Bei etwa 50% der Patienten bessern sich die Beschwerden spontan, bei 30% liegen nach einem Jahr noch ausgeprägte Symptome vor.

Seit mehr als 30 Jahren werden epidurale Steroidinjektionen zur Behandlung von radikulären Schmerzen eingesetzt, obwohl ein überzeugender wissenschaftlicher Beweis der Wirksamkeit, insbesondere auf den mittel- und langfristigen Verlauf, aussteht.

Studienziel und -design

In der vorliegenden Studie sollte der Nutzen einer wiederholten epiduralen Glucocorticoid-Gabe im Vergleich mit physiologischer Kochsalzlösung und einer Scheininjektion auf den kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf einer chronischen lumbalen Radikulopathie untersucht werden.

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, die in Norwegen durchgeführt wurde. Zwischen Oktober 2005 und Februar 2009 wurden 461 Patienten gescreent, die seit mehr als 12 Wochen unter unilateralen chronischen lumboradikulären Schmerzen litten.

Letztendlich wurden 133 Patienten randomisiert und in drei Behandlungsgruppen eingeteilt:

- Subkutane Scheininjektion von 2 ml Kochsalzlösung
- Kaudale epidurale Injektion von 30 ml Kochsalzlösung 0,9%
- Kaudale epidurale Injektion von 40 mg Triamcinolonacetonid in 29 ml Kochsalzlösung 0,9%

Die Injektionen wurden zweimal im Abstand von zwei Wochen von erfahrenen Anästhesisten durchgeführt, die wegen des Einschlusses der Scheininjektionsgruppe nicht bezüglich der Studienmedikation verblindet waren, aber angehalten waren, über die Medikation nicht mit dem Patienten zu sprechen.

Der primäre Zielparameter war der Oswestry Disability Index Score als Maß für die Behinderung im Alltag. Sekundäre Endpunkte waren die Lebensqualität gemäß European Quality of Life Measure sowie visuelle Analogskalen für Schmerzen im Bereich von Rücken und Beinen. Die Zielparameter wurden nach 6, 12 und 52 Wochen von einem Physiotherapeuten und einem Arzt erhoben, die bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Studienergebnisse

Am Ende fanden sich 40 Patienten in der Scheininjektionsgruppe, 39 in der Kochsalzlösungsgruppe und 37 in der Glucocorticoid-Gruppe: Das mittlere Alter betrug 42 Jahre und 60% der Patienten waren Männer. Im Schnitt litten die Patienten seit 46 bis 63 Wochen unter Rückenschmerzen, seit 27 bis 58 Wochen unter radikulären Schmerzen, die ins Bein ausstrahlten, und die mittlere Dauer der Krankschreibung wegen der Beschwerden betrug zwischen 14 und 21 Wochen. Die meisten Patienten hatten ein L5/S1-Syndrom. Die Kernspintomographie zeigte bei zwei Drittel der Patienten eine Bandscheibenprotrusion.

Weder für den primären Endpunkt noch für alle sekundären Endpunkte ergab sich nach 6, 12 und 52 Wochen ein Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen.

Kommentar

Es ist ein großer Verdienst der Arbeitsgruppe aus Norwegen, zu dieser schmerztherapeutisch sehr umstrittenen Fragestellung jetzt eine vernünftige randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie durchgeführt zu haben. In früheren Studien war immer wieder kritisiert worden, dass nicht völlig ausgeschlossen werden kann, dass die Injektion eines größeren Volumens (z.B. 20 ml) physiologischer Kochsalzlösung eine biologische Wirkung haben könnte. Daher haben die Autoren in der vorliegenden Studie richtigerweise auch eine Gruppe mit Scheininjektionen untersucht. Insgesamt zeigt die Studie, dass ganz offenbar der Spontanverlauf dieser Beschwerden relativ gut ist und dass epidurale Glucocorticoid-Injektionen keinen therapeutischen Effekt haben.

Quelle

Iversen T, et al. Effect of caudal epidural steroid or saline injection in chronic lumbar radiculopathy: multicentre, blinded, randomised controlled trial. BMJ 2011;343:d5278.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
www.arzneimitteltherapie.de
Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie" mit Volltextzugriff

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Vorhofflimmern

Kein Effekt von Irbesartan auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse

Bei Patienten mit Vorhofflimmern bewirkte die Einnahme von Irbesartan (z. B. Aprovel®) neben der gerinnungshemmenden Therapie zwar eine Blutdrucksenkung, hatte aber keinen Einfluss auf die Häufigkeit tödlicher und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse während der gut vierjährigen Beobachtungzeit.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns ist die arterielle Hypertonie. Beide Erkrankungen spielen eine wichtige Rolle beim Zustandekommen von Schlaganfällen. Substanzen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmen, sollten theoretisch über eine reine blutdrucksenkende Wirkung hinaus eine Schutzfunktion am Endothel ausüben und das Remodeling des Herzens bei Herzinsuffizienz erleichtern. Die Frage, ob ein Angiontensinrezeptorantagonist („Sartan") in der Lage ist, das Risiko vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern zu reduzieren, sollte in der ACTIVE-I-Studie (Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events) untersucht werden.

An der randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie nahmen 9016 Patienten mit Vorhofflimmern teil, die bereits im Rahmen von zwei anderen Studien (ACTIVE A, ACTIVE W) mit Acetylsalicylsäure +/– Clopidogrel oder einem oralen Antikoagulans behandelt wurden. Mit einem systolischen Blutdruck ≥110 mm Hg und ohne Behandlung mit einem Angiogensinrezeptorantagonisten qualifizierten die Patienten sich für die ACTIVE I, in der sie randomisiert mit 300 mg Irbesartan (n=4518) oder Plazebo (n=4498) behandelt wurden. Andere blutdruckwirksame Arzneistoffe (z. B. Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer) waren zusätzlich erlaubt bzw. konnten beibehalten werden.

Erster primärer Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod, zweiter primärer Endpunkt die Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Die Patienten wurden im Mittel über 4,1 Jahre beobachtet. Der systolische Blutdruck bei Studieneinschluss betrug 138 mm Hg und der diastolische Blutdruck 82 mm Hg. Die Blutdrucksenkung gegenüber dem Ausgangswert war in der Irbesartan-Gruppe im Vergleich mit der Plazebo-Gruppe in Bezug auf den systolischen Blutdruck um 2,9 mm Hg und in Bezug auf den diastolischen Blutdruck um 1,9 mm Hg stärker.

Für keinen der beiden primären Endpunkte ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede: Die Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulär bedingtem Tod kam in beiden Gruppen mit einer Häufigkeit von 5,4 % pro 100 Patientenjahre vor. Wurde zusätzlich die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz berücksichtigt, ergab sich eine Häufigkeit des Endpunkts von 7,3 % pro 100 Personenjahre in der Irbesartan-Gruppe und 7,7 % pro 100 Patientenjahre in der Plazebo-Gruppe. Auch für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz allein ergaben sich keine Unterschiede.

Als Nebenwirkungen traten in der Irbesartan-Gruppe häufiger eine symptomatische arterielle Hypotension (127 vs. 64 Fälle) und Nierenfunktionsstörungen (43 vs. 24 Fälle) auf.

Kommentar

Bemerkenswert ist der relativ geringe Unterschied im systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen Irbesartan und Plazebo. Dies mag daran liegen, dass die Patienten im Vergleich zu früheren Studien eine deutlich optimierte antihypertensive Therapie jenseits von Irbesartan erhalten hatten – die meisten Patienten nahmen mindestens ein weiteres Antihypertensivum.

Bezogen auf alle vaskulären Endpunkte ging die ACTIVE-I-Studie negativ aus. Allerdings gab es einen Trend zugunsten der Prävention von Schlaganfällen und zerebralen Blutungen unter Irbesartan. So betrug die Häufigkeit von Schlaganfällen 379 unter Irbesartan und 411 unter Plazebo (p=0,20). Die Kombination aus Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und systemischen Embolien war mit 515 unter Irbesartan und 584 unter Plazebo sogar signifikant (p=0,02).

Quelle

The ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:928–38.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Schlaganfall

Kein Nutzen durch Blutdrucksenkung mit Candesartan in der akuten Phase

Die Senkung hoher Blutdruckwerte mit dem Angiotensinrezeptorblocker Candesartan (Atacand®) in den ersten sieben Tagen nach einem Schlaganfall verbessert das langfristige Behandlungsergebnis der Patienten nicht; möglicherweise ist die Therapie sogar eher nachteilig.

Bei vielen Patienten steigt der Blutdruck unmittelbar nach einem Schlaganfall deutlich, wobei verschiedene Ursachen in Frage kommen, unter anderem Stress, Beschädigung bestimmter autonomer Hirnareale sowie ein erhöhter intrakranieller Druck. Möglich ist natürlich auch, dass die Hypertonie schon vor dem Schlaganfall bestand, aber nicht ausreichend diagnostiziert und therapiert war.

Es besteht nach wie vor Unsicherheit darüber, wie mit der Blutdruckerhöhung in der akuten Phase nach einem Schlaganfall optimal umgegangen werden soll. Einerseits besteht die Gefahr, dass der erhöhte Blutdruck zur Ausdehnung des Infarkts führt, ande-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Ausmaß der neurologischen Defizite bei Patienten ein halbes Jahr nach Schlaganfall in der SCAST-Studie erfasst mit einer modifizierten Rankin-Skala (mRS)

mRS-Score	Patienten [%]	
	Candesartan	Plazebo
0 = Kein neurologisches Defizit	17,5	19,1
1 = Funktionell irrelevantes neurologisches Defizit	29,0	31,6
2 = Funktionell geringgradiges neurologisches Defizit und/oder leichte Aphasie	18,7	16,3
3 = deutliches Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie	11,3	11,4
4 = Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie	12,8	11,5
5 = Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig	2,3	2,4
6 = Apoplex mit tödlichem Ausgang	8,4	7,8

rerseits könnte der hohe systolische Druck aber auch die schlechte Durchblutung in der Umgebung des Infarkts verbessern. Die SCAST-Studie (Scandinavian candesartan acute stroke trial) sollte zur Klärung dieser Frage beitragen.

Studiendesign

An der multizentrischen Studie waren 146 Zentren in neun Ländern der Nordhälfte Europas (auch in Deutschland) beteiligt. 2029 Patienten mit ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall, bei denen der systolische Blutdruck auf wenigstens 140 mm Hg gestiegen war, bekamen in den ersten sieben Tagen nach Beginn der Symptome randomisiert Candesartan in steigender Dosierung (4 mg am ersten Tag bis 16 mg an den Tagen 3 bis 7) oder Plazebo. Die sonstige Behandlung wurde nach lokalen Gepflogenheiten durchgeführt. Bei Bedarf waren auch Antihypertensiva (außer Angiotensinrezeptorblockern) erlaubt.

Die Studie war auf zwei primäre Zielkriterien ausgerichtet: die Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle, Herzinfarkte und Schlaganfälle während der ersten 6 Monate sowie neurologische Defizite gemäß der modifizierten Rankin-Skala nach 6 Monaten.

Ergebnisse

Während der 7-tägigen Behandlungsphase wurde der Blutdruck bei den Candesartan-Patienten zwar signifikant gegenüber den Patienten in der Plazebo-Gruppe gesenkt (147/82 mm Hg vs. 153/84 mm Hg; $p < 0{,}001$), dies führte allerdings nicht zu einer Verbesserung bei den primären Zielkriterien. Im Gegenteil: Kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkte oder erneute Schlaganfälle waren im Candesartan-Arm tendenziell häufiger: 120 vs. 111 Ereignisse (Hazard-Ratio: 1,09; 95%-Konfidenzintervall: 0,84–1,41; $p = 0{,}52$). Und auch die neurologischen Ausfälle waren nach sechs Monaten im Candesartan-Arm tendenziell stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (**Tab. 1**).

In keiner der geplanten Subgruppenanalysen fand sich ein abweichendes Ergebnis, ebensowenig bei einer differenzierten Betrachtung der zusammengesetzten Zielkriterien (**Tab. 2**).

Tab. 2. Kardiovaskuläre Ereignisse in den ersten sechs Monaten nach Schlaganfall mit Candesartan vs. Plazebo in der SCAST-Studie

	Candesartan (n = 1017)	Plazebo (n = 1012)
Nichttödlicher Schlaganfall	49 (5 %)	45 (4 %)
Nichttödlicher Herzinfarkt	8 (1 %)	6 (1 %)
Kardiovaskuläre Todesfälle	63 (6 %)	60 (6 %)
• Durch den initialen Schlaganfall	32	36
• Erneuter ischämischer Schlaganfall	10	5
• Erneuter hämorrhagischer Schlaganfall	4	6
• Herzinfarkt	8	5
• Andere vaskuläre Todesfälle	9	8

Fazit und Ausblick

Durch die routinemäßige Blutdrucksenkung in der Akutphase nach einem Schlaganfall wurden in der SCAST-Studie mit Candesartan keine Vorteile erzielt. Zwei weitere laufende Studien befassen sich mit der Thematik: In der INTERACT2-Studie werden derzeit speziell Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall untersucht – diese Patientengruppe war in der SCAST-Studie mit 274 Patienten möglicherweise zu klein, um einen Effekt zu zeigen. In der ENOS-Studie wird eine transdermale Applikation von Glyceroltrinitrat untersucht.

Bevor diese Studien nicht das Gegenteil beweisen, gibt es bisher keine Evidenz für einen routinemäßigen Einsatz von Candesartan oder anderen blutdrucksenkenden Maßnahmen in der akuten Phase nach einem Schlaganfall.

Quelle

Sandset EC, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011;377:741–50.

Bettina Christine Martini, Legau

Zentrale neuropathische Schmerzen

Wenig Nutzen von Pregabalin bei zentralen Schmerzen nach Schlaganfall

Pregabalin reduzierte die Schmerzintensität bei Patienten mit zentralen Schmerzen nach Schlaganfall nicht signifikant. Bei verschiedenen sekundären Endpunkten wie Schlaf, Angst und globaler Einschätzung war es allerdings Plazebo überlegen, so die Ergebnisse einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie.

Zwischen 1 und 8 % aller Patienten leiden innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach dem Schlaganfall unter zentralen neuropathischen Schmerzen. Besonders häufig ist dies bei Thalamus- und Hirnstamminfarkten der Fall. Zentrale neu-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ropathische Schmerzen sind schwierig zu behandeln und es gibt bisher nur limitierte Evidenz, dass trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioide wirksam sind. Zudem besteht bei vielen Patienten mit diesem Schmerzsyndrom eine Komorbidität mit einer Depression und Schlafstörungen.

Pregabalin (Lyrica®) ist bei einer Vielzahl von neuropathischen Schmerzsyndromen, insbesondere bei der diabetischen Polyneuropathie, wirksam. Randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien zum Einsatz von Pregabalin bei zentralen neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall gab es aber bisher nicht.

Studiendesign

In die vorliegende randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie wurden 219 Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall eingeschlossen, wobei das ischämische Ereignis mehr als 4 Monate zurückliegen musste. Die Schmerzintensität musste auf einer Skala zwischen 0 und 10 mindestens 4 betragen. Pregabalin (n=110) wurde über 8 Wochen langsam eindosiert. Die initiale Dosis betrug 150 mg pro Tag, die maximale Dosis 600 mg pro Tag.

Die Schmerzintensität wurde täglich mit einer Schmerzskala erhoben. Primärer Endpunkt war der mittlere Schmerzscore in den letzten 7 Tagen, bestimmt in Woche 12 oder beim vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. Sekundäre Endpunkte umfassten andere Schmerzparameter sowie Lebens- und Schlafqualität.

Ergebnisse

Das mittlere Alter der Patienten betrug 58 Jahre. Das Schmerzsyndrom bestand im Mittel sei 2,3 Jahren. 90% der Patienten hatten eine Allodynie.

Der mittlere Schmerzwert auf einer Skala von 0 bis 10 sank in der Pregabalin-Gruppe von 6,5 (Baseline) auf 4,9, in der Plazebo-Gruppe von 4,3 auf 5,0. Der Unterschied in der Schmerzabnahme war statistisch nicht signifikant.

Während der primäre Endpunkt verpasst wurde, war Pregabalin für eine Reihe von sekundären Endpunkten signifikant überlegen. Dies betraf Scores zur Erfassung von Angst (HADS-A anxiety) und Schlafstörungen (MOS sleep scale) sowie die globale Einschätzung des Patientenzustands durch den Arzt. Die häufigsten Nebenwirkungen von Pregabalin waren unsystematischer Schwindel, Benommenheit, Ödeme und Gewichtszunahme.

Kommentar

Dies ist eine sehr wichtige Studie, da zum ersten Mal in einer großen, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Pregabalin bei Patienten mit zentralen Schmerzen nach Schlaganfall untersucht wurde. Da der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht wurde, ist nicht davon auszugehen, dass Pregabalin für diese Indikation eine Zulassung bekommt. Die Therapieeffekte bei sekundären Endpunkten rechtfertigen im Moment jedenfalls nicht den Einsatz von Pregabalin bei Patienten mit zentralen Schmerzen nach Schlaganfall.

Quelle

Kim JS, et al.. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. Pain 2011;152:1018–23.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Perikarditis

Colchicin verhindert Rezidive

Auch wenn der Mitosehemmer Colchicin bereits seit längerem zur Behandlung der Perikarditis eingesetzt wird, gab es bisher keine evidenzbasierten Daten dafür. Jetzt konnte erstmals in einer doppelblinden, randomisierten Studie (CORP-Studie) die überzeugende Wirksamkeit der Substanz dokumentiert werden. Die Ergebnisse wurden beim Kongress der Europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) im August 2011 vorgestellt.

Die Perikarditis ist eine Erkrankung, die mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert ist; nach einer ersten Episode erleiden 10 bis 30%, nach wiederholten Krankheitsepisoden bis zu 50% der Patienten ein Rezidiv. Zur Therapie der rezidivierenden Perikarditis wurde die Gabe des Mitosehemmstoffs *Colchicin* schon bisher empfohlen, und zwar auf der Basis von Daten aus nicht randomisierten und offenen Studien.

Im Rahmen der CORP(Colchicine for recurrent pericarditis)-Studie wurden 120 Patienten mit einem ersten Perikarditis-Rezidiv randomisiert und 6 Monate lang mit Colchicin oder Plazebo behandelt. Die Colchicin-Dosis betrug je nach Körpergewicht 1 bis 2 mg am ersten Tag, anschließend 0,5 bis 1 mg täglich, aufgeteilt auf zwei Einzelgaben. Alle Patienten erhielten zudem eine entzündungshemmende Basistherapie – in über 90% der Fälle mit Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen, die übrigen mit Prednison – für 7 bis 10 Tage und dann ausschleichend für bis zu 4 Wochen. Patienten mit einer Perikarditis bakterieller oder neoplastischer Genese waren ausgeschlossen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Rezidivrate nach 18 Monaten, sekundäre Endpunkte unter anderem die Symptompersistenz über 72 Stunden und die Remissionsrate nach einer Woche.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rezidivrisiko halbiert

Die Auswertung der Daten ergab, dass Colchicin ein sehr wirksames Therapiekonzept darstellt. Während in der Plazebo-Gruppe 55 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten ein Rezidiv entwickelten (davon die meisten in den ersten ca. 5 Wochen), waren es in der Colchicin-Gruppe nur 24 % der Patienten ($p < 0{,}001$). Das bedeutet eine relative Risikoreduktion durch die Colchicin-Behandlung um 56 %. Aus der absoluten Risikoreduktion um 31 Prozentpunkte ergibt sich einen Number needed to treat (NNT) von 3.

Auch die sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikant beeinflusst. Die Besserung der Index-Perikarditis wurde beschleunigt. So waren nach drei Tagen 77 % der Patienten in der Colchicin-Gruppe symptomfrei, jedoch nur 47 % der Kontrollgruppe ($p = 0{,}001$). Die Remissionsrate nach einer Woche betrug in der Colchicin-Gruppe 82 %, in der Kontrollgruppe 48 % ($p < 0{,}001$).

Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Nur bei 7 % der Patienten in beiden Gruppen traten leichte Nebenwirkungen auf, wobei gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund standen.

Fazit

Nach den Ergebnissen der CORP-Studie ist Colchicin ein sehr wirksames Therapiekonzept bei der rezidivierenden Perikarditis. Die Rezidivrate wird um über 50 % gesenkt, und statistisch müssen nur drei Patienten behandelt werden, um ein Rezidiv zu verhindern.

Quellen

Dr. Massimo Imazio, Turin, Hotline Session im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses (ESC), Paris, 28. August 2011.

Imazio M, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP). A Randomized Trial. Ann Intern Med 2011;online 28. August 2011. http://www.annals.org/content/early/2011/08/26/0003-4819-155-7-201110040-00359.full (Zugriff am 15.12.2011).

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Impfempfehlung der STIKO

Pneumokokken: Impfraten bei Senioren zu gering

Die Pneumokokken-Impfung wird derzeit als Standardimpfung für Kinder im Alter zwischen zwei Wochen und 24 Monaten und für Erwachsene ab 60 Jahren empfohlen. Erhebungen zufolge lassen sich jedoch nur 20 bis 25 % der Senioren impfen. Experten empfehlen dringend, die Impfraten in dieser Altersgruppe zu verbessern, denn von den jährlich in Deutschland durch schwere Pneumokokken-Erkrankungen verursachten rund 12 000 Todesfällen betreffen 80 bis 90 % über 60-Jährige. Darauf wurde bei einem Pressegespräch der Firma Sanofi Pasteur MSD im Oktober 2011 hingewiesen [1].

Die Impfempfehlungen der STIKO

Für Kinder im Alter zwischen zwei Wochen und 24 Monaten wurde 2006 von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) eine generelle Impfempfehlung eingeführt, zunächst mit einem 7-valenten *Konjugatimpfstoff*. Seit 2010 werden 13-valente Konjugatimpfstoffe (z. B. Prevenar® 13) eingesetzt. Letzteres ist seit Kurzem auch für Erwachsene ab 50 Jahren zugelassen. Schon seit Längerem steht für Erwachsene eine 23-valente *Polysaccharidvakzine* (Pneumovax® 23) zur Verfügung; sie enthält hochgereinigte Kapselpolysaccharide der 23 Pneumokokken-Serotypen, die für 90 % der Erkrankungen verantwortlich sind.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Polysaccharidvakzine ist durch zahlreiche klinische Studien belegt. In einer aktuellen randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 1006 über 55-jährigen Bewohnern japanischer Seniorenheime konnte beispielsweise ein signifikanter Rückgang der Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien erreicht werden: Während in der gut zweijährigen Beobachtungszeit in der Gruppe der Geimpften ($n = 502$) bei 14 Teilnehmern eine Pneumokokken-Pneumonie diagnostiziert wurde, kam es in der Plazebo-Gruppe ($n = 504$) zu 37 derartigen Erkrankungen ($p < 0{,}001$). Todesfälle infolge einer Pneumokokken-Pneumonie waren in der Plazebo-Gruppe signifikant häufiger als in der Vakzingruppe (35,1 % [13/37] vs. 0 % [0/14], $p < 0{,}01$) [2].

Neben den beiden Standardimpfungen für Personen über 60 Jahre und Kinder bis 24 Monate empfiehlt die STIKO die Pneumokokken-Impfung außerdem als Indikationsimpfung für Kinder (ab vollendetem 2. Lebensjahr), Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefahrdung infolge einer Grundkrankheit (z. B. Immundefekte, Asplenie) oder einer chronischen Erkrankung (z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, Asthma bronchiale und COPD, Diabetes mellitus) [3, 4].

Pneumokokken

Streptococcus pneumoniae ist ein ovales, mit einer Polysaccharidschicht umhülltes, grampositives Bakterium, das beim Menschen den Nasopharynx besiedelt. Zurzeit sind mehr als 90 Serotypen bekannt, die sich durch die Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide unterscheiden. Die häufigsten invasiven Erkrankungen, die das Bakterium verursacht, sind bei Erwachsenen bakteriämische Pneumonie, Sepsis und Meningitis. Darüber hinaus können Krankheitsbilder wie eitrige Arthritis oder eitrige Peritonitis auftreten. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist S. pneumoniae neben Neisseria meningitidis der häufigste Erreger schwer verlaufender bakterieller Erkrankungen. Als Lokalinfektionen treten in jeder Altersgruppe Otitis media, Sinusitis und Pneumonie auf.

Auswirkungen der Impfempfehlung

Da Kinder das Hauptreservoir für Pneumokokken sind, hatte die STIKO-Impfempfehlung Herdenschutzeffekte zur Folge, das heißt, sie führte bei nicht geimpften Erwachsenen zur Verminderung der Rate invasiver Pneumokokken-Infektionen. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Serotypen, die

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Überwachung mit PneumoWeb

Seit Januar 2007 existiert auf der Website des Robert-Koch-Instituts (RKI) ein Laborsentinel zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (PneumoWeb). Ziel dieses Sentinels ist es, Trends in der Alters- und Serotypenverteilung von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland zu erfassen. Über eine geschützte Internetverbindung lässt sich eine Webmaske aufrufen, in die die beteiligten Labore anonymisierte Daten zu Erkrankungsfällen eingeben können. Das Projekt wird in Kooperation mit dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken in Aachen durchgeführt.

Link:
http://www.rki.de/cln_226/nn_197444/sid_337110E35C774C75FF25AC1DC02CD3CF/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html?__nnn=true

nicht durch den Impfstoff abgedeckt sind, vermehrt auftreten („replacement"). Wie aus Daten des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken (NRZS) in Aachen hervorgeht, verschoben sich nach Einführung einer allgemeinen Pneumokokken-Impfung für Kinder unter zwei Jahren beispielsweise die Serotypen-Muster bei Erwachsenen: Vor Einführung der 7-valenten Konjugatvakzine (gerichtet gegen die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) waren die häufigsten Serotypen bei invasiven Erkrankungen bei Erwachsenen 1, 3, 4, 7F, 9V, 14 und 23F. In den Jahren 2009 bis 2010 traten dagegen die Serotypen 1, 3, 7F, 19A und 22F am häufigsten auf.

Auch auf die Resistenzraten der Antibiotika hatte die generelle Impfempfehlung einen Einfluss: 18 Monate nach Einführung der Konjugatvakzine halbierte sich beispielsweise die Makrolid-Resistenzrate bei invasiven pädiatrischen Isolaten, die am NRZS untersucht wurden, von 30 auf 15 % [5].

Impfraten bei Senioren verbessern

Das Alter wird als Risikofaktor für Pneumokokken-Infektionen häufig unterschätzt. Doch gerade ältere Menschen können daran schwer erkranken und trotz adäquater Therapie versterben. Pneumonien, aber auch Sepsis, Arthritis oder Endokarditis sind bei Erwachsenen ab 50 Jahren die häufigste Folge einer invasiven Pneumokokken-Infektion. Von den jährlich in Deutschland durch schwere Pneumokokken-Erkrankungen verursachten rund 12 000 Todesfällen betreffen 80 bis 90 % über 60-Jährige. Experten raten daher dringen dazu, größere Anstrengungen zur Erhöhung der Pneumokokken-Impfraten bei Senioren zu unternehmen [1, 5].

Quellen

1. Dr. Klaus Schlüter, Leimen, Dr. Reinfried Galmbacher, Klingenberg, Dr. rer. nat. Mark van der Linden, Aachen; Pressegespräch „Pneumokokken – Chance der Impfung nutzen!", Potsdam, 18. Oktober 2011, veranstaltet von Sanofi Pasteur MSD GmbH.
2. Maruyama T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double-blind, randomised and placebo-controlled trial. BMJ 2010;340:c10042, doi: 10.1136/bmj.c1004.
3. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut, Stand Juli 2011. Epidem Bull 2011;(30):275–94.
4. www.rki.de
5. Pletz MW, et al. Impfungen. Dtsch Med Wochenschr 2011;136:2011–5.

Dr. Claudia Bruhn, Schmölln

Intensivmedizin

Stickstoffmonoxid-Inhalation gegen pulmonale Hypertonie bei Patienten mit Herzoperationen

Die Zulassung von Stichstoffmonoxid zur Inhalation wurde erweitert: Es steht nun Menschen jeden Alters zur Verfügung, bei denen im Rahmen einer Herzoperation der pulmonal-arterielle Druck gesenkt und die rechtsventrikuläre Funktion sowie die Oxygenierung verbessert werden sollen. Der Einsatz des Gases wurde bei einer wissenschaftlichen Sitzung der Linde Gas Therapeutics GmbH im Rahmen des Hauptstadtkongresses der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Berlin vorgestellt.

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO, INOmax®) ist in Europa seit 2001 für die Behandlung Neugeborener ab vollendeter 34. Schwangerschaftswoche mit hypoxisch-respiratorischer Insuffizienz und Anzeichen pulmonaler Hypertonie zugelassen. Im März 2011 wurde die Zulassung in Europa erweitert: Es kann nun eingesetzt werden, um eine peri- und postoperative pulmonale Hypertonie im Umfeld eines herzchirurgischen Eingriffs bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren sowie bei Erwachsenen zu behandeln. Ziel ist es, selektiv den pulmonal-arteriellen Druck der Operierten zu senken sowie ihre rechtsventrikuläre Funktion und die Oxygenierung zu verbessern.

Zugelassenes Arzneimittel schafft Therapiesicherheit

Eine Stickstoffmonoxid-Inhalation wird schon seit Längerem off Label bei Herzoperationen eingesetzt. Dank der Zulassungserweiterung haben Ärzte nun die Sicherheit, ihre Patienten mit einem zugelassenen, nach Qualitätskriterien der Good Manufacturing Practice (GMP) hergestellten Arzneimittel zu behandeln.

Die Anwendung erfolgt immer in Verbindung mit einem Beatmungsgerät, um eine ausreichende Sauerstoffzufuhr zu gewährleisten. Die Dosierung erfolgt individuell unter Überwachung des Pulmonalarteriendrucks und der systemischen arteriellen Sauerstoffsättigung. Besonders zu Therapiebeginn ist der Spiegel an Methämoglobin zu überwachen.

Die Therapie wird meist vor Abgang von der Herz-Lungen-Maschine begonnen. Die Startdosis liegt für Kinder bei 10 ppm, sie kann bei Nichtansprechen bis auf 20 ppm erhöht werden. Bei Erwachsenen beträgt die Startdosis 20 ppm und die Maximaldosis 40 ppm. Die Dosis sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt auf 5 ppm gesenkt werden. So bald wie möglich, meist nach wenigen Tagen, sollte ein erster Entwöh-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nungsversuch mit allmählichem Ausschleichen erfolgen.
Stellt sich 30 Minuten nach Beginn der Therapie keine Wirkung ein, sollte ein Therapieabbruch erwogen werden. Etwa 10 bis 20 % der Patienten sprechen auf die Behandlung nicht an; bei Anwendung in der nicht zugelassenen Indikation Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) liegt dieser Anteil bei bis zu 40 %. Ein vermeintlicher Nonresponder kann aber später unter verbesserten Ventilationsbedingungen auf eine Stickstoffmonoxid-Inhalation ansprechen.

Wenig Aufwand mit der Gerätepflege

INOmax® beinhaltet Stickstoffmonoxid in einer Dosis von 400 ppm (mol/mol) in reinem Stickstoff und wird in Aluminiumdruckflaschen zu zwei oder zehn Litern angeboten. Seit Kurzem steht es auch in einer Konzentration von 800 ppm (mol/mol) zur Verfügung, so dass die Flaschen seltener gewechselt werden müssen. Zusätzlich wird ein Dosier- und Monitoringsystem angeboten, das vom Firmenservice gewartet wird und dessen monatliche Kalibrierung – in der Regel durch das Klinikpersonal – nur etwa eine halbe Stunde in Anspruch nimmt.

Quelle

Dr. med. Günter Marggraf, Essen, Prof. Dr. med. Christian Putensen, Bonn, Dr. med. Knut Röhrich, Leipzig, Priv.-Doz. Dr. med. Christian Opitz, Berlin. Wissenschaftliche Sitzung „Einsatz von NO bei pulmonaler Hypertonie – Fallbeispiel" sowie Presseworkshop „Neue Indikation für INOmax® bei allen Altersgruppen mit pulmonaler Hypertonie", veranstaltet von Linde Gas Therapeutics im Rahmen des Hauptstadtkongresses der DGAI, Berlin, 12. September 2011.

Simone Reisdorf, Erfurt-Linderbach

Uveales Melanom mit Leberbefall

Chemotherapie direkt in die Leber verlängert das krankheitsfreie Überleben

Bei Patienten mit Aderhautmelanomen mit Leberbefall konnte durch die intrahepatische Chemosaturation mit Melphalan die Überlebenszeit ohne weitere Metastasenstreuung in der Leber um über sechs Monate verlängert werden. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie wurden beim multidisziplinären europäischen Krebskongress (ESMO, ECCO, ESTRO) im September 2011 in Stockholm vorgestellt.

Melanome, die im Bereich der Augen entstehen, sind zwar selten, aber für den Betroffenen katastrophal. Beim Aderhautmelanom metastasieren über 50 % der Primärtumoren innerhalb von fünf Jahren, meist in die Leber. Bisher gibt es dafür keine wirksame Therapie, und Patienten, bei denen die Leber befallen ist, sterben im Durchschnitt nach 2 bis 4 Monaten. Nur etwa einer von zehn Patienten überlebt nach Leberbefall noch ein Jahr lang. Über die Faktoren bei der Entstehung des Primärtumors in der Aderhaut ist nur wenig bekannt. Durch Strahlungsbelastung und einen ungünstigen Pigmenttyp, wie zum Beispiel blaue Augen, erhöht sich nach bisherigen Untersuchungen das Risiko.

Perkutane hepatische Perfusion

Die sogenannte perkutane hepatische Perfusion (PHP) wurde entwickelt, um die Leber mit hohen Dosen Chemotherapie zu sättigen, ohne den Rest des Körpers anzugreifen. Das Zytostatikum Melphalan wird in einer Dosis von 3 mg/kg idealen Körpergewichts über einen intraarteriellen Katheter innerhalb von 30 Minuten direkt in die Leber infundiert. Der Abfluss der Lebervenen in die Vena cava wird mit einem doppelten Ballonkatheter blockiert und das Blut aus den Lebervenen stattdessen durch diesen Katheter über die Femoralvene einer speziellen extrakorporalen Filtereinheit zugeführt. Dort wird das Zytostatikum aus dem Blut herausgefiltert. Das gefilterte Blut wird dann über die V. jugularis interna in den Blutkreislauf zurückgeführt.
Dank dieses Verfahrens kann das Zytostatikum direkt an den Lebermetastasen wirken, und die Belastung des Gesamtorganismus wird minimiert. In Abhängigkeit von Erholung der Leber von der toxischen Therapie wird die PHP alle vier bis acht Wochen wiederholt.
Für die Phase-III-Studie des amerikanischen National Cancer Institute (NCT00324727) wurden von Februar 2006 bis Juli 2009 insgesamt 93 Patienten mit Aderhautmelanomen und Leberbefall randomisiert entweder mit PHP oder der besten alternativen Therapie (BAC) behandelt. Letztere bestand aus Interleukin 2, Ipilimumab, arterieller Chemo-Embolisation, systemischer Chemotherapie oder Aufnahme in eine andere Studie. Die progressionsfreie Zeit (PFS) in Bezug auf Lebermetastasen betrug in der PHP-Gruppe im Median 8,0 Monate, in der BAC-Gruppe dagegen nur 1,6 Monate (HR 0,35; $p < 0{,}0001$). Da die Studie nicht auf das Ziel Gesamtüberleben ausgelegt war und die meisten Patienten keine Therapiealternative hatten, war ein Crossover vom BAC- in den PHP-Arm erlaubt und wurde vielfach nach Progression im BAC-Arm durchgeführt. Deshalb unterschied sich das Gesamtüberleben nicht signifikant (median PHP 11,4 vs. BAC 9,9 Monate; $p = 0{,}982$).
Wie erwartet, waren die unerwünschten Wirkungen der Grade 3 und 4 überwiegend hämatologischer Art.

Weitere Optionen für PHP

Potenziell kann PHP auch bei anderen Tumoren, die in die Leber metastasieren, angewendet werden. So zeigte sich in einer Phase-II-Studie bereits ein Erfolg bei Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren [2]. Außerdem berichtete der Studienleiter James Pingpank, Pittsburgh, vom Einsatz von PHP bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome.

Quellen

1. Pingpank JF, et al. Percutanous hepatic perfusion (PHP) vs. best alternative care (BAC) for patients (pts.) with melanoma liver metastases. EJC 2011;47(Suppl 1):Abstract No. 9304.
2. Pingpank JF, et al. Percutanous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with unresectable liver metastases of neuroendocrine tumors (MNET). EJC 2011;47(Suppl 1):Abstract No. 6621.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fortgeschrittenes Melanom

Immuntherapie mit Ipilimumab in der Zweitlinientherapie

Im Juli 2011 erhielt Ipilimumab (Yervoy®) die Zulassung der Europäischen Kommission für die Behandlung von fortgeschrittenen (nichtresezierbaren oder metastasierten) Melanomen. Entscheidend waren die Ergebnisse einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie, in der die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten deutlich gesteigert wurden und damit erstmals seit 30 Jahren ein signifikanter Vorteil einer Therapie beim Gesamtüberleben gezeigt werden konnte. Der neue Wirkstoff wurde in einer Pressekonferenz der Firma Bristol-Myers Squibb vorgestellt [1].

Das maligne Melanom: therapeutische Optionen

Das maligne Melanom ist eine der aggressivsten Krebsarten. Bei Metastasierung breitet es sich über die Hautoberfläche hinaus in weitere Organe wie Lymphknoten, Lunge, Gehirn oder andere Körperbereiche aus. Die *Operation* hat in allen Stadien eine große Bedeutung und gilt beim frühen lokalen Melanom als Standardtherapie. Sie ist aber auch in fortgeschrittenen Stadien noch sinnvoll, wenn singuläre oder wenige Metastasen vorliegen, das Operationsrisiko vertretbar und eine vollständige Entfernung (R0-Resektion) möglich erscheint. Die *Strahlentherapie* ist zwar eine lokale Behandlungsoption, kommt aber beim malignen Melanom nur selten zum Einsatz. Aufgrund der hohen Metastasierungsrate kommt dagegen der *adjuvanten Therapie* eine besondere Bedeutung zu. Für die adjuvante Therapie mit Interferon alfa konnte im Rahmen einer Metaanalyse ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben gezeigt werden. Unklar bleibt jedoch die optimale Dosierung.

Kann durch eine Resektion keine klinische Tumorfreiheit erreicht werden, kommen systemische Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien zum Einsatz. Aber auch mit diesen konnte bisher kein Überlebensvorteil gezeigt werden.

Immuntherapie mit Ipilimumab

Das Immunsystem reagiert auf viele Krebserkrankungen nachweislich mit einer Immunantwort, und eine Immuntherapie kann hier modulierend eingreifen. Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter, monoklonaler IgG1κ-AntiCTLA-4-Antikörper und verstärkt die körpereigene T-Zell-vermittelte Immunantwort (**Abb. 1**).

In der für die Zulassung relevanten Phase-III-Studie [2] wurden Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Stadium III/IV) mit Ipilimumab plus Plazebo (n=137), Ipilimumab plus gp100-Vakzine (n=403) oder gp100-Vakzine plus Plazebo (n=136) behandelt. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei der Monotherapie mit Ipilimumab 10,1 Monate gegenüber 6,4 Monaten bei der Monotherapie mit dem gp100-Peptid-Impfstoff (HR 0,66; 95%-KI 0,51–0,87; p=0,003). Die Kombination mit der gp100-Vakzine hatte keinen Einfluss auf den Ipilimumab-Effekt (siehe auch Arzneimitteltherapie 2010; 28:322).

Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten wurden durch die Ipilimumab-Monotherapie gegenüber der Monotherapie mit der gp100-Vakzine von 25% auf 46% bzw. von 14% auf 24% erhöht.

Das zugelassene Induktionsregime für Yervoy® bei vorbehandelten Pa-

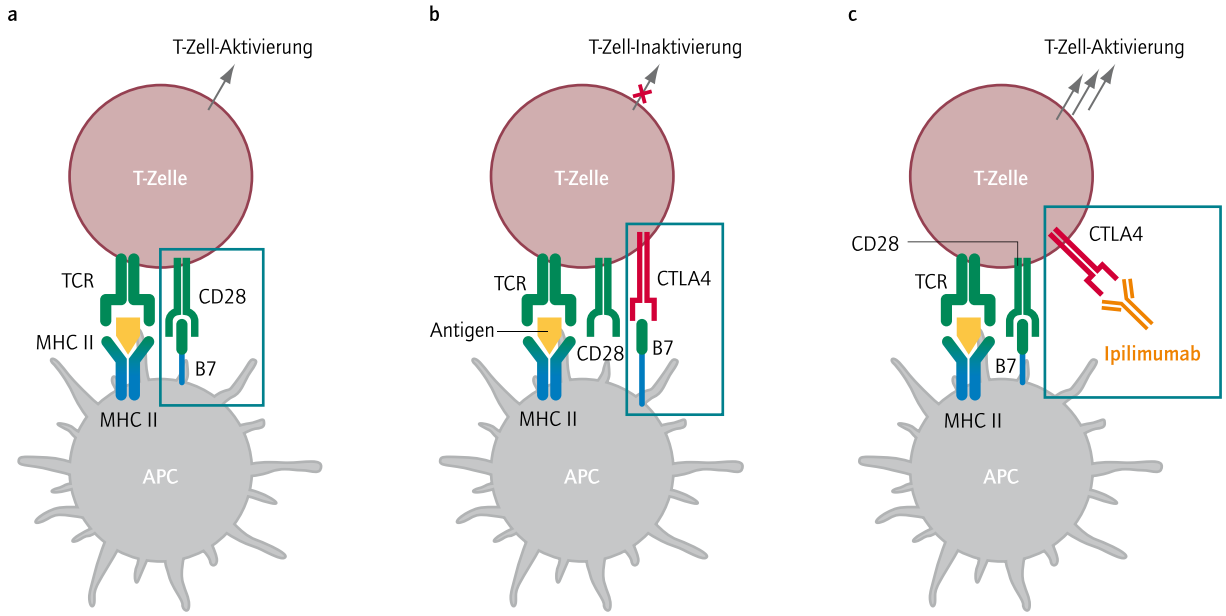


Abb. 1. Prinzip der Immuntherapie mit Ipilimumab [1].
a) Wenn sich eine T-Zelle an eine Antigen-präsentierende Zelle (APC) bindet, ergibt sich bei der Bindung von CD28 an B7-Moleküle (CD80/CD86) ein positives Signal – die T-Zelle wird aktiviert. b) Wenn sich das T-Lymphozyten-Antigen CTLA-4 an B7-Moleküle bindet, wird ein negatives Signal ausgesendet –T-Zell-Aktivierung und Immunantwort werden unterdrückt. c) Ipilimumab blockiert das T-Lymphozyten-Antigen CTLA-4, so dass es sich nicht an B7-Moleküle binden kann. Dadurch werden die T-Zell-Aktivität und die Proliferation gestärkt – das Signal wird wieder aktiviert.
TCR: T-Zell-Rezeptor; MHC-II: Haupthistokompatibilitätskomplex II

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiekosten

Yervoy® ist als Infusionslösungskonzentrat (5 mg/ml) in Durchstechflaschen mit 10 ml (50 mg) und 40 ml (200 mg) zum Apothekenverkaufspreis von 5 262,83 Euro bzw. 20 757,68 Euro verfügbar (Stand 20.12.2011). Für eine 60 kg schweren Patienten fallen bei der empfohlenen viermaligen Gabe von 3 mg/kg Arzneimittelkosten von rund 83 000 Euro an. Dazu kommen die Kosten für die Verabreichung der Infusion und das Monitoring (z. B. Bestimmung der Leberwerte).

tienten sieht die 90-minütige Infusion von 3 mg/kg alle drei Wochen für insgesamt vier Dosen vor. Das Ansprechmuster auf Ipilimumab kann sich von dem unter Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie unterscheiden. So kann es beispielsweise zu einem verzögerten Ansprechen nach einer initialen Phase der Tumorprogression kommen: Aufgrund der T-Zell-Infiltration scheint der Tumor zunächst größer zu werden, bevor sich seine Größe verringert. Deshalb sollten die Patienten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende wachsen. Denn bei vielen Patienten konnte der Zustand unter der Behandlung mit Ipilimumab über lange Zeit stabil bleiben.

Die Nebenwirkungen sind aufgrund der T-Zellaktivierung überwiegend immunbedingt (z. B. Diarrhö, Kolitis, Hepatotoxizität. Hautausschlag, Pruritus, Endokrinopathie, schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen). Bei angemessener supportiver Therapie sind diese Nebenwirkungen aber akzeptabel. Allerdings sollten die Patienten engmaschig überwacht werden, und ein Vorgehen nach einem toxizitätsgesteuerten Behandlungsalgorithmus, der bei schweren Nebenwirkungen den Einsatz hoch dosierter Glucocorticoide und den Abbruch der Therapie vorsieht, ist empfehlenswert. Auf jeden Fall sollte die Therapie nur von erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden.

Quellen

1. Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel, Prof. Dr. Andreas Mackensen, Erlangen, Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen, Fachpressekonferenz „Yervoy®: Eine neue Zeit für Patienten mit metastasiertem Melanom“, Berlin, 31. August 2011, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.
2. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711–23.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Metastasiertes Melanom

Immuntherapie verlängert Überleben auch in der First-Line-Therapie

In Kombination mit dem Alkylans Dacarbazin verlängert der monoklonale Antikörper Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin allein signifikant das Überleben und progressionsfreie Überleben von zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Diese Ergebnisse einer Phase-III-Studie wurden in einer Plenarsitzung beim letzten Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt sowie zusammen mit Daten zur Monotherapie bei vorbehandelten Patienten auf einer Veranstaltung des Unternehmens Bristol-Myers Squibb diskutiert.

Für das metastasierte Melanom gab es bisher nur wenige Therapieoptionen. Auf das seit 1975 zugelassene *Dacarbazin* (z. B. Detimedac®) sprechen nur 15 bis 20 % der Patienten an, die Substanz verlängert nicht das Überleben und ob Dacarbazin im Rahmen einer Kombination zum Ansprechen beiträgt, ist nicht bekannt [1]. Mit hochdosiertem *Interleukin 2* (Aldesleukin [Proleukin® S] werden komplette Remissionen bei 5 bis 7 % der Patienten erreicht, allerdings gibt es bisher nur Studien mit kleinen Patientenzahlen. Aldesleukin ist in den USA zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen, in Deutschland nur zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

Der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper *Ipilimumab* (Yervoy®) hemmt den negativen Regulator der T-Zellaktivierung, das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), und erhöht auf diese Weise die T-Zell-Aktivierung und -Proliferation [2]. Ipilimumab ist für die Monotherapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen.

Studie zur First-Line-Therapie

Auch in der First-Line-Therapie verlängert Ipilimumab das Leben von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, wie eine doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 502 zuvor unbehandelten Patienten im Stadium III und IV zeigte [3, 4]. Die Patienten erhielten vier Mal alle drei Wochen 10 mg/kg i. v. Ipilimumab oder Plazebo plus acht Mal alle drei Wochen 850 mg/m² i. v. Dacarbazin bis Woche 24. Nach dieser Induktionsphase konnte bei nicht fortschreitendem Melanom die Therapie als Erhaltungsphase mit Ipilimumab oder Plazebo alle 12 Wochen weitergeführt werden.

Die Patienten waren durchschnittlich 57 Jahre alt, gut die Hälfte hatte Fernmetastasen (M1c) und bei mehr als einem Drittel war der tumorsekretorische Marker Lactatdehydrogenase erhöht. Insgesamt 92 Patienten aus

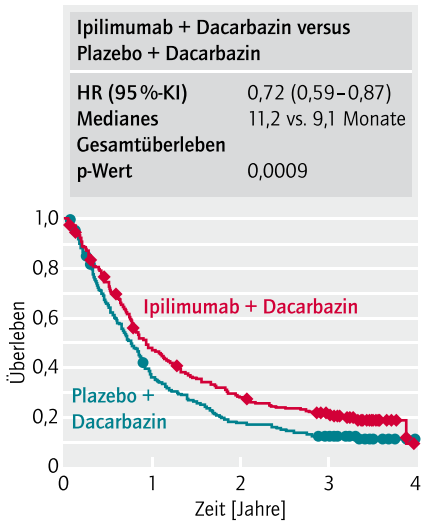


Abb. 1. Primärer Endpunkt Gesamtüberleben [4]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Ipilimumab/Dacarbazin-Gruppe (36,8%) und 165 Patienten aus der Dacarbazin-Gruppe (65,5%) erhielten die komplette Induktionsphase mit allen vier Dosierungen Ipilimumab oder Plazebo. Mit der Erhaltungstherapie wurden 17,4% bzw. 21,1% der Patienten behandelt.

Das mediane Gesamtüberleben war mit Ipilimumab trotz des Unterschieds bei der Medikamentenexposition 2,1 Monate länger (11,2 versus 9,1 Monate; p=0,0009). Nach einem Jahr lebten im Kombinationsarm noch 47,3% (versus 36,3%), nach zwei Jahren 28,5% (versus 17,9%) und nach drei Jahren 20,8% (versus 12,2%) der Patienten (**Abb. 1**). Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 2,8 und 2,6 Monaten vergleichbar.

Kombination verstärkt Nebenwirkungen

Die Kombination induzierte mehr *Nebenwirkungen Grad 3/4* als die Monotherapie (56,3% versus 27,5%; p<0,001). Das Nebenwirkungsprofil von Ipilimumab aus früheren Studien bestätigte sich in der aktuellen Studie und betraf vor allem inflammatorische Reaktionen der Leber, des endokrinen Systems, des Gastrointestinaltrakts und der Haut. Die größten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zeigte sich bei den erhöhten Alaninaminotransferase-(ALT-)Werten (21,9% versus 0,8% der Patienten) und den erhöhten Werten der Aspartataminotransferase (18,2% versus 1,2% der Patienten) sowie beim Durchfall (4% versus 0% der Patienten). Eine Perforation im Gastrointestinaltrakt oder eine Hypophysitis wie in früheren Studien traten nicht auf. Die inflammatorischen Nebenwirkungen von Ipilimumab sprechen auf Glucocorticoide und andere Immunsuppressiva gut an.

Da die Kombination Ipilimumab und Dacarbazin lebertoxisch wirkt und die Zugabe des Chemotherapeutikums den therapeutischen Effekt weniger als erwartet verbesserte, wird das Alkylans in der klinischen Routine wohl nicht zusammen mit Ipilimumab eingesetzt werden. Um die Therapie noch weiter zu verbessern, werden Dosierungen und Therapiedauer von Ipilimumab sowie Kombinationen mit zielgerichteten Therapien wie dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib sowohl in der metastasierten als auch in der adjuvanten Situation untersucht.

Quellen

1. Dr. Caroline Robert, Paris/Frankreich, Prof. Alexander Eggermont, Paris/Frankreich, Pressekonferenz „Ipilimumab – reshaping the treatment environment; meeting an unmet medical need“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb im Rahmen des ASCO 2011, 5. Juni 2011.
2. O'Day S, et al. ASCO 2010; Abstract #4
3. Wolchok, J et al. ASCO 2011; Abstract #LBA5
4. Robert C, et al. N Engl Med 2011; June 5, 2011; 10.1056/NEJMoa1104621

Dipl.-Biol. Andrea Warkpakowski, Itzstedt

Chronische Hepatitis B

Bei Therapieanpassung hat Tenofovir einen hohen Stellenwert

Durch eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B können die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom bei vielen Patienten verhindert werden, auch wenn durch eine solche Therapie nur eine immunologische Kontrolle und keine Viruselimination gelingt. Die Leitlinie für die Therapie der chronischen Hepatitis B wurde kürzlich aktualisiert, wobei neue Empfehlungen sowohl für die Indikationsstellung als auch die Therapieanpassung und -dauer gegeben wurden. Die neuen Leitlinien wurden im Rahmen eines von der Firma Gilead Sciences GmbH anlässlich der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) veranstalteten Satellitensymposiums im September 2011 vorgestellt und diskutiert.

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ist zunächst der Einsatz des direkt antiviral wirksamen Interferons zu prüfen. Entscheidende Nachteile der Interferon-Therapie sind die relativ geringen Ansprechraten und die erheblichen Nebenwirkungen. Mit den oral verfügbaren Nukleos(t)idanaloga kann meist kein dauerhaftes Therapieansprechen im Sinne einer HBeAg/HBsAg-Serokonversion und somit keine Viruselimination erreicht werden. Das Ziel der aktuellen Therapiekonzepte ist es vielmehr, die Replikation des Hepatitis-B-Virus (HBV) massiv zu reduzieren, um somit die Inflammation in der Leber einzudämmen und das Fortschreiten zur Leberzirrhose und zum hepatozellulären Karzinom aufzuhalten.

Die jetzt aktualisierten *Leitlinien* zur Therapie der chronischen Hepatitis B umfassen neue Empfehlungen zur Therapieindikation und -anpassung, sowie für die Therapie in der Schwangerschaft und die Prophylaxe einer Reaktivierung bei einer immunsuppressiven Therapie.

Therapieindikation

Grundsätzlich ist eine antivirale Therapie indiziert, wenn die HBV-DNS >2000 I.E./ml liegt. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) muss jedoch nicht wie bei der früheren Empfehlung um das 2-Fache erhöht sein, es reicht vielmehr schon eine leichte Erhöhung bei wiederholter Bestimmung. Auch sollten Patienten ohne erhöhte Transaminasen bei entsprechendem HBV-DNS-Titer immer dann behandelt werden, wenn eine extrahepatische Manifestation der Erkrankung oder ein besonderes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom vorliegen.

Als *Therapieziel* wird jetzt die Senkung der HBV-DNS unter die Nachweisgrenze und langfristig die Serokonversion vom Oberflächenantigen HBs-Ag zu Anti-HBs definiert.

Therapieanpassung

Bei Patienten, die auf eine Monotherapie mit Nukleosidanaloga nicht ansprechen oder eine Resistenz gegenüber einer solchen Substanz entwickeln, muss die Therapie angepasst werden. Wurde primär eine Therapie mit Lamivudin (Zeffix®) oder Telbivudin (Sebivo®) eingeleitet, so wird eine Umstellung auf das Nukleotidanalo-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Glossar

HBsAg: Oberflächen-Antigen des Hepatitis-B-Virus (HBV). Ein Nachweis von HBsAg bedeutet, dass der Betroffene HBV-infiziert ist.
Anti-HBs: Antikörper gegen HBsAg. Das Vorliegen von HBsAg kann die Bildung von Antikörpern gegen HBsAg induzieren, so dass nach einer gewissen Zeit nur noch die Antikörper nachgewiesen werden können, aber nicht mehr HBsAg (Serokonversion).
Anti-HBc: Antikörper gegen das Kapsid-Antigen des Hepatitis-B-Virus (HBcAg); Merkmal einer bestehenden (akuten oder chronischen) oder durchgemachten Hepatitis B
HBeAg: Das Hepatitis-B-e-Antigen („e" für early) ist eine verkürzte Variante des Kapsid-Antigens (HBcAg). Es kann im Blut in den ersten Monaten nach einer Infektion und während der hochreplikativen Phase einer chronischen Hepatitis B nachgewiesen werden.
Anti-HBe: Antikörper gegen HBeAg. Patienten, bei denen eine HBeAg/Anti-HBe-Serokonversion stattgefunden hat, haben eine bessere Langzeitprognose als Patienten, bei denen HBeAg nachgewiesen werden kann. In klinischen Studien und Therapieempfehlungen wird daher häufig zwischen HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten unterschieden.
HBV-DNS: Die DNS des Hepatitis-B-Virus kann im Blut nachgewiesen werden, solange eine Virusreplikation stattfindet.

gon *Tenofovir* (Viread®) empfohlen, unter bestimmten Bedingungen auch auf das Nukleosidanalogon *Entecavir* (Baraclude®). Bei einem Nichtansprechen bzw. einer Resistenz auf Entecavir wird ebenfalls ein Wechsel auf Tenofovir empfohlen.
Wurde primär Tenofovir eingesetzt, so empfiehlt sich ein Wechsel auf Entecavir oder die Zugabe von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir.

Therapieende

Nicht bei der Therapieindikation, aber bei der Beendigung der Therapie wird zwischen *HBeAg-positiver* und *-negativer* Hepatitis B unterschieden. Bei HBeAg-positiver Hepatitis wird empfohlen, die Behandlung frühestens 12 Monate nach der Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe zu beenden, aber nur dann, wenn keine HBV-DNS mehr nachweisbar ist. Bei HBeAg-negativer Hepatitis ist in der Regel eine Dauertherapie mit Nukleos(t)idanaloga notwendig.
Bei einer Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs wird die Therapie beendet.

Schwangerschaft

Schwangere mit einer chronisch-replikativen HBV-Infektion zeigen ein hohes Risiko für eine Übertragung des Virus auf das Kind. Deshalb wird nach den neuen Empfehlungen eine Therapie mit Nukleos(t)idanaloga zur Transmissionsprophylaxe bei einer hohen Virämie ebenso empfohlen wie bei Vorliegen einer „harten" Therapieindikation wie einer Leberzirrhose. Da mit *Tenofovir* die größten Erfahrungen in der Schwangerschaft vorliegen und bisher kein gehäuftes Auftreten von Fehlbildungen beobachtet wurde, wird häufig eine Therapie mit diesem Wirkstoff empfohlen. Eine vorbestehende Therapie mit *Lamivudin* kann jedoch in der Schwangerschaft fortgeführt werden.
Dagegen sollte eine Therapie mit Entecavir oder Adefovir auf Lamivudin, Tenofovir oder Telbivudin umgestellt werden. Eine Therapie mit Interferon sollte nach Eintritt der Schwangerschaft umgehend beendet werden.

Verhinderung der Reaktivierung

Patienten, die eine Chemotherapie oder eine Immunsuppression inklusive Biologika erhalten, tragen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Reaktivierung der Infektion mit fulminantem Verlauf. Bei solchen Patienten besteht deshalb die Indikation für eine *präemptive Behandlung* der chronischen Hepatitis B vor Beginn der immunsuppressiven Therapie.
Schon immer galt die Empfehlung, bei einer hochdosierten immunsuppressiven Therapie HBsAg-positive bzw. HBV-DNS-positive Patienten mit einer okkulten Hepatitis B mit Nukleos(t)idanaloga zu behandeln. HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten sollten primär engmaschig überwacht und nur im Falle einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation sowie bei Anstieg der HBV-DNS bzw. dem Nachweis von HBsAg behandelt werden. In den neuen Leitlinien wird spezifisch auf die Therapie mit Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF-α-)Inhibitoren (z. B. Infliximab [Remicade®], Adalimumab [Humira®], Golimumab [Etanercept®]) eingegangen, da auch bei Einsatz einer dieser Substanzen schwer verlaufende Reaktivierungen bis hin zum akuten Leberversagen beobachtet wurden.
Nach der neuen Leitlinie können HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten vor Einleitung einer Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) mit Nukleos(t)idanaloga sogar dann behandelt werden, wenn die HBV-DNS nicht nachweisbar ist (Evidenzgrad C). Die antivirale Therapie sollte nach Abschluss der immunsuppressiven Behandlung mindestens 6 Monate, bevorzugt jedoch 12 Monate, weitergeführt werden.

Fazit

Bei frühzeitiger Diagnose kann durch eine antivirale Therapie bei einer chronischen Hepatitis B das Fortschreiten zu einer Leberzirrhose und einem hepatozellulären Karzinom verhindert werden. Durch die heute verfügbaren Therapieprinzipien – Interferon und Nukleos(t)idanaloga – konnte die Zahl der Patienten mit HBV-assoziierter Leberzirrhose und ihren Komplikationen sowie die Notwendigkeit einer Lebertransplantation deutlich gesenkt werden. In der aktualisierten Leitlinie zur Behandlung der chronischen Hepatitis B werden neue Empfehlungen zur Indikation, Therapieanpassung und -dauer nach Serokonversion gegeben. Darüber hinaus wird auch die Behandlung von Schwangeren mit einer chronisch-replikativen HBV-Infektion konkretisiert, und es werden Empfehlungen für eine präemptive Therapie bei Patienten mit hoch dosierter immunsuppressiver Therapie inklusive Biologika gegeben.

Quellen

Prof. Stefan Zeuzem, Frankfurt a. M., Prof. Dr. med. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen. Satellitensymposium „Facetten einer erfolgreichen Hepatitis-B-Therapie", veranstaltet von Gilead Sciences GmbH im Rahmen der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Leipzig, 16. September 2011.
Cornberg M, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. Z Gastroenterol 2011;49:871–930.
Petersen J. Hepatitis B. Aktuelle Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie. Med Monatsschr Pharm 2011;34:402–14.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für **Vandetanib** (Caprelsa, AstraZeneca): Die zielgerichtete zytostatische Substanz ist ein Proteinkinasehemmer mit Aktivität gegen das RET-Protoonkogen (RET: Rearranged during transfection), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGFR) und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Es soll bei aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden, das nicht resektabel und lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Bei Patienten ohne bekannte RET-Mutation sollte eine potenziell geringere Wirksamkeit bei der Therapieentscheidung bedacht werden.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Cetuximab** (Erbitux, MerckSerono): Der EGFR-Hemmer soll bei Patienten mit EGFR-positivem Kolorektalkarzinom und K-ras-Wildtyp in der Erstlinientherapie in Kombination mit einer Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema eingesetzt werden. Bei Patienten mit K-ras-Mutation oder unbekanntem K-ras-Status ist die Therapie kontraindiziert. Bisher war Cetuximab in der Erstlinientherapie in Kombination mit Irinotecan-haltigen Chemotherapieschemata oder als Monotherapie in der Zweitlinie zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Interferon beta-1a** (Rebif, MerckSerono). Das Interferon-Präparat soll nun bereits bei Patienten eingesetzt werden, wenn ein einzelnes demyelinisierendes Ereignis vorliegt, wenn ein hohes Risiko besteht, eine klinisch definierte multiple Sklerose zu entwickeln, und andere Diagnosen ausgeschlossen wurden. Bisher wurde es bei schubförmig remittierender multipler Sklerose eingesetzt, wenn mindestens zwei Exazerbationen im vergangenen Jahr aufgetreten waren.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Nepafenac** (Nevanac, Alcon): Die Augentropfen mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum sollen zur Reduktion des Risikos eines postoperativen Makulaödems nach Kataraktchirurgie bei Diabetikern eingesetzt werden. Bisher werden sie zur Schmerzlinderung und Entzündungsminderung nach Kataraktchirurgie eingesetzt.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Trastuzumab** (Herceptin, Roche): Der monoklonale Antikörper soll nun auch zur Behandlung von Frauen mit frühem Brustkrebs in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender adjuvanter Trastuzumab-Therapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung oder Tumoren ab 2 cm Durchmesser eingesetzt werden. Trastuzumab wird bisher bereits in verschiedenen Settings sowohl bei frühem Brustkrebs als auch in der metastasierten Situation eingesetzt.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Zulassungswiderruf für **Buflomedil** empfohlen (z. B. Bufedil, Amdipharm oder Complamin, Riemser): Die durchblutungsfördernde Substanz wurde zur Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt, wenn andere Therapiemaßnahmen wie Gehtraining, gefäßlumeneröffnende und/oder rekonstruktive Verfahren nicht möglich waren. Der Nutzen von Buflomedil ist zu gering, als dass er die hierdurch bedingten Risiken schwerer kardiovaskulärer und neurologischer Nebenwirkungen rechtfertigt. Ärzte sollten Buflomedil nicht mehr verordnen.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Sicherheits-Update zu **Dabigatranetexilat** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Das orale Antikoagulans wird zur Verhinderung venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation eingesetzt. Darüber hinaus ist es zur Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren indiziert. In Zusammenhang mit Dabigatranetexilat aufgetretene tödliche Blutungen führten zu einer Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (siehe auch Arzneimitteltherapie 2011;29:398). Laut CHMP ist mit den empfohlenen Änderungen bezüglich der Anwendung von Dabigatranetexilat das Blutungsrisiko in ausreichendem Maße berücksichtigt.
Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geht davon aus, dass bei den vier an inneren Blutungen (Magen-Darm- oder Hirnblutungen) verstorbenen deutschen Patienten ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Gerinnungshemmers Dabigatranetexilat als sicher angenommen werden kann. Ein weiterer zwischenzeitlich gemeldeter Fall wird derzeit noch geprüft. Das BfArM schlussfolgert: „Die vorliegenden Erkenntnisse v. a. aus den durchgeführten klinischen Prüfungen und dem Spontanmeldesystem lassen nicht darauf schließen, dass das Blutungsrisiko bei Dabigatranetexilat höher wäre als bei vergleichbaren Therapieoptionen. Anhand dieses Erkenntnisstandes und in Verbindung mit den beschlossenen Sicherheitsmaßnahmen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer den behördlichen Vorgaben entsprechenden Anwendung von Dabigatranetexilat weiterhin grundsätzlich positiv."

Mitteilung der EMA vom 18.11.2011, Mitteilung des BfArM vom 16.11.2011

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)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von **Aflibercept** (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals) bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD): Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine der häufigsten Ursachen für Erblindung. Man unterscheidet die trockene (nicht exsudative) und die feuchte (exsudative) Form der AMD. Bei der feuchten AMD kann es durch Einblutung und Vernarbung des Makulagewebes zur irreversiblen Verminderung der Sehkraft kommen.
Mitteilung der EMA vom 21.11.2011

Zulassung von **Asparaginase Erwinia chrysanthemi** (Erwinaze, Eusa Pharma) bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL): Die Substanz kann eingesetzt werden bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen Asparaginase aus Escherichia coli (E. coli) entwickelt haben. Die Applikation erfolgt intramuskulär dreimal wöchentlich. Asparaginase ist ein Enzym, das die Aminosäure Asparagin abbaut, welche für neoplastische Zellen, die bei ALL auftreten, essenziell ist.
Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Zulassung für **Ruxolitinib** (Jakafi, Incyte) zur Behandlung von Patienten mit Myelofibrose: Bei der Myelofibrose kommt es zu einer fortschreitenden Fibrosierung des blutbildenden Knochenmarkgewebes. Unter anderem sind bestimmte Enzyme wie die Januskinasen (JAK) 1 und 2 dereguliert. Ruxolitinib ist ein oral applizierbarer Hemmstoff von JAK1 und JAK2.
Mitteilung der FDA vom 16.11.2011

Zulassung von **Zolpidem** *als Sublingualtablette* bei Schlafstörungen, die mitten in der Nacht auftreten (Intermezzo, Transcept): Die Sublingualtabletten enthalten 1,75 mg Zolpidem für Frauen und 3,5 mg für Männer. Frauen eliminieren den Wirkstoff langsamer als Männer. Die Einnahme soll erfolgen, wenn noch mindestens vier Stunden Zeit zum Schlafen verbleiben, und darf maximal einmal pro Nacht erfolgen. Vor dem Zubettgehen dürfen keine anderen Schlafmittel oder Alkohol konsumiert worden sein.
Der Benzodiazepin-Abkömmling Zolpidem wurde schon bisher bei Schlafstörungen eingesetzt, allerdings in höherer Dosierung (5 bis 10 mg); die Einnahme erfolgt vor dem Zubettgehen.
Mitteilung der FDA vom 23.11.2011

Zulassungserweiterung für **Rivaroxaban** (Xarelto, Bayer AG): Der direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban kann nun auch zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt werden. Bisher war Rivaroxaban zur Thromboembolieprophylaxe nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zugelassen (in Europa liegt eine positive Empfehlung der EMA zur Zulassungserweiterung vor; am 19.12. teilt Bayer die erfolgte Zulassung mit).
Mitteilung der FDA vom 04.11.2011

Zulassungswiderruf von **Bevacizumab** bei Mammakarzinom (Avastin, Roche): Aufgrund mangelnder Wirksamkeit und Sicherheit widerruft die FDA die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom. Andere Tumorentitäten wie Kolon-, Lungen-, Nierenkarzinom sowie Glioblastoma multiforme sind davon nicht betroffen.
Mitteilung der FDA vom 18.11.2011

Sicherheitshinweis zu **TNF(Tumornekrosefaktor)-α-Blockern**: Es wird geprüft, ob die Anwendung von TNF-α-Blockern bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen assoziiert ist. Die FDA fordert von den Herstellern von Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab eine verstärkte Überwachung und von den behandelnden Ärzten eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich maligner Erkrankungen bei jungen Patienten, die mit diesen TNF-α-Blockern behandelt werden. Die Daten werden von der FDA über die nächsten zehn Jahre regelmäßig überprüft.
Mitteilung der FDA vom 04.11.2011

Update zur Sicherheit von **ADHS-Medikamenten:** Medikamente zur Einnahme bei Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADHS) erhöhen nicht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall und plötzlichem Herztod. So das Ergebnis einer aktuellen groß angelegten Studie zu dieser Thematik. Untersucht wurden folgende Substanzen: Amphetamine, Methylphenidat, Atomoxetin und Pemolin.
Mitteilung der FDA vom 01.11.2011

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Sicherheitshinweis zu **vermeintlichem Krebsarzneimittel „Ukrain"**: Derzeit werden große Mengen des vermeintlichen Krebsarzneimittels „Ukrain" in Deutschland und in anderen EU-Staaten ungesetzlich in den Verkehr gebracht. Zusätzlich wird dieses Produkt im Internet mit verschiedenen Heilversprechen beworben. Das BfArM warnt dringend davor, Ukrain anzuwenden. Ukrain stammt von der Firma Nowicky Pharma (mit wechselndem Geschäftssitz, derzeit Lviv, Ukraine, oder Vereinigte Arabische Emirate). Bei Ukrain scheint es sich um ein semisynthetisches Mischpräparat aus dem Zytostatikum Thiotepa und aus Alkaloiden des Schöllkrauts (Chelidonium majus L.) zu handeln. Bezüglich der Zusammensetzung gibt es allerdings auch abweichende Angaben. Ukrain ist weder in Deutschland noch in den übrigen Staaten der Europäischen Union zugelassen, und es liegen derzeit auch keine Zulassungsanträge vor. Frühere Zulassungsanträge im EU-Ausland sind gescheitert. Eine Zulassung wurde 2001 von der Ukraine erteilt, diese wurde jedoch am 14. November 2011 widerrufen. Belege für eine angemessene oder ausreichende Prüfung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Ukrain bei Tumorerkrankungen sind nicht bekannt. Aus Sicht des BfArM muss vor einer Anwendung von Ukrain dringend gewarnt werden.
Mitteilung des BfArM vom 28.11.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Citalopram** (z. B. Cipramil, Lundbeck): Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wird mit einer dosisabhängigen QT-Intervall-Verlängerung in Zusammenhang gebracht. Die Maximaldosis von Citalopram wurde daher auf 40 mg täglich reduziert. Bei älteren Patienten

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt sie 20 mg täglich. Citalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern.
Bei Anwendung von Citalopram bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie (z. B. bei Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt, Bradyarrhythmien oder Neigung zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) ist Vorsicht geboten.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 180 vom 31.10.2011

Rote-Hand-Brief zu **Panitumumab** (Vectibix, Amgen): Der gegen den humanen EGF-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata. Der Hersteller weist in einem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass die Kombination von Panitimumab mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit K-ras-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom oder bei unbekanntem K-ras-Status kontraindiziert und der Nachweis des Wildtyp-K-ras-Status vor Beginn der Behandlung erforderlich ist.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 184 vom 23.11.2011

Sicherheitshinweis zu **Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva** (z. B. Aida, Jenapharm): Der AkdÄ wurde der Fall einer 22-jährigen Frau gemeldet, die unter der Einnahme eines Kontrazeptivums (0,02 mg Ethinylestradiol, 3 mg Drospirenon) bewusstlos zusammenbrach und kurz darauf im Krankenhaus unter dem Verdacht auf eine fulminante Lungenembolie verstarb. Der dargestellte Fall sowie aktuell publizierte Daten werden von der AkdÄ zum Anlass genommen, die aktuelle Einschätzung des Risikos von thromboembolischen Ereignissen unter hormonaler Kontrazeption darzustellen und Hinweise für die Verordnung zu geben.
Bei den heute gängigen kombinierten oralen Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogen-Gehalt (< 50 µg Ethinylestradiol, meistens 20–35 µg) wird das Thromboembolierisiko vom Gestagenbestandteil beeinflusst. Für Präparate der zweiten Generation mit Levonorgestrel wird eine Häufigkeit venöser Thromboembolien von 20 Fällen pro 100 000 Frauen pro Jahr angegeben, während bei Präparaten der dritten Generation mit Gestoden oder Desogestrel eine Häufigkeit von bis zu 40 Fällen pro 100 000 Frauen pro Jahr angenommen wird. Das Risiko mit Drospirenon-haltigen Präparaten musste von der europäischen Arzneimittelagentur aufgrund aktueller Studienergebnisse mehrfach neu bewertet werden mit dem Ergebnis, dass Drospirenon-haltige Präparate ein höheres Risiko als Levonorgestrel-haltige Präparate aufweisen und dieses vermutlich dem von Präparaten der dritten Generation (Desogestrel bzw. Gestoden) entspricht.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 181 vom 11.11.2011

Bettina Christine Martini, Legau

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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 82-0, Fax: -2 90
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: -2 52
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 € 78,–, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,–); Einzelheft € 11,– (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.

© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723–6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart