

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

HIV-Infektion im Kindesalter: Diagnostik und medikamentöse Behandlung



Neue Arzneimittel: Enzalutamid und Vedolizumab

Fulranumab bei diabetischer Polyneuropathie

Erhöhtes Krebsrisiko durch TNF- α -Blocker bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen?

Ist eine Vortherapie mit einem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor beim akuten Koronarsyndrom sinnvoll?

Notizen

11

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
32. Jahrgang · Heft 11
November 2014

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
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. Stefan Fischer
Rika Rausch
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Tops und Flops in der Kardiologie 315

Übersicht

Gregor Dückers, Kathrin Siepermann und Tim Niehues, Krefeld
HIV-Infektion im Kindesalter 317

Zertifizierte Fortbildung 327



Neue Arzneimittel in der Diskussion

Enzalutamid  329

Vedolizumab 336

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 339

Fulranumab bei diabetischer Polyneuropathie: Humanisierter Antikörper gegen NGF bei der schmerzhaften diabetischen PNP wirksam – Biologische Therapie bei Psoriasis-Arthritis: IL-17-Rezeptorantagonist Brodalumab gegen Gelenkentzündung – Mäßige bis schwere, therapierefraktäre Colitis ulcerosa: Integrihemmer Etrolizumab führt in klinische Remission – Radioiod-resistentes differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Sorafenib verlängert progressionsfreies Überleben

Therapiehinweise 343

Schlaganfall-Prävention unter Einsatz von Warfarin: Schlaganfallrisiko und Blutungsrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Dialyse – Schlaganfallprävention: Sekundärprävention bei Patienten mit großen arteriosklerotischen Plaques im Aortenbogen – Subarachnoidalblutung: Ist die Therapie mit Simvastatin sinnvoll? – Sepsis: Humanalbumin als Volumenersatz – Stabile koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern: Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenfunktionshemmern sinnvoll? – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Erhöhtes Krebsrisiko durch TNF- α -Blocker?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 347

Mehrfachresistenz bei Tuberkulose: Empfehlung von Antibiotika nach hierarchischem Prinzip – Neue Therapie des akuten Koronarsyndroms: Thrombozyten-plus Gerinnungshemmung – Thrombozytenfunktionshemmer beim ACS: Ist eine Vortherapie mit einem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor sinnvoll? – HER2-positiver Brustkrebs: Duale HER2-Blockade nach der Operation nicht nötig – HER2-positiver Brustkrebs: Höhere Ansprechraten in der Neoadjuvanz mit Bevacizumab – HER2-negativer Brustkrebs: Kein Benefit für Bevacizumab im adjuvanten Setting

Notizen 354

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 356

Tops und Flops in der Kardiologie

Highlights vom Europäischen Kardiologenkongress 2014 in Barcelona

Der Kongress der European Society of Cardiology (ESC, 30.08.–03.09.) bietet alljährlich ein Forum, auf dem neueste Studienergebnisse vorgetragen und diskutiert werden. Die folgende Auswahl zeigt, dass nicht alle Hoffnungen in Erfüllung gegangen sind. Doch einige neue Substanzen sind in der Entwicklung, die nach ersten Studienergebnissen eine vielversprechende Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten erwarten lassen.

PARADIGM-HF-Studie: Neue Option für herzinsuffiziente Patienten

Ein neues Therapieprinzip für die chronische Herzinsuffizienz, das sich zurzeit in der klinischen Entwicklung befindet, ist LCZ696. Dabei handelt es sich um einen sogenannten Dual-acting ARNI (Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor). Mit dieser Substanz werden sowohl Angiotensinrezeptoren (Valsartan-Komponente) als auch das Nepriylisin, ein vor allem in Nieren und Lunge vorkommendes Enzym, das für die Blutdrucksteuerung verantwortlich ist, gehemmt. Im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie wurde diese neue Substanz mit dem ACE-Hemmer Enalapril bei 8842 Patienten mit reduzierter Auswurfraction, zusätzlich zur Standardtherapie gegeben, verglichen. Mit LCZ696 wurde die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes wegen Herzinsuffizienz um relativ 21% ($p < 0,00004$), das kardiovaskuläre Sterberisiko um relativ 20% ($p < 0,00004$) und die Gesamtmortalität um relativ 16% ($p < 0,0005$) reduziert. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie aus Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Todesfällen wurde ebenfalls um relativ 20% gesenkt.

SIGNIFY-Studie: Ivabradin verbessert nicht die Prognose bei stabiler KHK

Bei 19102 Patienten mit stabiler KHK und einer Herzfrequenz > 70 Schläge pro Minute konnte der I_f -Kanalblocker Ivabradin den primären Endpunkt der Studie aus kardiovaskulärem Tod und nicht tödlichem Herzinfarkt nach 27,8 Monaten nicht günstig beeinflussen (6,8% vs. 6,4%; Hazard-Ratio [HR] 1,08; $p = 0,20$). Bei Patienten mit Belastungs-Angina trat sogar etwas häufiger ein solches unerwünschtes Ereignis auf, nicht jedoch bei beschwerdefreien Patienten.

COPPS-2-Studie: Colchicin verhindert das Post-Perikardiotomie-Syndrom, aber nicht Vorhofflimmern

In einer früheren Studie (COPPS) konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Colchicin drei Tage nach der Herzoperation das Risiko eines Post-Perikardiotomie-Syndroms günstig beeinflusst. Im Rahmen der COPPS-2-Studie wurde die Substanz randomisiert und Plazebo-kontrolliert bereits 48 bis 72 Stunden vor der Operation bei 360 Patienten eingesetzt. Unter Colchicin trat das Post-Perikardiotomie-Syndrom bei 19,4%, unter Plazebo bei 29,4% der Patienten auf. Bei den sekundären Endpunkten (postoperatives Vorhofflimmern, Pleura- bzw. Perikarderguss) ergab sich kein signifikanter Unterschied. 20% aller Studienpatienten beendeten die Therapie vorzeitig und bei 14,4% der Patienten in der Colchicin-Gruppe traten gastrointestinale Beschwerden auf.

ODYSSEY-Studien: Effektive LDL-Senkung mit Alirocumab

Der monoklonale Antikörper Alirocumab ist ein Vertreter einer neuen Substanzklasse zur LDL-Cholesterolsenkung, nämlich der PCSK9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)-Inhibitoren. Im Rahmen der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie wurde die Substanz in einer Dosierung von 150 mg alle 2 Wochen s.c. bei Patienten mit einer familiären Hypercholesterolemie oder hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zur maximalen Standardtherapie gegeben. Nach 24 Wo-

chen führte der Antikörper zu einer Abnahme des LDL-Cholesterols um 61 % im Vergleich zu einer Zunahme von 0,8 % unter Plazebo. 79 % der Patienten in der Alirocumab-Gruppe erreichten einen LDL-Wert < 70 mg/dl, in der Plazebo-Gruppe lediglich 8 %. Nach einer Post-hoc-Analyse konnte mit Alirocumab das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um relativ 54 % gesenkt werden (HR 0,46; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,26–0,82; $p < 0,01$).

In den Studien ODYSSEY FHI und FHII wurde Alirocumab bei Patienten mit familiärer Hypercholesterolämie, die trotz maximaler Therapie die Zielwerte nicht erreichten, untersucht. In diesen Studien wurde der LDL-Wert durch den Antikörper nach 24 Wochen um 48,7 % gesenkt, unter Plazebo nur um 2,8 %. Etwa 80 % erreichten mit dem Antikörper einen LDL-Wert < 100 mg/dl.

In die ODYSSEY-COMBO-II-Studie wurden Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz maximaler CSE-Hemmer-Therapie die Zielwerte nicht erreichten, aufgenommen. Verglichen wurde 75 mg Alirocumab alle 2 Wochen mit 10 mg Ezetimib täglich. In der Alirocumab-Gruppe sank der LDL-Wert nach 24 Wochen um 50,6 %, in der Ezetimib-Gruppe um 20,7 % ($p < 0,0001$). 77 % in der Alirocumab-Gruppe und 45 % in der Ezetimib-Gruppe erreichten einen LDL-Zielwert < 70 mg/dl.

CONFIRM-Studie: Herzinsuffiziente Patienten profitieren von Eisengabe

304 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einem Eisenmangel (Ferritin < 100 ng/ml oder Ferritin 100 bis 300 ng/ml plus Transferrinsättigung < 20 %) erhielten randomisiert Eisencarboxymaltose i. v. oder Plazebo. Die Eisengabe führte bereits nach 6 Wochen zu einer Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke um 18 m, in der Plazebo-Gruppe nahm die 6-Minuten-Gehstrecke um 16 m ab. Auch die Symptomatik und die Lebensqualität wurden günstig beeinflusst. Wegen einer kardialen Dekompensation mussten 32 Patienten in der Plazebo-Gruppe, aber nur 10 Patienten aus der mit Eisen substituierten Gruppe stationär behandelt werden (HR 0,39; 95%-KI 0,19–0,82; $p = 0,009$).

STICS-Studie: Perioperative CSE-Hemmer-Therapie hat keinen Nutzen

1922 Patienten mit einem elektiven herzchirurgischen Eingriff erhielten randomisiert 20 mg Rosuvastatin oder Plazebo, beginnend 8 Tage vor dem Eingriff bis 5 Tage danach. Bezüglich Vorhofflimmern und anderer Operationskomplikationen erwies sich der CSE-Hemmer als unwirksam.

X-VERt-Studie: Rivaroxaban auch bei Kardioversion sicher

Im Rahmen einer geplanten Kardioversion erhielten 1002 Patienten mit Vorhofflimmern entweder 20 mg Rivaroxaban einmal täglich oder den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin. Die Kardioversion (97,6 % elektrisch, 2,4 % medikamentös) wurde entweder innerhalb von fünf Tagen nach Dokumentation des Vorhofflimmerns oder erst nach dreiwöchiger Antikoagulation durchgeführt. Der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA), peripherer Embolie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod trat bei der frühen Kardioversion unter Rivaroxaban bei 0,71 %, unter Warfarin bei 1,08 % der Patienten auf. Die Vergleichszahlen bei den erst nach drei Wochen kardiovertierten Patienten sind 0,24 % unter Rivaroxaban versus 0,93 % unter Warfarin.

AMIO-CAT-Studie: Amiodaron verhindert Vorhofflimmern-Rezidive in den ersten drei Monaten nach Katheterablation

212 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern erhielten randomisiert über acht Wochen nach der Pulmonalvenenisolation Amiodaron oder Plazebo. Nach sechs Monaten fand sich kein Unterschied im Hinblick auf Vorhofflimmern-Rezidive (39 % unter Amiodaron vs. 48 % unter Plazebo; $p = 0,18$). Doch innerhalb der ersten drei Monate, in denen ein Vorhofflimmern-Rezidiv Ausdruck des Heilungsprozesses ist und deshalb nicht als Therapieversagen gilt, konnte Amiodaron das Auftreten von Vorhofflimmern verringern (34 % vs. 53 %; $p = 0,006$). Auch die Hospitalisierungsrate ($p = 0,006$) und die Rate einer erneuten Kardioversion ($p = 0,0004$) wurde reduziert.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

HIV-Infektion im Kindesalter

Diagnostik und medikamentöse Behandlung



Gregor Dückers, Kathrin Siepermann und Tim Niehues, Krefeld

Nationale und internationale Leitlinien haben dazu beigetragen, die Versorgungsqualität von mit HIV infizierten Kindern und Jugendlichen zu verbessern. Vor Indikationsstellung für eine antiretrovirale Therapie (ART) bedarf es zunächst der exakten Diagnosestellung. Die lebenslang durchzuführende ART ist eine Kombinationstherapie, die an verschiedenen Stellen in die Virusreplikation eingreift. Die Therapieindikation im Kindes- und Jugendalter richtet sich nach Klinik, Alter und der CD4-Zellzahl. Häufigster Grund für einen Anstieg der Viruslast unter ART ist eine mangelnde Therapieadhärenz. Im Falle eines tatsächlichen Therapieversagens ist eine Resistenztestung und schließlich Anpassung der kombinierten Therapie erforderlich. Die Transition von Jugendlichen ist eine weitere besondere Aufgabe.

Arzneimitteltherapie 2014;32:317–26

Einleitung

HIV-infizierte Kinder können unter einer effektiven antiretroviralen Therapie (ART) heutzutage eine normale Lebenserwartung erreichen [14]. Zwei Fortschritte haben maßgeblich zur Verbesserung der Versorgungsqualität beigetragen:

- Effektive Präventivmaßnahmen zur Verhinderung einer vertikalen, das heißt fetomaternalen Übertragung bei zeitgleich effektiver Behandlung infizierter Mütter, und
- Entwicklung, Verfügbarkeit und sichere Anwendung von wirksamen antiretroviralen Wirkstoffen.

Letzteres wurde durch zunehmende Aufklärung der Virusreplikation in den letzten drei Jahrzehnten möglich. Die kombiniert eingesetzten antiretroviralen Wirkstoffe grenzen zunächst die Virusreplikation ein. So kann sich das zuvor geschädigte Immunsystem wieder erholen. Therapieoptimierungsstudien wurden und werden im Rahmen nationaler und internationaler Netzwerke, wie dem Pediatric Network for Treatment of AIDS (PENTA), durchgeführt und mündeten in evidenzbasierten Therapieleitlinien [4, 5, 21]. Solche gemeinsamen Anstrengungen ermöglichen, die Versorgungsqualität von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen zu verbessern und nicht zuletzt eine große Erfahrung in der Anwendung von ART im Kindesalter zu etablieren, zum Beispiel PENTA 5, PENPACT, PENTA 11 und weitere [25]. Die Versorgung von infizierten Kindern – auch in Entwicklungsländern – stellt jedoch unverändert eine globale Herausforderung dar.

Epidemiologie

Im UNAIDS 2013 Report on the global AIDS Epidemic wird von etwa 35 Millionen infizierten Menschen zum Jahresende 2012 ausgegangen (Inzidenz 2,3 Mio.) [10]. Etwas mehr als 10% der Neuinfektionen betrifft Kinder vor dem 15. Lebensjahr. Dabei hat die Rate an Neuinfektionen in dieser Gruppe drastisch, das heißt um mehr als 50%, abgenommen. Vermutlich ist das auf einen verbesserten Zugang zur perinatalen Transmissionsprophylaxe zurückzuführen [23]. Weltweit jedoch ist die Verfügbarkeit einer antiretroviralen Therapie für infizierte Kinder und schwangere Frauen weiterhin als limitiert anzusehen. So lag die Mortalität HIV-infizierter Kinder bei 210 000 in 2012. In der westlichen Welt sterben infizierte Kinder nur noch sehr selten an HIV oder AIDS. In Deutschland gibt es derzeit etwa 400 infizierte Kinder, die in Spezialambulanzen ambulant behandelt werden, beispielsweise in Berlin, Düsseldorf, Frankfurt, Krefeld oder München.

Ätiologie

Virus

HI-Viren (HIV-1, HIV-2) gehören zu den RNA-Retroviren. Weitere HIV-Proteine haben zudem regulatorische Funktionen bei Replikation, Induktion des Zellzyklusarrests, Einschleusen der reversen Transcriptase in den Zellkern der

Dr. Gregor Dückers, Dr. Kathrin Siepermann, Prof. Dr. Tim Niehues, HELIOS Kliniken Krefeld, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Lutherplatz 40, 47 805 Krefeld, E-Mail: tim.niehues@helios-kliniken.de

Wirtszelle oder der Herabregulierung von CD4 und MHC-I. HIV-1, mit den Untergruppen M, N, O, P, ist häufiger als HIV-2. Die M(ajor)-Gruppe ist für 90% aller HIV-Infektionen verantwortlich.

Therapieansätze im Replikationszyklus

Antiretrovirale Therapien (ART) konnten mit dem Verständnis über den Replikationsmechanismus des HI-Virus entwickelt werden (Abb. 1).

Therapieansatz 1, Entry- oder Fusionsinhibitoren (z.B. Enfuvirtid): Nach Bindung an Zellrezeptoren dringt das HI-Virus in die Wirtszelle ein. Zellrezeptoren sind zum Beispiel CD4 auf T-Helferzellen oder Chemokinrezeptoren. Die Rezeptorbindung führt zu einer Fusion des Virus mit der Zellmembran.

Therapieansatz 2, Reverse-Transcriptase-Inhibitoren: Nach Fusion mit der Zellmembran schreibt die reverse Transcriptase retrovirale RNA in provirale DNA um. Hier können der reversen Transcriptase Nukleosid-/Nukleotidanaloga als Nonsense-Bausteine angeboten werden (NRTI), oder die reverse Transcriptase kann durch nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI) gehemmt werden. Das Pro-Virus kann für eine bestimmte Zeit in der Zelle verbleiben, bevor es mit Aktivierung der Wirtszelle in deren DNA integriert wird.

Therapieansatz 3: Integraseinhibitoren: Die in DNA umgeschriebene Virus-RNA wird mittels einer Integrase in das Wirtsgenom integriert.

Therapieansatz 4: Proteaseinhibitoren (PI): Für die Zusammensetzung neuer HI-Viren ist eine HIV-spezifische Protease erforderlich. Die Wirtszellen setzen schließlich zahlreiche neue Viren frei.

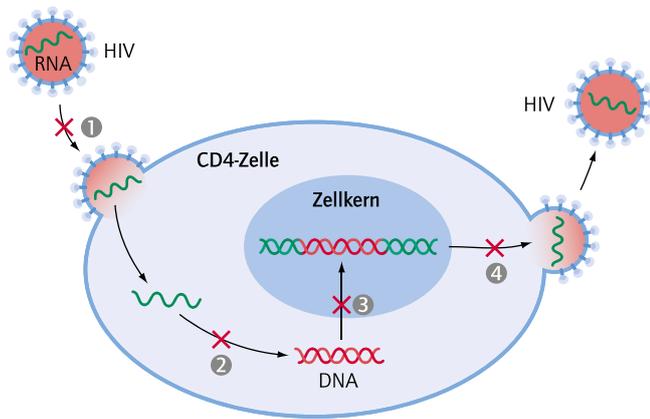


Abb. 1. Replikationszyklus von HIV und antiretrovirale Therapieansätze; 1 Entry- oder Fusionsinhibitoren, 2 Reverse-Transcriptase-Inhibitoren, 3 Integraseinhibitoren, 4 Proteaseinhibitoren

Immunpathogenese

Eine Übersichtsarbeit der Immunpathogenese einer HIV-Infektion bietet Moir et al. [17]. Vereinfacht beschrieben führt eine unbehandelte HIV-Infektion zu einem noch immer nur unvollständig verstandenen Verlust von CD4-T-Helferzellen im peripheren Blut. Die HIV-Infektion und der Verlust von CD4-T-Helferzellen führen zu einer massiven Aktivierung des Immunsystems, das heißt zu einer Hypergammaglobulinämie und einem Anstieg aktivierter T-Lymphozyten. Die Aktivierung begünstigt die Virusreplikation

des HIV. Schließlich werden bei fortbestehender Infektion die primären und sekundären Lymphorgane zerstört. Wie bei jeder anderen Infektion kommt es zwar zur Bildung viruspezifischer Antikörper, diese bieten jedoch keine hinreichende Immunität. Der weitere Verlauf ohne Therapie ist bei Kindern in der Regel langsam fortschreitend, ähnlich wie bei Erwachsenen. In etwa einem Viertel der infizierten Säuglinge zeigt sich jedoch ein rasch progredienter Verlauf; verbunden mit einer höheren Mortalität, zum Teil mit irreversibler, HIV-assoziiierter Enzephalopathie. Gründe hierfür werden in einer noch unreifen Lymphopoese und unzureichend ausgebildeten adaptiven Immunität gesehen.

Falldefinition, Klassifikation und Diagnose

HIV-Infektionen werden sogenannten Falldefinitionen von der WHO und den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zugeordnet [1, 2]. Hierbei sind klinischen Stadien (N=keine Symptome, A=Frühsymptome, B=mäßig schwere Symptome, C=schwere Symptome) und immunologisch Kriterien (Stadium 1=kein Immundefekt, 2=mäßiger Immundefekt, 3=schwerer Immundefekt) relevant. Für detaillierte Ausführungen kann die Homepage der CDC (www.cdc.gov) zu Rate gezogen werden.

Diagnose, Testverfahren

Alle Kinder von HIV-infizierten Müttern tragen ein potenzielles Infektionsrisiko und sollten ungeachtet des Alters auf eine Infektion mit dem HI-Virus getestet werden [13]. Bei den Testverfahren unterscheidet man serologische Testverfahren, die auf dem Nachweis von HIV-spezifischen Antikörpern basieren, und PCR-basierte, die einen Virus-(Bestandteil-)Direktnachweis erbringen können.

Testung exponierter Neugeborener

Alle exponierten Neugeborenen sollten postpartal einen PCR-basierten HIV-Test erhalten [6, 9]. Zwei weitere PCR-basierte HIV-Tests sind zwei Wochen nach Abschluss der vier- beziehungsweise sechswöchigen postpartalen Expositionsprophylaxe (PEP) zu veranlassen. Alle exponierten Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern sollten entsprechend des Transmissionsrisikos eine vier- beziehungsweise sechswöchige PEP erhalten. In Deutschland, Schweiz und Österreich folgt die PEP nationalen Leitlinien (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html).

Exponierte Neugeborene, die einem hohen Transmissionsrisiko zugeordnet werden, sollten zwei bis drei Wochen nach Start der PEP bereits einen PCR-basierten Test erhalten. Sollten Kinder HIV-infizierter Mütter entgegen der Empfehlung gestillt worden sein, so sind zwei unabhängige, PCR-basierte HIV-Tests im peripheren Blut des Kindes unmittelbar und im Mindestabstand von zwei Wochen nach Beendigung des Stillens durchzuführen.

Testung von Kindern unter 18 Monate

Kinder unter 18 Monate, die das Risiko einer perinatal erworbenen HIV-Infektion haben, sollten postpartal mittels PCR-basierter Testverfahren untersucht werden [18]. Im Fall eines ersten positiven Testergebnisses, das heißt positiver

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nachweis von Virus-RNA, ist ein zweiter, unabhängiger (Bestätigungs-)Test zu fordern.

Kinder über 18 Monate

Kinder über 18 Monate können zunächst hinreichend mittels eines serologischen HIV-Tests (Antikörpersuch-Test) auf das Vorliegen einer Infektion untersucht werden [18]. Im Falle eines positiven, serologischen Testergebnisses sind anschließend zwei unabhängig durchgeführte, PCR-basierte Testverfahren durchzuführen. Negative serologische Testergebnisse bei Kindern mit zuvor positiven, PCR-basierten HIV-1-RNA-Tests schließen eine Infektion nicht aus.

Basisuntersuchungen vor Beginn einer ART und Nachsorge bei Kindern

Kinder und Jugendliche mit bekannter Infektion oder exponierte Neugeborene sollten in einer spezialisierten HIV-Ambulanz betreut werden. Initial ist eine gründliche Anamnese zu erheben und dafür eventuell ein geschulter Übersetzer einzubeziehen. Neben Herkunft und Identifikation der möglichen Infektionsquelle sollte gezielt nach einer vorausgegangenen antiretroviralen Therapie (ART) der Mutter beziehungsweise des Kindes gefragt werden. Patienten mit Herkunft aus Nicht-Industriestaaten können im (nichteuropäischen) Herkunftsland auch nicht zugelassene Kombinationspräparate erhalten haben, deren Wirkstoffe erfragt werden sollten. Vor Therapiestart einer ART sollte ein Resistenzprofil des HI-Virus angefertigt werden. Vor dem Einsatz von Abacavir (ABC) ist eine Genotypisierung auf HLA B*5701 durchzuführen, da bei Patienten mit diesem Genotyp unter Einsatz von ABC schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben sind [16]. Es empfiehlt sich zudem ein Screening auf Koinfektionen, zum Beispiel auf Hepatitis B und C sowie auf Infektionen mit Mykobakterien. Im Falle eines Nachweises solcher Koinfektionen sollte Rücksprache über Therapieindikation und potenzielle Wechselwirkungen mit Ärzten einer HIV-Ambulanz gehalten werden.

Kinder mit HIV-Infektion und klinisch stabilem Verlauf (Beobachtungspatienten) ohne ART sollten alle drei bis vier Monate klinisch untersucht werden. Mindestens alle sechs Monate sind die Viruslast und CD4-Zellzahl zu erheben, um so das Erreichen oder Überschreiten der bestimmenden Grenzwerte für die Therapieindikation zu überprüfen. Impfungen sollten in Deutschland nach Vorgaben der STIKO erfolgen. Die Anwendung von Lebendvakzinen ist in Rücksprache mit einem in der Behandlung von HIV-infizierten Kindern erfahrenen Arzt zu beurteilen.

Antiretrovirale Therapie (ART)

Ziel einer ART ist die vollständige Unterdrückung der Virusreplikation, das heißt RNA-Viruslast, unter Beachtung von kurz- und langfristigen Therapietoxizitäten im Kindesalter. Eine dauerhafte Unterdrückung der Viruslast soll die Bildung von Resistenzen verhindern und eine normale Immunfunktion aufbauen und so opportunistische Infektionen vermeiden.

Prophylaxe gegen opportunistische Infektionen (u. a. Pneumocystis jirovecii)

Alle HIV-infizierte Kinder sollten ab dem ersten Lebensmonat, in Abhängigkeit vom Alter und der CD4-Zellzahl eine Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii erhalten [3, 12]. Mittel der ersten Wahl ist Cotrimoxazol. Darüber hinaus besteht eine Indikation zur Prophylaxe für:

- alle Kinder bis zum 1. Lebensjahr, unabhängig von der CD4-Zahl
 - Kinder 1–4 Jahre: CD4 < 500/µl oder < 15%
 - Kinder ≥ 5 Jahre: CD4 < 200/µl oder < 15%
- Weitere routinemäßige Prophylaxen gegen andere Infektionen werden nicht empfohlen.

Absolute und relative Indikationen für den Beginn einer ART

Zunächst richtet sich die Indikation für den Beginn einer ART nach Alter, klinischem Zustand und CD4-Zellzahl der Patienten (Tab. 1) [5, 8, 11, 26–28].

Eine absolute Indikation für Beginn einer ART besteht für:

- alle Kinder < 1 Jahr
- alle Kinder mit signifikantem Erkrankungsstadium (WHO Stadium 3 oder 4 bzw. CDC B oder C)
- asymptomatische Kinder > 1 Jahr mit einem Unterschreiten der altersspezifischen Grenzwerte der CD4-Zellzahl
- Beobachtungspatienten (s. o.) möglichst bereits kurz vor dem Erreichen und nicht erst nach dem Unterschreiten altersspezifischer Grenzwerte der CD4-Zellzahl
- Kinder mit Koinfektionen (Hepatitis B, C und Tuberkulose)

Eine relative Indikation für den Beginn einer ART besteht bei:

- asymptomatischen Kindern > 5 Jahre mit einer CD4-Zahl von 350–500/µl, um so eventuell den CD4-Zellzahlverlauf im Erwachsenenalter zu begünstigen
- Kinder mit extrem hoher Viruslast, d. h. > 100000 Kopien/ml
- asymptomatischen Kindern im Alter zwischen 1–3 Jahren, unabhängig von deren Immunstatus und Viruslast
- sexuell aktiven Jugendlichen
- bei Vorhandensein jeglicher signifikanter HIV-assoziiertes Symptome

Tab. 1. Voraussetzung für eine ART nach PENTA-Guidelines 2014 [Manuskript in Vorbereitung]

Alter	WHO-Stadium	CDC-Kategorie	CD4-Zellzahl	
< 1 Jahr	Alle	alle	Alle	
1 bis 3 Jahre	3 und 4	B und C	< 1000/µl (≤ 25%)	alle, wenn VL > 100 000 Kopien/ml
3 bis 5 Jahre	3 und 4	B und C	< 750/µl (≤ 25%)	alle, wenn VL > 100 000 Kopien/ml
> 5 Jahre	3 und 4	B und C	< 350/µl	alle, wenn CD4 ≤ 500/µl VL > 100 000 Kopien/ml

VL: Viruslast; WHO: World Health Organization; CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Adhärenz

Entscheidend für eine effektive und sichere Therapie sind die Adhärenz und regelmäßige Dosisadaptation bei Kindern und Jugendlichen. Bei jeder Vorstellung sollte dies mit dem Patienten thematisiert beziehungsweise überprüft werden [24]. Um die Adhärenz zu erhöhen, sollte das Regime einfach gehalten werden zum Beispiel Once-daily-Regime oder Anwendung fixer Dosiskombinationen.

Unter Beachtung der psychischen Entwicklung des Kindes ist eine Aufklärung über die HIV-Infektion vor oder mit Eintritt in die Pubertät anzustreben. Psychologische und mentale Gesundheitsfaktoren sollen regelmäßig evaluiert werden, um gegebenenfalls unterstützende oder therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Monitoring unter einer ART

Ziel der ART ist eine suffiziente Suppression der Viruslast (VL) unter die Nachweisgrenze (VL < 50 Kopien/ml) und Rekonstitution der CD4-Zellzahl. Initial sind engmaschige, das heißt zwei- bis vierwöchentliche Laborkontrollen zur Erfassung von Therapietoxizität und -verträglichkeit durchzuführen. Ebenso sollten Viruslast und CD4-Zellzahl initial alle vier Wochen kontrolliert werden. Unter einer etablierten Therapie sollten schließlich diese beiden Parameter alle drei bis vier Monate erhoben werden. Liegt die Viruslast über ein Jahr unter der Nachweisgrenze (VL < 50 Kopien/ml) und haben sich die CD4-Zellzahlen rekonstituiert, so genügen Kontrollen der CD4-Zahlen alle sechs bis acht Monate. Faktoren, die eine engmaschigere Laborkontrolle erfordern, sind: Therapiebeginn in der frühen Kindheit, geringe Therapieadhärenz, Therapiewechsel, Anzeichen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder zeitgleicher Einsatz anderer Wirkstoffe (z. B. Tuberkulostatika) mit potenziell signifikanter Interaktion mit der ART. Potenzielle Therapietoxizitäten hängen von dem jeweiligen Wirkstoff ab und sollten bei jeder klinischen Untersuchung evaluiert werden. Wirkstoffinteraktionen sollte bei Beginn neuer Medikationen besondere Beachtung geschenkt werden. Häufige Wechselwirkungen und Toxizitäten von ART finden sich unter www.hiv-druginteractions.org.

Therapiestrategie – Womit anfangen?

Nach Indikationsstellung ist eine effektive ART zu initiieren. Diese besteht in der Regel aus einem „Rückgrat“ (=backbone), das heißt aus zwei oder drei Nukleosid-Analoga (NRTI), in Kombination mit einem Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor (PI/r) oder mit einem nichtkukleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI). Alter, HLA-B*5701-Genotyp, vorausgegangene ART, Resistenzprofil, Koinfektionen, Verfügbarkeit von altersgerechten Darreichungsformen und die zu erwartende Therapieadhärenz sind bei der Wahl des Therapieregimes im Kindesalter besonders zu beachten.

ART für Kinder < 3 Jahre

Die ART bei Kindern < 3 Jahre kann beispielsweise auf Nevirapin (NVP) oder geboostertem Lopinavir (LPV/r) basieren. Das bevorzugte NNRTI ist NVP bei Kindern < 3 Jahre. NVP ist ab Geburt und Efavirenz (EFV) ist ab dem dritten Lebensjahr von der EMA zugelassen. Die orale Bioverfüg-

barkeit von EFV ist bei Kindern vor dem dritten Lebensjahr stark variabel. NVP sollte bei allen betroffenen Kindern mit zwei NRTI (Abacavir [ABC], Lamivudin [3TC] bzw. Zidovudin [AZT]) kombiniert werden. Auch Kinder (1–3 Jahre) mit einer Viruslast > 100 000 Kopien/ml oder Zeichen von ZNS-Beteiligung (HIV-Enzephalitis) erhalten diese Induktions- bzw. Erhaltungstherapie.

ART für Kinder > 3 Jahre

Eine ART für Kinder > 3 Jahre kann initial entweder auf NNRTI oder auf PI (geboostert) basieren. Das bevorzugte NNRTI ist Efavirenz bei Kindern > 3 Jahre. Diese Empfehlung basiert auf dem Sicherheits- und Wirkungsprofil von EFV im Vergleich zu NVP, wie es u. a. durch systematische Reviews analysiert wurde [15, 20, 22]. Unter den PI für Kinder < 6 Jahre wird Ritonavir-geboostertes Lopinavir (LPV/r), für Kinder 6–12 Jahre Ritonavir-geboostertes Atazanavir (ATV/r) und für Kinder > 12 Jahre ATV/r oder Ritonavir-geboostertes Darunavir (DRV/r) bevorzugt eingesetzt. Die geeignetste NRTI-Kombination für Kinder < 12 Jahre ist Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC), oder für Kinder > 12 Jahre Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC) oder ABC/3TC (bei VL < 100 000/ml).

Zur Übersicht der initialen Therapieempfehlungen nach PENTA-Leitlinien, vgl. **Tabelle 2**. Eine Übersicht verfügbarer antiretroviral wirksamer Wirkstoffe gibt **Tabelle 3**.

Sicherheit der ART

Die ART wird in der Regel gut vertragen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind selten. Einen Überblick über die potenzielle UAW gibt **Tabelle 4**.

Therapiewechsel, Resistenztestung und Folgetherapie

Ein Therapiewechsel bei einer ART kann aus Gründen der Vereinfachung, der Unverträglichkeit oder des Therapieversagens erforderlich sein. Therapieunterbrechungen sollten nicht routinemäßig erfolgen, da es sich bei Kindern und Jugendlichen immer noch um eine lebenslange Therapie handelt. Allenfalls bei schweren Therapietoxizitäten oder schweren Adhärenz-Problemen kann eine Therapieunterbrechung in Erwägung gezogen werden.

Therapieversagen

Die häufigste Ursache für eine VL-Steigerung ist eine mangelnde Therapieadhärenz. Stete Thematisierung mit Bekräftigung zur Notwendigkeit der ART ist eine Hauptaufgabe des behandelnden Arztes. Ein Therapiewechsel aus Gründen mangelnder Therapieadhärenz wird nicht empfohlen, da die Gefahr eines pharmakologischen Therapieversagens auch für andere Substanzklassen durch Resistenzentwicklung besteht. Wo eben möglich, sollte die ART einfach und praktikabel gestaltet werden. Jedoch sollten Monotherapien oder der Wechsel zu NNRTI unterbleiben, wenn die Adhärenz zweifelhaft ist.

Kommt es zu einem Anstieg der Viruslast unter glaubwürdig regelmäßig eingenommener ART, so kann es sich bei einer VL < 400 Kopien/ml zunächst um einen spontan reversiblen, sogenannten „blip“ handeln. Die VL sollte in dem

Tab. 2. Initiale ART (nicht in Verbindung mit Hepatitis-B- oder Tuberkulose-Koinfektion) adaptiert von PENTA 2014 [19]

Alter		< 1 Jahr	1–3 Jahre	3–6 Jahre	6–12 Jahre	> 12 Jahre
Initiale ART						
Rückgrat	2 NRTI bzw. (+ 3. NRTI)	ABC ¹ /3TC (+ AZT bei NVP) ²	ABC ¹ /3TC (+ AZT bei NVP und bei ZNS Beteiligung oder hoher VL) ³	ABC ¹ /3TC	ABC ¹ /3TC	TDF/FTC ⁴ oder ABC ¹ /3TC (wenn VL < 10 ⁵)
Dritter Bestandteil der ART	PI oder NNRTI	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV/r EFV	ATV/r oder DRV/r EFV
Alternative ART						
Rückgrat	NRTI	AZT ⁵ /3TC	AZT ⁵ /3TC	AZT ⁵ /3TC oder TDF/3TC(FTC)	AZT ⁵ /3TC oder TDF/3TC(FTC)	ABC ¹ /3TC
Dritter Bestandteil der ART	NNRTI oder PI			NVP DRV/r	NVP LPV/r oder DRV/r	NVP LPV/r oder RTG ⁶ oder DTG

¹ Vor Beginn ABC: Testung von HLA B*5701. HLA-B*5701-positive Patienten sollen kein ABC erhalten;

² Induktionstherapie mit vier Wirkstoffen bei NVP-basierter ART kann erwogen werden, bis VL unter Nachweisgrenze für mindestens drei Monate, gefolgt von weiteren drei Monaten Erhaltungstherapie;

³ Kinder < 3 Jahre: AZT soll bei NVP-basierter ART erwogen werden bei sehr hoher VL oder ZNS-Beteiligung bis VL für mindestens drei Monate unterdrückt ist;

⁴ TDF/FTC bevorzugt bei älteren Kindern mit VL > 100 000 Kopien/ml;

⁵ AZT sollte bis auf die zuvor genannten Indikationen wenn möglich vermieden werden;

⁶ In seltenen Fällen (übertragene Resistenz, Toxizität) kann RTG bei Kindern < 12 Jahre als Bestandteil initialer ART eingesetzt werden;

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: Antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; LPV: Lopinavir; NNRTI: Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; PENTA: Pediatric Network for Treatment of AIDS; PI: Proteaseinhibitor; RTG: Raltegravir; TDF: Tenofovir; VL: Viruslast

Tab. 3. Übersicht Antiretrovirale Therapie adaptiert von PENTA 2014 [19]

Wirkstoff Abkürzung Präparatename	EMA-Zulassung	Dosierung/ Tag	Wichtigste Nebenwirkungen	Wichtige Wechselwirkung/ Anmerkung
Nukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Abacavir ABC Ziagen®	≥ 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 Monate: 2 × 8 mg/kg KG • ≥ 3. Lj.: 1 × 16 mg/kg KG, max. 600 mg/Tag • Ab 12. Lj.: 2 × 300 mg oder 1 × 600 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivitätsreaktion meist binnen 6 Wochen nach Therapiestart bei HLA-B*5701-Nachweis • Kontraindikation bei schwerer Leberfunktionsstörung • Respiratorische Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-B*5701-Testung vor Therapiestart • Tablette kann geteilt werden • Dosierung gegebenenfalls aufrunden wegen guter Verträglichkeit
Didanosin ddI Videx®	≥ 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Keine ART der ersten Wahl • ≥ 3 Monate: 1 × 240 mg/m², max. 400 mg/Tag • ≥ 6. Lj.: <ul style="list-style-type: none"> - (20–25 kg KG) 1 × 200 mg - (25–60 kg KG) 1 × 250 mg - (≥ 60 kg KG) 1 × 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz • Lebertoxisch • Pankreatitis • periphere Neuropathie • Lipoatrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine gemeinsame Gabe mit TDF • Kapseln nicht geöffnet einnehmen • Nüchtern-Einnahme beachten (2h nach oder 1h vor der Mahlzeit)

Wirkstoff Abkürzung Präparatename	EMA-Zulassung	Dosierung/ Tag	Wichtigste Nebenwirkungen	Wichtige Wechselwirkung/ Anmerkung
Emtricitabin FTC <i>Emtriva®</i>	≥4 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • ≥4 Monate: 1 × 6 mg/kg KG, max. 240 mg/Tag • (≥ 33 kg KG) 1 × 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz • Kopfschmerzen • Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, • Hyperpigmentierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine gemeinsame Gabe mit 3TC • Hepatitis-B-Exazerbation nach Absetzen möglich
Lamivudin 3TC <i>Epivir®, Zeffix®</i>	≥3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Neugeborene: 2 × 2 mg/kg KG • ≥3 Monate: 1 × 8 mg/kg KG, oder 2 × 4 mg/kg KG, max. 300 mg/Tag • >3. Lj. - 14-21 kg KG: 1 × 1 Tbl. (o. 2 × ½ Tbl.) - >22-30 kg KG: 1 × 1 ½ Tbl (o. ½-1 Tbl) - >30 kg KG: 1 × 2 Tbl. (o. 2 × 1 Tbl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz • selten Leukozytopenie • Gastrointestinale Reaktionen, Hautreaktion, Muskel- und Kopfschmerzen • Respiratorischen Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine gemeinsame Gabe mit FTC • Tablette kann zerleinert eingenommen werden • Dosierung gegebenenfalls aufrunden wegen guter Verträglichkeit
Tenofovir TDF <i>Viread®</i>	≥6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • ≥2. Lj.: 1 × 8 mg/kg KG - 10-12 kg KG: 80 mg - 12-14 kg KG: 100 mg - 14-17 kg KG: 120 mg - 17-19 kg KG: 140 mg (o. 150 mg Tbl.) - 19-22 kg KG: 160 mg (o. 150 mg Tbl.) - 22-24 kg KG: 180 mg (o. 200 mg Tbl.) - 24-27 kg KG: 200 mg (o. 200 mg Tbl.) - 27-29 kg KG: 220 mg (o. 200 mg Tbl.) - 29-32 kg KG: 240 mg (o. 250 mg Tbl.) - 32-34 kg KG: 260 mg (o. 250 mg Tbl.) - 34-35 kg KG: 280 mg (o. 250 mg Tbl.) - ≥35 kg KG: 300 mg(o. 300 mg Tbl.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz. • Nephrotoxizität • Osteopenie 	<ul style="list-style-type: none"> • keine Kombination mit ddl; keine Kombination mit ABC ohne AZT • Cave bei Kombination mit geboosterten PI • Einnahme zu den Mahlzeiten
Zidovudin AZT <i>Retrovir®</i>	ab Geburt	<ul style="list-style-type: none"> • Saft: - 4-9 kg KG: 2 × 12 mg/kg KG - 9 bis <30 kg KG: 2 × 9 mg/kg KG - ≥30 kg KG: 2 × 300 mg • Kapseln: - 8-13 kg KG: 2 × 100 mg - 14-21 kg KG: morgens 100 mg + abends 200 mg - 22-30 kg KG: 2 × 200 mg - ≥30 kg KG: 2 × 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei schwerer renaler oder hepatischer Insuffizienz • Respiratorischen Symptome • periphere Neuropathie • Myopathie • Übelkeit, Erbrechen • Lipoatrophie • Anämie, Granulozytopenie 	
NRTI Kombinationspräparate				
Abacavir + Lamivudin ABC + 3TC <i>Kivexa®</i>	≥12 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht</i> für <12. Lj. und <40 kg KG • Einzelpräparate einsetzen! • ≥12. Lj. und >40 kg KG: 1 × 1 Tbl. 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Angaben bei Wirkstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-B*5701-Testung vor Therapiestart • Tablette nicht teilen • 1 Tbl. = 600 ABC/300 mg 3TC
Zidovudin + Lamivudin AZT + 3TC <i>Combivir®</i>	≥14 kg KG	<ul style="list-style-type: none"> • 14-21 kg KG: 2 × ½ Tbl. • 21-30 kg KG: Morgens ½ Tbl + abends 1 Tbl. • ≥30 kg KG: 2 × 1 Tbl. 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Angaben bei Wirkstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tablette kann zerleinert eingenommen werden • 1 Tbl. = 300 mg AZT/150 mg 3TC
Emtricitabin + Tenofovir FTC + TDF <i>Truvada®</i>	≥18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht für Kinder zugelassen</i> • Ab 18 Lj. 1 × 1 Tbl. 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Angaben bei Wirkstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tablette kann zerleinert eingenommen werden • Einnahme zu den Mahlzeiten • 1 Tbl. = 200 mg FTC/300 mg TDF
Abacavir + Lamivudin + Zidovudin ABC + 3TC + AZT <i>Trizivir®</i>	≥18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht für Kinder zugelassen</i> • Ab 18 Lj. 2 × 1 Tbl. 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Angaben bei Wirkstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tablette nicht zerkleinern • HLA-B*5701-Testung vor Therapiestart • 1 Tbl. = 300 mg ABC/150 mg 3TC/ 300 mg AZT

Wirkstoff Abkürzung Präparatename	EMA-Zulassung	Dosierung/ Tag	Wichtigste Nebenwirkungen	Wichtige Wechselwirkung/ Anmerkung
Proteaseinhibitoren (PI)				
Atazanavir ATV Reyataz®	≥ 6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 Lj. - 15-20 kg KG: 1 × 150 mg/RTV 100 mg - 20-40 kg KG: 1 × 200 mg/RTV 100 mg • ≥ 40 kg KG: 1 × 300 mg/RTV 100 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung • Neuropsychiatrische Symptome • Übelkeit, Erbrechen • Hyperbilirubinämie • Nierenfunktionsstörung • Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme mit einer Mahlzeit • Kapseln nicht öffnen
Darunavir DRV Prezista®	≥ 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Saft: - 10-11 kg KG: 2 × (DRV 200 mg/RTV 32 mg) - 11-12 kg KG: 2 × (DRV 220 mg/RTV 32 mg) - 12-13 kg KG: 2 × (DRV 240 mg/RTV 40 mg) - 13-14 kg KG: 2 × (DRV 260 mg/RTV 40 mg) - 14-15 kg KG: 2 × (DRV 280 mg/RTV 48 mg) - 15-30 kg KG: 2 × (DRV 320 mg/RTV 50 mg) - 30-40 kg KG: 2 × (DRV 460 mg/RTV 60 mg) - ≥ 40 kg KG: 2 × (DRV 600 mg/RTV 100 mg) • Kapseln: 15-30 kg KG: 2 × (DRV 375 mg/RTV 50 mg) 30-40 kg KG: 2 × (DRV 450 mg/RTV 60 mg) ≥ 40 kg KG: 2 × (DRV 600 mg/RTV 100 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz • Vorsicht bei Allergie gegen Sulfonamide • Diarrhö, Exanthem • Übelkeit, Erbrechen • Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme mit einer Mahlzeit
Fosamprenavir FPV Telzir®	≥ 6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht geboosterte PI wird <i>nicht empfohlen</i> • Saft: - 25-32 kg KG: 2 × (FPV 18 mg/kg + RTV 3 mg/kg) - 33-38 kg KG: 2 × (FPV 18 mg/kg + RTV 100 mg) - ≥ 39 kg KG: 2 × (FPV 700 mg + RTV 100 mg) • Kapseln: - ≥ 39 kg KG: 2 × (FPV 700 mg + RTV 100 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisreduktion erforderlich bei Leberinsuffizienz • Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen • periorale Parästhesien, Kopfschmerz, Hautausschlag bis Stevens-Johnson-Syndrom (1%) • Lipodystrophie • Anämie, Granulozytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Saftaufnahme zur Mahlzeit kann Verträglichkeit verbessern
Lopinavir/ Ritonavir LPV/r Kaletra®	≥ 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 2 × 230-300 mg/m² • Saft (<i>Ohne EFV/NVP</i>): - ≥ 14 Ld.-6. Mon.: 2 × 300/75 mg/m² - 6 Mon - 18. Lj.: 2 × 230/57,5 mg/m² Oder - < 15 kg: 2 × 12/3 mg/kg - 15 - 40 kg: 2 × 10/2,5 mg/kg - (max. 2 × 400/100 mg) • Saft (<i>Mit EFV/NVP</i>): - 6 Mon-18. Lj.: 2 × 300/75 mg/m² Oder - < 15 kg: 2 × 13/3,25 mg/kg - 15-45 kg KG: 2 × 11/2,75 mg/kg - (max. 2 × 533/133 mg) • Tabletten (<i>Ohne EFV/NVP</i>): - 15 - 25 kg KG oder 0,5 - 0,9 m² KOF: 2 × 200/50 mg - 25 - 35 kg KG oder 0,9 - 1,4 m² KOF: 2 × 300/75 mg - > 35 kg KG oder ≥ 1,4 m² KOF: 2 × 400/100 mg • Tabletten (<i>Mit EFV/NVP</i>): - 15-20 kg KG oder 0,5-0,8 m² KOF: 2 × 200/50 mg - 20-30 kg KG oder 0,8-1,2 m² KOF: 2 × 300/75 mg - 30-45 kg KG oder 1,2 - 1,4 m² KOF: 2 × 400/100 mg - ≥ 45 kg KG oder ≥ 1,4 m² KOF: 2 × 500/125 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz • Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen • Cholesterol- und Triglyzerid-Anstieg • Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Saft mit Mahlzeit einnehmen, verbessert den Geschmack • Tabletten nicht zerteilen

Wirkstoff Abkürzung Präparatename	EMA-Zulassung	Dosierung/ Tag	Wichtigste Nebenwirkungen	Wichtige Wechselwirkung/ Anmerkung
Ritonavir RTV Norvir®	≥ 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht</i> als Einzelsubstanz einsetzen • Nur als Booster zu anderen PI 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei dekompensierter Leberinsuffizienz • Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Saft ist nur kurzfristig haltbar
Nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Efavirenz EFV Sustiva®	≥ 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Saft: 10–15 mg/kg KG (≥ 3. bis 5. Lj.) <ul style="list-style-type: none"> - 13–15 kg KG: 1 × 360 mg - 15–20 kg KG: 1 × 390 mg - 20–25 kg KG: 1 × 450 mg - 25–32,5 kg KG: 1 × 510 mg • Saft: 10–15 mg/kg KG (≥ 5. Lj.) <ul style="list-style-type: none"> - 13–15 kg KG: 1 × 270 mg - 15–20 kg KG: 1 × 300 mg - 20–25 kg KG: 1 × 360 mg - 25–32,5 kg KG: 1 × 450 mg - 32,5–40 kg KG: 1 × 510 mg - ≥ 40 kg KG: 1 × 720 mg • Kapseln (≥ 3 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> - 13–15 kg KG: 1 × 200 mg - 15–20 kg KG: 1 × 250 mg - 20–25 kg KG: 1 × 300 mg - 25–32,5 kg KG: 1 × 350 mg - 32,5–40 kg KG: 1 × 400 mg - ≥ 40 kg KG: 1 × 600 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei schweren Leberschäden • Exanthem • Neuropsychiatrische Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme nüchtern und vor dem Einschlafen empfohlen • Kapseln können geöffnet und in Flüssigkeiten gelöst werden • Fettreiche Mahlzeiten können den EFV-Spiegel erhöhen • Höhere EFV-Spiegel bei Patienten mit CYP2B6-Genotyp
Etravirin ETR Intence®	≥ 6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder: 2 × 5,2 mg/kg KG <ul style="list-style-type: none"> - 16–20 kg KG: 2 × 100 mg - 20–25 kg KG: 2 × 125 mg - 25–30 kg KG: 2 × 150 mg - ≥ 30 kg KG: 2 × 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz • Diarrhö, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erytheme, SJS 	<ul style="list-style-type: none"> • Abbau über CYP450, auf Interaktionen achten • Einnahme nur mit einer Mahlzeit
Nevirapin NVP Viramune®	ab Geburt	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten werden immer zuerst mit einer NVP-Immediate-Release-Formulation mindestens für 14 Tage therapiert. • Dosis-Einschleichen bei Säuglingen (Immediate Release Formulations) <ul style="list-style-type: none"> - Tag 1 bis Tag 14: 1 × 150–200 mg/m² KOF (max. 200 mg/Tag) - ab Tag 15: 2 × 150–200 mg/m² KOF (max. 400 mg/Tag) • ≥ 6. Lj., ab Tag 15 der Therapie: (Extended Release Formulations) <ul style="list-style-type: none"> - 0,58–0,83 m² KOF: 1 × 200 mg - 0,84–1,16 m² KOF: 1 × 300 mg - ≥ 1,17 m² KOF: 1 × 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz • Exanthem • Lebertoxisch • Hypersensitivitätsreaktion • Stevens-Johnson-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • erniedrigt Spiegel von Proteaseinhibitoren • Extended Release Formulations dürfen nicht zerteilt werden
Rilpivirin RPV Edurant®	≥ 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht für Kinder zugelassen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz • Vorsicht bei schwerer renaler Insuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme zur Mahlzeit
Fusions- und Entryinhibitoren				
Enfuvirtid T-20 Fuzeon®	≥ 6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder > 6. bis 16. Lj.: 2 × 2 mg/kg KG: s. c., max 2 × 90 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen an Injektionsstellen (98%): Schmerz, Induration, Erythem, Juckreiz • Hypersensitivitätsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • s. c. Injektion! Gelöstes Lyophilisat, 24 Stunden im Kühlschrank haltbar
Maraviroc MVC Celsentr®	≥ 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht für Kinder zugelassen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation nur bei CCR5-tropen Viren

Wirkstoff Abkürzung Präparatename	EMA-Zulassung	Dosierung/ Tag	Wichtigste Nebenwirkungen	Wichtige Wechselwirkung/ Anmerkung
Integraseinhibitoren				
Dolutegravir DTG <i>Tivicay</i> [®]	≥ 12 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12. Lj. und > 40 kg • ohne Resistenz gegen Integrase: 1 × 50 mg • mit Resistenz gegen Integrase: 2 × 50 mg • Mit CYP3A/UGT1A Induktoren (= EFV, FOS/r, Rifampicin): 2 × 50 mg 		<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme zur Mahlzeit
Elvitegravir ELV <i>Vitekta</i> [®]	≥ 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nicht für Kinder zugelassen</i> 		<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zerteilen • Einnahme zur Mahlzeit
Raltegravir RTG <i>Isentress</i> [®]	≥ 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Saft: 2 × 6 mg/kg KG • Kau-Tabletten: <ul style="list-style-type: none"> - 11-14 kg KG: 2 × 75 mg - 14-19 kg KG: 2 × 100 mg - 20-27 kg KG: 2 × 150 mg - 28-39 kg KG: 2 × 200 mg - ≥ 40 kg KG: 2 × 300 mg • Filmtabletten: <ul style="list-style-type: none"> - (≥ 6. Lj. und ≥ 25 kg) oder ≥ 12 Lj.: 2 × 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsychiatrische Symptome • Pankreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Kautabletten enthalten Phenylalanin: Cave bei Phenylketonurie • Tabletten nicht kauen oder zerteilen • Saft und Kautabletten haben eine andere Bioverfügbarkeit als Filmtabletten

Nicht alle Arzneimittel sind in Deutschland oder zur Therapie im Kindesalter zugelassen; Neuzulassungen sind zu beachten; evtl. Heilversuche mit nicht zugelassenen Präparaten sind entsprechend Arzneimittelrecht anzuzeigen. Die Berechnung der zulassungskonformen Dosierung obliegt dem anwendenden Arzt; EMA: European Medicines Agency; KG: Körpergewicht, KOF: Körperoberfläche, Ld.: Lebenstag; Lj.: Lebensjahr, max.: maximal, s. c.: subkutan, SJS: Stevens-Johnson-Syndrome, Tbl.: Tablette

Tab. 4. Exemplarische Übersicht potenzieller UAW unter ART bei Kindern (adaptiert von PENTA)

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Antiretrovirale Therapie (ART) mit
Neuropsychiatrische Symptome, Schlaflosigkeit, andere ZNS-Symptome	Efavirenz, Raltegravir, Atazanavir
Neuropathie	Didanosin, Stavudin, Zidovudin
Myopathie	Zidovudin
Kopfschmerz	Allen
Übelkeit, Erbrechen	Allen, besonders Zidovudin, und PI
Diarrhö	PI, insbesondere Lopinavir und Didanosin
Pankreatitis	Didanosin, Stavudin, Raltegravir
Hepatitis, Lebertoxizität, -dysfunktion	Allen, besonders Nevirapin, Didanosin
Hyperbilirubinämie	Indinavir und Atazanavir
Renale Dysfunktion	Tenofovir und Atazanavir
Osteopenie, Osteoporose	Kombinierter ART, besonders nach Initiierung einer ART, besonders unter PI, Tenofovir und Stavudin
Schwere Hautveränderungen (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme major, toxisch epidermale Nekrolyse)	Allen, insbesondere Nevirapin, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Abacavir, Darunavir, Zidovudin, Didanosin, Lopinavir, Atazanavir
Hautausschlag	Allen, besonders NNRTI
Hyperpigmentierung	Emtricitabin (besonders bei Nicht-Kaukasiern)
Systemische Hypersensitivitäts-Reaktion	Abacavir, Nevirapin, Enfuvirtid
Lipodystrophie	Allen PI und Efavirenz (Lipohypertrophie) Didanosin, Stavudin, Zidovudin (Lipoatrophy)
Dyslipidämie	Allen PI, NRTI und besonders Stavudin, NNRTI (Efavirenz > Nevirapin)
Glucose-Intoleranz	Thymidinanalogen NRTI (Stavudin, Didanosin, Zidovudin), einigen PI (Ritonavir-geboostertes Lopinavir, seltener Atazanavir und Fosamprenavir)
Lactatazidose	NRTI, besonders Didanosin, Stavudin (verstärkt in Kombination), weniger häufig Zidovudin
Granulozytopenie, Neutrozytopenie und/oder Anämie	Zidovudin, Fosamprenavir
Respiratorische Symptome	Abacavir, Lamivudin, Zidovudin

NNRTI: Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; PENTA: Pediatric Network for Treatment of AIDS; PI: Proteaseinhibitor

Links zum Thema

- www.aidsinfo.nih.gov
- www.unaids.org
- www.cdc.gov
Klassifikation Centre of Disease Control:
- www.awmf.org/leitlinien/detail/11/055-002.html
Leitlinien zu Postexpositions-Prophylaxe (PEP) in Deutschland, Schweiz und Österreich
- <http://hiv-druginteractions.org>
Häufige Wechselwirkungen und Toxizitäten von ART
- <http://hivdb.stanford.edu>
Stanford HIV Drug Resistance Database
- www.kinder-aids.de
Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS
- www.penta-id.org
PENTA

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
CD	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
HAART	Hoch aktive antiretrovirale Therapie
HLA	Human leukocyte antigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
MHC	Major histocompatibility complex
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor
NNRTI	Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PENTA	Pediatric Network for Treatment of AIDS
PEP	Post-expositionelle Prophylaxe
PI	Proteaseinhibitor
RNA	Ribonukleinsäure
STIKO	Ständige Impfkommission
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VL	Viruslast
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Fall zunächst kontrolliert werden. Liegt die Viruslast > 1000 Kopien/ml und eine mangelnde Adhärenz ist ausgeschlossen, sollte ein Therapiewechsel, besonders bei Wirkstoffen mit niedriger genetischer Barriere für eine Resistenzentwicklung (NNRTI oder Raltegravir), frühzeitig erfolgen. Der Austausch von einzelnen Wirkstoffen in einem nicht effektiven Regime wird nicht empfohlen.

Resistenztestung

Eine Resistenztestung sollte vor jedem Therapiewechsel erfolgen. Die Testung kann unter laufender, nicht hinreichend effektiver Therapie oder innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der nicht wirksamen Therapie erfolgen. Die Autoren arbeiten beispielsweise mit dem Institut für Virologie der Universität Köln zusammen.

Besonderheiten bei der Therapie und Transition von Jugendlichen

Jugendliche, die mit einer ART beginnen, sollten initial eine auf geboosterten PI-basierte ART erhalten und später auf NNRTI-basierte ART wechseln, sobald unter hinreichende Adhärenz eine VL < 50 Kopien/ml erreicht wird. Besondere Beachtung bei der Betreuung von Jugendlichen ist, wie erwähnt, nicht zuletzt auch psychologischen (Stress-)Faktoren und seelischen Konflikten zu schenken. Die Transition

sollte im Rahmen wiederholter Gespräche thematisiert und sorgfältig geplant werden [7].

Interessenkonflikterklärung

GD, KS und TN geben keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel an.

Treatment of HIV in children

National and international efforts to harmonize, standardize and validate treatment protocols significantly improved the care and treatment for HIV infected patients and subsequently its outcome. Children with HIV infection may now have the chance of a normal life expectancy under antiretroviral treatment (ART). ART is a life-long drug combination treatment, which interferes at different sites within the viral replication cycle. Treatment regimen for children depends on clinical symptoms, age, and CD4 count. The main reason for treatment failure is non-adherence to ART. In cases of proven treatment failure resistance testing and adaption of ART is required. Judicious transition and psycho-social support of adolescents is another important task within the care of patients with HIV.

Key words: HIV, children, HAART, treatment

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (www.arzneimitteltherapie.de/) unter „Archiv“ → „Literatur“ als PDF-Datei sowie bei der HTML-Version dieses Beitrags.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

HIV-Infektion im Kindesalter

Fragen zum Thema

1. Was ist nicht Teil der Immunpathogenese einer HIV-Infektion?

- A Hypergammaglobulinämie
- B Anstieg aktivierter T-Lymphozyten
- C Anstieg von CD4-T-Helferzellen
- D Zerstörung sekundärer Lymphorgane

2. Was ist keine korrekte Falldefinition der WHO bzw. der CDC

- A A=Frühsymptome
- B B=mäßig schwere Symptome
- C Stadium 1: schwerer Immundefekt
- D Stadium 2: mäßiger Immundefekt

3. Was ist falsch? Exponierte Neugeborene sollten

- A postpartal einen PCR-basierten HIV-Test erhalten
- B zwei PCR-basierte Tests zwei Wochen nach Abschluss der postpartalen Expositionsprophylaxe (PEP) erhalten
- C generell eine PEP erhalten
- D falls sie gestillt wurden, frühestens zwei Wochen nach dem Abstillen getestet werden

4. Was ist nicht Teil einer Basisuntersuchung?

- A Screening auf Koinfektionen
- B Vorausgegangene antiretrovirale Therapie (ART) der Mutter in Erfahrung bringen
- C Vorausgegangene ART des Kindes in Erfahrung bringen
- D Genotypisierung auf HLA *B5701 vor Therapiestart mit Tenofovir

5. Eine medikamentöse Prophylaxe in Abhängigkeit vom Alter und CD4-Zellzahl ist für Kinder angezeigt für

- A Hepatitis-B-Infektionen
- B Hepatitis-C-Infektionen
- C Pneumocystis-jirovecii-Infektionen
- D Zytomegalie-Virus-Infektionen

6. Was ist eine absolute Indikation für den Beginn einer ART?

- A Hohe Viruslast (> 100 000 Kopien/ml)
- B Alter unter einem Jahr
- C sexuelle Aktivität bei Jugendlichen
- D Vorhandensein signifikanter HIV-assoziiertes Symptome

7. Monitoring der ART. Was stimmt?

- A Die Viruslast (VL) sollte initial alle vier Wochen kontrolliert werden
- B Die CD4-Zellzahl sollte initial alle drei bis vier Monate kontrolliert werden
- C Ziel der ART ist eine Suppression der VL < 200 Kopien/ml
- D Unter der ART sollte eine Rekonstitution der T-Lymphozyten angestrebt werden

8. ART für Kinder unter drei Jahren. Nevirapin sollte nicht bevorzugt kombiniert werden mit

- A Abacavir
- B Efavirenz
- C Lamivudin
- D Zidovudin

9. Das Auftreten von Neuropathien ist für welchen Arzneistoff nicht beschrieben?

- A Abacavir
- B Didanosin
- C Stavudin
- D Zidovudin

10. Ein Therapiewechsel sollte nicht erfolgen aufgrund von

- A Unverträglichkeit
- B Therapieversagen
- C Vereinfachung
- D mangelnder Adhärenz

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 09/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

HIV-Infektion im Kindesalter

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 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. November 2014 bis
15. Dezember 2014)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Dezember 2014 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Enzalutamid

Neuer Androgenrezeptor-Inhibitor verlängert das Überleben bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Im Juni 2013 wurde der oral anzuwendende Androgenrezeptor-Antagonist Enzalutamid (Xtandi®) von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs, während oder nach mindestens einem Zyklus einer Docetaxel-basierten Chemotherapie zugelassen. Es ist damit nach Abirateronacetat der zweite Vertreter einer neuen Generation von Antiandrogenen. Zusätzlich zur kompetitiven Blockierung des Androgenrezeptors inhibiert Enzalutamid auch den Androgenrezeptor-Signalweg. Zur Identifizierung neuer Erkenntnisse zur Sicherheit unterliegt Xtandi® noch einer zusätzlichen Überwachung.

Arzneimitteltherapie 2014;32:329–33.

Indikationsgebiet

In Deutschland ist das Prostatakarzinom mit etwa 58 000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Bei der Therapie wird unterschieden zwischen lokal begrenztem und metastasiertem Prostatakarzinom, wobei die Übergänge auch in der Therapie fließend sind. Das Prostatakarzinom ist eine Androgen-abhängige Erkrankung. Deshalb ist neben chirurgischer Intervention und Strahlentherapie die Herabregulierung der Androgene eine Säule der Therapie. Diese Androgen-Deprivation erfolgt durch Gabe von GnRH(Gonadotropin releasing hormon)-Agonisten und -Antagonisten oder – heute seltener – durch chirurgische Kastration (Orchiektomie). Testosteronspiegel unter 50 ng/dl werden dabei angestrebt. Eine weitere Alternative für ausgesuchte Patienten ist die

alleinige Gabe eines nichtsteroidalen Antiandrogens wie Bicalutamid (z. B. Casodex®).

Doch trotz einer hohen Rate eines initialen Ansprechens und unter Kastrationsspiegeln von Testosteron, kommt es schließlich zu einer Progression der Erkrankung, dem sogenannten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Dieses Stadium wurde früher als Androgen-unabhängig oder hormonrefraktär bezeichnet, aber jetzt hat sich gezeigt, dass es durch den Androgenrezeptor selbst vermittelt wird und sich teilweise durch eine Überexpression von Androgenrezeptoren auszeichnet [7, 11]. In präklinischen Modellen, in denen eine Überexpression von Androgenrezeptoren vorlag, wurde ein voriger Stillstand der Erkrankung verkürzt, und es zeigten sich Resistenzen gegen konventionelle Antiandrogene wie Bicalutamid [5].

Wenn es unter einer antiandrogenen Therapie zu Progressionen kam, bestand lange Zeit nur die Möglichkeit der Chemotherapie, die natürlich einen guten Allgemeinzustand voraussetzt. Standard ist hier zunächst Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon [13]. Als Zweitlinientherapie nach Docetaxel-Versagen steht Cabazitaxel (Jevtana®) wiederum in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Verfügung [4]. Doch auch hier kann es wieder zum Fortschreiten der Erkrankung kommen. Einige Arzneimittel, die in der Therapielinie auch nach Docetaxel noch wirksam sind, wurden daraufhin entwickelt und sind wie Abirateronacetat (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi®) bereits zugelassen (Abb. 1).

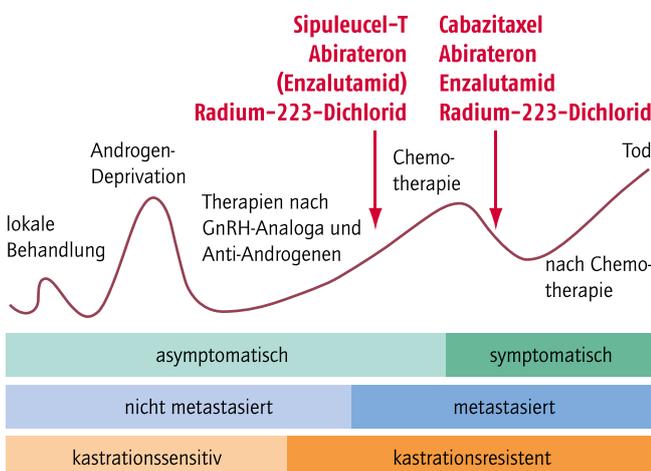


Abb. 1. Therapiefolge beim Prostatakarzinom verschiedener Stadien [mod. nach 8]; Enzalutamid ist bislang erst nach einer Chemotherapie zugelassen

Dr. rer. nat. Annette Junker, Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen, E-Mail: junker.wermelskirchen@t-online.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Wie oben dargestellt ist das Prostatakarzinom androgen-sensitiv und spricht auf eine Inhibition des Androgenrezeptors an. Ein Fortschreiten der Erkrankung trotz niedriger oder nicht mehr nachweisbarer Konzentration an Serum-androgenen erfolgt nach heutiger Meinung ebenfalls über den Androgenrezeptor-Signalweg nach einer Hochregulierung der Rezeptoren.

Die Stimulation des Tumorzellwachstums über den Androgenrezeptor erfordert die nukleäre Translokation und die Bindung an die DNA.

Enzalutamid unterscheidet sich von anderen, gegenwärtig zur Verfügung stehenden Antiandrogenen aufgrund seiner mehrdimensionalen Aktivität, die zu einer etwa fünffachen Wirkung im Vergleich zu Bicalutamid führt: Zunächst hemmt Enzalutamid wie andere Antiandrogene kompetitiv die Bindung der Androgene an den Androgenrezeptor. Darüber hinaus wird aber auch der Androgenrezeptor-Signalweg inhibiert, nämlich zunächst durch Hemmung der Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus, und letztlich wird die Bindung des Androgenrezeptors an die DNA verhindert, und das sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogen sind (Abb. 2).

Die Behandlung mit Enzalutamid verringert das Wachstum der Prostatakarzinomzellen und kann die Apoptose der Krebszellen und eine Tumorregression induzieren. In präklinischen Studien zeigte Enzalutamid keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor [6].

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Enzalutamid

Mittlere absolute Bioverfügbarkeit	84,2%
Zeit bis zum Erreichen des Steady State	1 Monat
Zeit (t _{max}) bis zur maximalen Plasmakonzentration (C _{max})	1–2 Stunden
Verteilungsvolumen nach oraler Einzelgabe	110 l
Plasmaproteinbindung	97% bis 98%
Metaboliten	1 aktiver und 1 inaktiver Metabolit
Ausscheidung über Fäzes	13,6%
Ausscheidung über Urin	71,0%
Mittlere terminale Halbwertszeit	5,8 Tage (2,8–10,2)

Der zweite Wirkstoff, der beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Progression unter Chemotherapie das Gesamtüberleben verlängern kann, ist Abirateronacetat (Zytiga®). Abirateronacetat ist der erste und einzige steroidale Androgen-Biosynthese-Inhibitor. Sein aktiver Metabolit Abirateron unterdrückt die Androgenproduktion in Hoden, Nebenniere und Tumorgewebe, indem er selektiv Cytochrom P450-17 (CYP17) inhibiert. CYP17 katalysiert zwei nacheinander geschaltete Schritte bei der Androgenproduktion (Abb. 2).

Pharmakokinetik

Enzalutamid ist schlecht wasserlöslich. Im Fertigpräparat Xtandi® zur oralen Anwendung wird die Wasserlöslichkeit von Enzalutamid durch Caprylocaproyl-Macrogolglyceride als Emulgator erhöht. Die wichtigsten pharmakokineti-

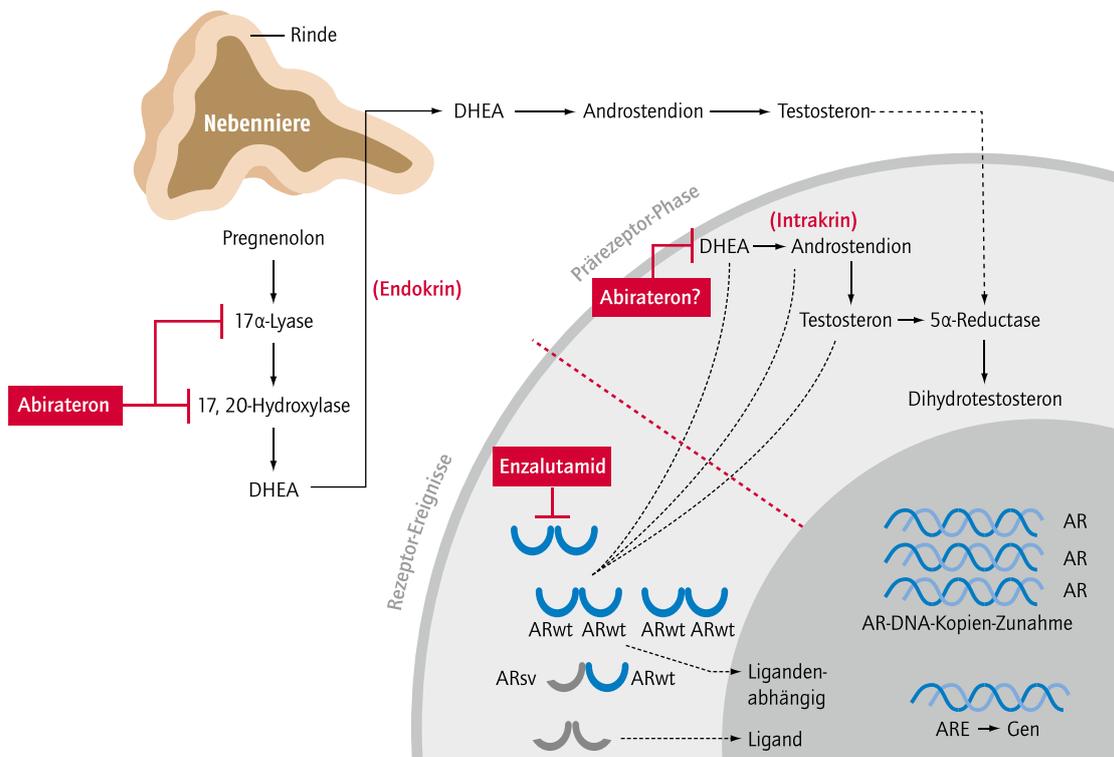


Abb. 2: Abirateron hemmt durch den Angriff an zwei Enzymen zunächst die Bildung von Dehydroepiandrosteron (DHEA), wodurch der Blutspiegel des daraus synthetisierten Testosterons gesenkt wird (Prärezeptor-Phase). Zusätzlich zum antagonisierenden Effekt auf Androgenrezeptoren (AR), verhindert Enzalutamid auch die Neubildung von Androgenrezeptoren und die Bindung von AR an die DNA (Rezeptor-Events); ARE: Androgen responsive element; sv: Splicing-Variante; wt: Wildtyp [9]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schon Eigenschaften von Enzalutamid sind in **Tabelle 1** dargestellt. Die Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf das Ausmaß der Resorption. In klinischen Studien wurde Xtandi® ohne Berücksichtigung der Nahrungseinnahmen gegeben. Die Ausscheidung von Enzalutamid erfolgt primär über den Metabolismus in der Leber [6].

Biotransformation und Elimination

Bei der Metabolisierung von Enzalutamid werden als Hauptmetaboliten N-Demethyl-Enzalutamid (aktiv) und ein Carboxylsäure-Derivat (inaktiv) gebildet. Der aktive Metabolit ist genauso wirksam wie Enzalutamid und weist im Blut ungefähr dieselbe Plasmakonzentration wie Enzalutamid auf.

Enzalutamid wird vor allem über CYP2C8 verstoffwechselt und in geringem Ausmaß über CYP3A4/5, die beide bei der Bildung des aktiven Metaboliten eine Rolle spielen.

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit von Enzalutamid

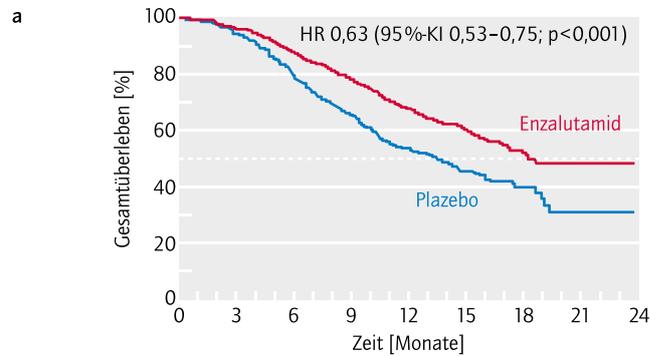
In die sogenannte AFFIRM-Studie (a study evaluating the efficacy and safety of the investigational drug MDV3100), eine internationale, doppelblinde Phase-III-Studie, wurden in 15 Ländern und 156 Studienzentren 1199 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom aufgenommen, die bereits Hormontherapien und teilweise auch Docetaxel-Chemotherapien hinter sich hatten [10]. Sie wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder 160 mg Enzalutamid täglich (800 Patienten) oder Plazebo (399 Patienten). Die Gabe von Glucocorticoiden war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Sowohl die medianen Zahlen vorheriger Hormontherapien als auch die vorheriger Docetaxel- oder anderer Chemotherapien waren in den beiden Gruppen ausgeglichen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival, OS).

Nach 520 Todesfällen wurde die geplante Interimsanalyse durchgeführt. Dabei stellte das unabhängige Review-Komitee einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Überlebens-Benefit für die Patienten in der Enzalutamid-Gruppe fest. Das mediane OS betrug 18,4 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 17,3 bis „noch nicht erreicht“) unter Enzalutamid vs. 13,6 Monate (95%-KI 11,3–15,8; $p < 0,001$) (Abb. 3a). Die Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Plazebo zeigte sich darüber hinaus auch in allen sekundären Endpunkten:

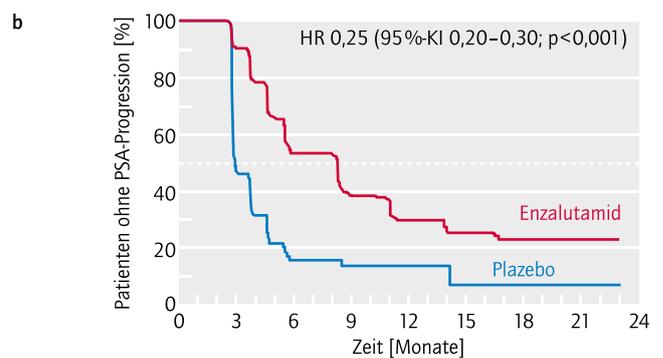
- So sanken bei weit mehr Patienten im Verum-Arm die Spiegel des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) (54% vs. 2%, $p < 0,001$) um 50% oder mehr.
- Mithilfe des multidimensionalen Fragebogens FACT-P (Functional assessment of cancer therapy – prostate) wurde die Lebensqualität der Patienten ermittelt und eine Verbesserung der Lebensqualität im Verum-Arm festgestellt (43% vs. 18%, $p < 0,001$).
- Die Zeit bis zur PSA-Progression betrug 8,3 vs. 3,0 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,25; $p < 0,001$) (Abb. 3b).
- Das mediane radiographische progressionsfreie Überleben betrug 8,3 vs. 2,9 Monate (HR 0,40; $p < 0,001$) (Abb. 3c).

- Die Zeit bis zur ersten Knochenkomplikation betrug 16,7 vs. 13,3 Monate (HR 0,69; $p < 0,001$).

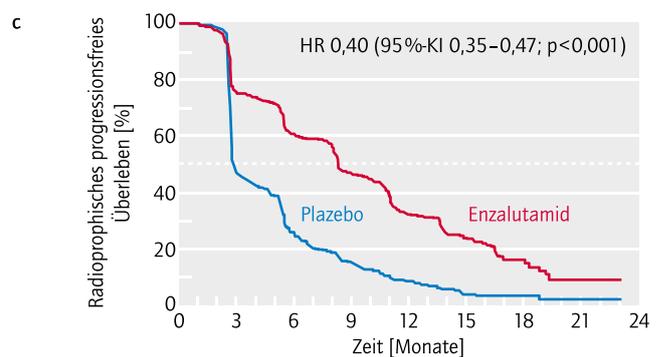
Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde die Studie entblindet und gestoppt. Die Patienten des Plazebo-Arms durften mit Enzalutamid weiter therapiert werden.



Patienten unter Risiko	
Enzalutamid	800 775 701 627 400 211 72 7 0
Plazebo	399 376 317 263 167 81 33 3 0



Patienten unter Risiko	
Enzalutamid	800 603 287 145 68 27 7 1 0
Plazebo	399 107 12 5 2 1 0 0 0



Patienten unter Risiko	
Enzalutamid	800 583 447 287 140 58 13 1 0
Plazebo	399 176 86 46 20 7 3 0 0

Abb. 3. Nach Progression unter einer Docetaxel-Vortherapie führt eine Anschlussbehandlung mit Enzalutamid im Vergleich zu Plazebo zu einem signifikant längeren Überleben, einer längeren Zeit mit gesenktem Spiegel an PSA (Prostata-spezifisches Antigen) und einem längeren radiographisch ermittelten progressionsfreien Überleben; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen [10]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Daten zur Verträglichkeit

Enzalutamid passiert die Blut-Hirn-Schranke, was zunächst eine interessante therapeutische Option für Patienten mit epiduralen und meningealen Metastasen ist. Aber bei einigen wenigen Patienten kommt es infolge der Senkung der Krampfschwelle zu Krampfanfällen. In der AFFIRM-Studie kam es bei 0,8% der Patienten, die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhalten hatten, zu einem Krampfanfall, unter Placebo bei keinem. Bei einigen dieser Patienten lagen potenziell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls erhöht haben könnten. Präklinische Studien zeigen, dass die Dosis einen entscheidenden Einfluss auf das Anfall-Risiko hat. Außerdem kam es in der AFFIRM-Studie im Enzalutamid-Arm häufiger zu Hitzewallungen (20% vs. 10%) und Kopfschmerzen (12% vs. 6%). Leicht erhöht waren die Raten an Diarrhö (21% vs. 18%) und Fatigue (34% vs. 29%). Zu einem Abbruch der Therapie aufgrund von schweren unerwünschten Wirkungen kam es etwas häufiger im Placebo-Arm (5% vs. 7%), was darauf schließen lässt, dass entsprechende Symptome eher auf die Grunderkrankung als auf die Medikation zurückzuführen sind.

Daten zu Wechselwirkungen

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter. Daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen und Transportern sind, zu erwarten.

So ist Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 in der Leber und im Darm und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19. Ebenfalls werden CYP1A2 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronid-konjugierende Enzyme induziert. Dosis-Modifikationen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität der Arzneimittel oder der Plasmakonzentrationen sind erforderlich.

Da sich das volle Induktionspotenzial von Enzalutamid eventuell erst einen Monat nach Behandlungsbeginn bei Erreichen des Steady-State zeigt und die Halbwertszeit mit 5,8 Tagen vergleichbar lang ist, ist sowohl für den Beginn als auch für eine Beendigung der Therapie äußerste Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die von den erwähnten Enzymsystemen abgebaut werden [6].

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Xtandi®

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier Kapseln zu je 40 mg) oral als tägliche Einmalgabe. Sollte der Patient die Einnahme zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die Dosis möglichst zeitnah der sonst üblichen Zeit eingenommen werden. Falls er sie den ganzen Tag vergessen hat, sollte die Einnahme am nächsten Tag mit der üblichen Dosis zur üblichen Zeit fortgesetzt werden. Die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Falls Nebenwirkungen vom Schweregrad ≥ 3 auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen

und danach mit der gleichen oder einer verringerten Dosis (120 mg oder 80 mg) fortgesetzt werden.

Anwendung bei speziellen Patientengruppen

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren während der Behandlung sollte nach Möglichkeit vermieden, ansonsten eine Dosis-Anpassung durchgeführt werden.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung nicht grundsätzlich notwendig.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung und bei solchen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Verringerung der Dosis angebracht.

Besondere Vorsicht ist darüber hinaus geboten bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Dazu gehören unter anderem zugrundeliegende Gehirnverletzungen, Schlaganfall, primärer Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus.

Da Enzalutamid ein Induktor verschiedener Cytochrom-Enzyme ist, ist ein Wechselwirkungscheck geboten, wenn weitere Arzneimittel eingenommen werden.

Kosten der Therapie

Die Kosten der möglichen Therapieoptionen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sind in **Tabelle 2** gegenübergestellt.

Tab 2. Systemische Therapieoptionen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (Preise Lauer Taxe, Stand September 2014)

	Preis pro Packung [€]	Empfohlene Dosis	Behandlungskosten [€]
Xtandi® (Enzalutamid) 112 Kps. 40 mg	4059,30	160 mg/Tag	52 916/Jahr
Zytiga® (Abirateronacetat) 120 Tbl. 250 mg	4102,13	1000 mg/Tag	49 909/Jahr
Docetaxin® (Docetaxel) 140 mg (7 ml Durchstechflasche)	1427,01	75 mg/m ² / Zyklus	13 225 (10 Zyklen, 1,73 m ²)
Jevtana® (Cabazitaxel) 60 mg Infusionslösungskonzentrat	5188,72	25 mg/m ² / Zyklus	22 441 (6 Zyklen, 1,73 m ²)

Perspektiven für die Zukunft

Enzalutamid und Abirateronacetat als zwei Wirkstoffe einer neuen Generation von Arzneimitteln gegen das metastasierte Prostatakarzinom greifen an verschiedenen Stellen des Krankheitsgeschehens an (**Abb. 2**). Insofern wäre es durchaus interessant, diese beiden Wirkstoffe in einer Phase-III-Studie miteinander zu kombinieren, da sie möglicherweise synergistisch wirken oder aber sie direkt miteinander zu vergleichen [11]. Klinische Vergleiche der Wirkstoffe Enzalutamid, Abirateronacetat und Cabazitaxel, die bei der gleichen Indikation zugelassen sind, liegen aber bisher leider nicht vor.

Wenn auch die Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms durch diese beiden neuen Substanzen einen deutlichen Fortschritt der Therapie darstellt, so kommt es leider

auch hier nach einer Behandlung von 6–12 Monaten wieder zu einem Progress, und Resistenzen gegen Enzalutamid treten auf. Teilweise konnten diese Resistenzmechanismen bereits identifiziert werden, so zeigte sich eine Punktmutation am Androgenrezeptor [2]. Außerdem hat sich gezeigt, dass Glucocorticoidrezeptoren, die teilweise vom Tumor exprimiert werden, zu einer Resistenz führen. Offensichtlich kann der Glucocorticoidrezeptor ersatzweise für den Androgenrezeptor, der durch ein Antiandrogen blockiert wurde, die gleichen Signale auslösen wie die Androgenrezeptoren selbst, und ist somit mit verantwortlich für das Überleben resistenter Tumor-Phänotypen. In präklinischen Untersuchungen konnte schon gezeigt werden, dass der Glucocorticoidrezeptor-Agonist Dexamethason zu Enzalutamid-Resistenz führen, während ein Glucocorticoidrezeptor-Antagonist die Enzalutamid-Sensitivität aufrechterhalten kann [2]. Insofern sind sicher bald weitere Fortschritte auf diesem Gebiet der biochemischen Forschung zu erwarten.

Einsatz vor Chemotherapie

In der doppelblinden Phase-III-Studie PREVAIL wurde der Einsatz von Enzalutamid ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei metastasiertem Prostatakarzinom untersucht [3]. 1717 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid (160 mg/Tag) oder Placebo. Primäre Endpunkte waren das radiologisch bestimmte progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

In der Enzalutamid-Gruppe sank das Sterblichkeitsrisiko zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse (im Median etwa 22 Monate Beobachtung) um 29% gegenüber Placebo (HR 0,71; 95%-KI 0,60–0,84; $p < 0,001$). Auch der andere primäre sowie alle weitere sekundären Endpunkte zeigten einen Vorteil für die Behandlung mit Enzalutamid.

Die Studie wurde nach der Zwischenanalyse aufgrund der guten Ergebnisse im Enzalutamid-Arm nicht weitergeführt. Die Food and Drug Administration (FDA) hat im September 2014 einer Erweiterung der Zulassung auf die Erstlinientherapie zugestimmt.

Fazit

Die einmal tägliche Gabe des Androgenrezeptor-Inhibitors Enzalutamid wird gut vertragen und verlängert auch nach mehreren Vortherapien im Vergleich zu Placebo signifikant das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakarzinomen von 13,6 auf 18,4 Monate. Außerdem waren Lebensqualität und Progressionsindikatoren wie rPFS (radiographisches progressionsfreies Überleben) und PSA-Response verbessert. An unerwünschten Wirkungen können Hitzewallungen und Krampfanfälle auftreten. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle und solchen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die über CYP3A6, CYP2C9 (z. B. Warfarin) oder CYP2C19 (z. B. Omeprazol) metabolisiert werden. Eine Ausbildung von Glucocorticoidrezeptoren ist möglicherweise an der Entstehung von Resistenzen gegen Enzalutamid beteiligt.

Neues vom Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurden mit Abirateron oder Enzalutamid behandelt (31:31). In beiden Gruppen fiel auf, dass Patienten, die am Androgenrezeptor die Variante 7 aufwiesen, schnell resistent gegen jede dieser beiden Behandlungen wurden. Die Splicing-Variante AR-V7 ist ein signifikanter prädiktiver Biomarker und könnte genutzt werden, um die Wahl der optimalen Therapie zu erleichtern. Weitere Studien müssten das aber noch bestätigen [1].

Interessenskonflikterklärung

AJ gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Danksagung

Die Redaktion dankt Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Johannes Huber und Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth für ihre Expertise und inhaltliche Anregungen.

Enzalutamide: novel androgen receptor inhibitor prolongs survival in patients with castration-resistant prostate carcinoma

Enzalutamide targets multiple steps in the androgen receptor signaling pathway, the major driver of prostate cancer growth. In the AFFIRM-study enzalutamide significantly prolonged overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy from 13,6 to 18,4 months. In addition the superiority of enzalutamide over placebo was shown in all secondary endpoints as the PSA-level response rate, the time to PSA progression and the quality of life. As adverse events epileptic seizures and hot flashes are to be mentioned. As enzalutamide is an inducer of several CYP-enzymes, interactions with other medications have to be observed with caution.

Key words: Enzalutamide, castration-resistant prostate cancer, androgen receptor signaling pathway, quality of life, seizures, glucocorticoid receptor.

Literatur

1. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. Androgen receptor splice variant, AR-V7, and resistance to enzalutamide and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 5001).
2. Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 2013;155:1309-22.
3. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
4. Cabazitaxel von der Europäischen Kommission für die Zweitlinien-Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen. Pressemitteilung von sanofi-aventis. 20. März 2011.
5. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat. Med* 2004;10:33-9.
6. Fachinformation Xtandi® 40 mg Weichkapseln.
7. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217-27.
8. Jungmayr P. Dreifache Androgenblockade. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2013;153:3900-2.
9. Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen Receptor Rediscovered: The New Biology and Targeting the Androgen Receptor Therapeutically. *J Clin Oncol* 2011;39:3651-8.
10. Scher HI, Fizazi MD, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
11. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9:401-6.
12. Vogelzang NJ. Enzalutamid – A major advance in the treatment of metastatic prostate cancer (Editorial). *N Engl J Med* 2012;367:1256-7.
13. Wirth M, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. *Deutsche Gesellschaft für Urologie*. Version 1.03 – März 2011.

Enzalutamid

Aus Expertensicht



Johannes Huber und Manfred P. Wirth, Dresden

Arzneimitteltherapie 2014;32:334-5.

Enzalutamid (Xtandi®) ist seit über einem Jahr für die palliative Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Ganz aktuell konnte seine Wirksamkeit auch in der Chemotherapie-naiven Situation belegt werden [1], sodass nun mit Abirateronacetat und Enzalutamid zwei Vertreter einer „neuen Generation“ der Hormontherapie vor oder nach einer Docetaxel-Chemotherapie zur Verfügung stehen.

Die aus den Phase-III-Studien zu erwartende gute Verträglichkeit von Enzalutamid hat sich seit seiner Verfügbarkeit im klinischen Alltag bestätigt. Aufgrund der deutlich früheren Zulassung von Abirateronacetat (Zytiga®) in derselben Indikation wird Enzalutamid momentan allerdings überwiegend in der zweiten oder dritten Linie eingesetzt. Damit weisen die Patienten tendenziell einen schlechteren Allgemeinzustand auf und sind insgesamt anfälliger. Dadurch ist eine Differenzierung von Symptomen durch einen Erkrankungsprogress gegenüber unerwünschten Arzneimittelwirkungen deutlich erschwert. Dies trifft vor allem für unspezifische Symptome wie die Fatigue zu.

Optionen bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Seit der Einführung der Docetaxel-Chemotherapie 2004 wurden neben Abirateronacetat und Enzalutamid drei weitere Substanzen zur Systemtherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen, die einen Vorteil im Gesamtüberleben nachweisen konnten. Als Zweitlinien-Chemotherapie zeigte Cabazitaxel (Jevtana®) Wirksamkeit. Sipuleucel-T ist eine Tumorstoffimpfung, die bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten in der Erstlinie zum Einsatz kommen kann. Die Radionuklidtherapie mit Radium-223-Dichlorid (Alpharadin, Xofigo®) konnte in der Zweitliniensituation nach Chemotherapie bei Patienten mit ossären Metastasen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit nachweisen.

Problematisch bleibt dabei die Festlegung auf einen klaren Therapiealgorithmus, da bislang keine direkten Vergleichsdaten der neuen Substanzen und auch keine belastbaren Sequenzdaten vorliegen. In die Entscheidungsfindung zu Art und Zeitpunkt einer weiteren medikamentösen Therapie sollen neben der Patientenpräferenz vor allem die Symptomatik, die Dynamik des Krankheitsprogresses, die Metastasenlokalisation, die Tumormasse, das Nebenwirkungsspektrum der Therapieoptionen, Komorbiditäten sowie Lebenserwartung und Lebensqualität mit eingehen [4].

Entsprechend gibt die deutsche S3-Leitlinie keine Empfehlung zu einer bestimmten Therapiesequenz, misst aber der umfassenden Aufklärung des Patienten bei der Therapieentscheidung eine besonders hohe Bedeutung zu [4]. Insbesondere soll darüber aufgeklärt werden, dass es sich um eine palliative Behandlungssituation handelt, in der eine Heilung nicht zu erreichen ist. Alle möglichen Therapiemaßnahmen sind mit Nebenwirkungen verbunden und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität sind letztlich nur unzureichend untersucht.

Mit zunehmender Verfügbarkeit deutlich besser verträglicher Therapieoptionen mit nachweislichem Effekt auf das Gesamtüberleben und die Symptomatik wird die prinzipielle Entscheidung zur Durchführung einer Systemtherapie jedoch in den meisten Fällen deutlich leichter fallen. Hier haben die Vertreter einer „neuen Generation“ der Hormontherapie den großen psychologischen Vorteil, dass sie nicht von den Vorbehalten gegen eine Chemotherapie betroffen sind. Dieser Aspekt ist in den Beratungsgesprächen mit Betroffenen häufig sehr deutlich zu spüren und auch nicht mit dem Verweis auf eine vergleichsweise gute Verträglichkeit von Docetaxel zu entkräften.

Einen sehr klar strukturierten Therapiealgorithmus bietet die US-amerikanische Leitlinie [2], die anhand von sechs klinischen Situationen die Behandlungsoptionen bei Kastrationsresistenz darstellt. Allerdings ist die Indikationsausweitung von Enzalutamid auf die Chemotherapie-naive Situation [1] hier noch nicht berücksichtigt; diese Option wurde im Folgenden ergänzt:

- Im nichtmetastasierten Stadium sind Verlaufskontrollen unter fortgeführter Androgendeprivation indiziert, alternativ eine sekundäre Hormonmanipulation.
- Im Chemotherapie-naiven metastasierten Stadium sind bei geringer Symptomatik Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel oder Sipuleucel-T möglich, alternativ bei Patientenwunsch auch eine sekundäre Hormonmanipulation oder Verlaufskontrollen unter fortgeführter Androgendeprivation.
- Bei Chemotherapie-naiven, symptomatischen Patienten mit gutem Performance-Status empfiehlt die US-Leitlinie Docetaxel, alternativ Abirateronacetat, Enzalutamid, Ketoconazol mit Glucocorticoid (z. B. Hydrocortison), Mito-

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Johannes Huber, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Johannes.Huber@uniklinikum-dresden.de

xantron oder eine Radionuklidtherapie mit Radium-223-Dichlorid.

- Bei Chemotherapie-naiven, symptomatischen Patienten mit schlechtem Performance-Status werden Abirateronacetat und Enzalutamid empfohlen. Alternativen sind Ketoconazol mit Glucocorticoid oder eine Radionuklidtherapie mit Radium-223-Dichlorid. Auch Docetaxel oder Mitoxantron sind in ausgewählten Fällen möglich.
- Nach Docetaxel und bei gutem Performance-Status werden Abirateronacetat, Enzalutamid und Cabazitaxel empfohlen. Bei fehlender Verfügbarkeit dieser neueren Substanzen ist Ketoconazol mit Glucocorticoid eine Alternative; ebenso eine Docetaxel-Rechallenge bei zuletzt gutem Ansprechen.
- Schließlich empfiehlt die US-Leitlinie nach Docetaxel und bei schlechtem Performance-Status primär das Angebot einer bestmöglichen Supportivtherapie. Alternativ sind Abirateronacetat, Enzalutamid, Ketoconazol mit Glucocorticoid oder eine Radionuklidtherapie mit Radium-223-Dichlorid möglich.

Aus der doch komplexeren Indikationsstellung und der Vielzahl an Alternativen ist leicht ersichtlich, dass konkurrierende Therapieoptionen den Marktanteil von Enzalutamid begrenzen. Insbesondere Abirateronacetat hat sich aufgrund der früheren Verfügbarkeit vorerst als „De-facto-Erstlinientherapie“ etabliert, wenngleich es für eine Priorisierung einer der beiden neuen Substanzen medizinisch bislang keine Evidenz gibt.

Comeback von Docetaxel?

Äußerst spannend ist außerdem der Stellenwert der Chemotherapie. Aufgrund der guten Verträglichkeit und Wirksamkeit der „neuen Generation“ der Hormontherapie wurde Docetaxel zuletzt bei fehlender bis milder Sympto-

matik im kastrationsresistenten Stadium in die hinteren Behandlungslinien verdrängt. Zum diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurde die Bedeutung einer frühzeitigen Docetaxel-Therapie jedoch neu definiert [3]: Bei insgesamt 790 Patienten mit neu diagnostiziertem hormonsensitivem Prostatakarzinom verbesserte eine sofortige kombinierte Hormon-Chemotherapie das Gesamtüberleben um mehr als 13 Monate im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie; bei hoher Tumorlast war dieser Überlebensvorteil sogar noch ausgeprägter. Mit diesem bemerkenswerten Ergebnis dürfte sich die Docetaxel-Chemotherapie als wichtige Therapieoption möglicherweise bereits in der hormonsensitiven Phase etablieren – damit könnte dann auch ein relevanter Anteil der Sequenzfrage in der kastrationsresistenten Situation beantwortet werden. Voraussetzung ist jedoch zunächst, dass diese Studie vollständig publiziert wird und die Ergebnisse einer Überprüfung standhalten.

Interessenkonflikterklärung

JH gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

MW ist Mitglied im wissenschaftlichen Beratergremium der Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
2. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190:429–38.
3. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Impact on overall survival with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer: an ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr LBA2).
4. Wirth M et al. (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.

Vedolizumab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Aus Expertensicht

Martin Storr, München

Die Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt und deutlich verbessert. Mit der Einführung des Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- α)-Blockers Infliximab in der Behandlung des Morbus Crohn begann 1999 ein Paradigmenwechsel in der CED-Therapie. Aktuell stehen mit Infliximab, Adalimumab und Certolizumab drei TNF-Blocker zur Behandlung der CED zur Verfügung. Der darmselektive, humanisierte, monoklonale Integrin- $\alpha 4\beta 7$ -Antikörper Vedolizumab steht in Europa seit Mitte des Jahres zur Behandlung der CED zur Verfügung.

Arzneimitteltherapie 2014;32:336-8

Vedolizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin. Integrine sind Adhäsionsmoleküle, die auf der Oberfläche von Lymphozyten exprimiert werden und die Bindung von Lymphozyten mit dem Epithel vermitteln, bevor diese aus dem Blut in das Gewebe eindringen. Dabei ist das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin ein Oberflächenprotein, das bevorzugt auf T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird, die in die Darmwand eindringen (Abb. 1). Aus dieser Selektivität heraus erklärt sich das Attribut darmselektiv. Die Reduktion der Einwanderung von T-Helfer-Lymphozyten in das entzündete Darmgewebe bewirkt eine lokale immunsupprimierende Wirkung.

Am 21.3.2014 hat die European Medicines Agency (EMA) Vedolizumab, basierend auf den GEMINI-Studien 1-3, die Zulassung erteilt [1]. In Deutschland wird Vedolizumab von der Firma Takeda unter dem Namen Entyvio® vertrieben. Der Zulassung zufolge kann Vedolizumab in der Behandlung der mittelschweren und schweren Colitis ulcerosa und dem mittelschweren und schweren Morbus Crohn bei Patienten eingesetzt werden, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF-Blockern nicht angesprochen, einen Wirkungsverlust erlitten haben oder diese Therapien nicht tolerieren.

Es stand in der AMT

1. Neue Behandlungsoption mit Vedolizumab. *Arzneimitteltherapie 2013;12:345-6.*
2. Integrin- $\alpha 4\beta 7$ -Antagonist als erstes darmselektives Biologikum zugelassen. *Arzneimitteltherapie 2014;9:355-6.*
3. Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab. *Arzneimitteltherapie 2014;32:227-32.*

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

Wirkungen

In der GEMINI-1-Studie, die an Patienten mit einer Colitis ulcerosa durchgeführt wurde, waren in der Akuttherapie nach sechs Wochen klinisches Ansprechen, klinische Remission und Mukosaheilung der Placebo-Therapie überlegen. Auch in der Remissionserhaltung, die nach 52 Wochen beurteilt wurde, war Vedolizumab der Placebo-Therapie überlegen [2].

Für Morbus Crohn waren in der GEMINI-2-Studie die klinischen Daten für klinische Remission, Ansprechen und Mukosaheilung nach sechs Wochen und für klinische Remission nach 52 Wochen weniger positiv und auch nicht in allen Parametern signifikant [3]. In der GEMINI-3-Studie wurden Patienten mit einem Morbus Crohn nach Versagen einer Therapie mit einem TNF-Blocker mit Vedolizumab behandelt [4]. Hierbei waren Remissionen nach zehn, nicht aber nach sechs Wochen, häufiger, aber auch in dieser Studie waren die Ergebnisse nicht so deutlich wie in der GEMINI-1-Studie, die Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht hat. Basierend auf diesen Daten empfiehlt sich Vedolizumab für die Therapie der Colitis ulcerosa, mit Einschränkungen auch für die Therapie des Morbus Crohn (**Kasten**).

Nebenwirkungen

In allen drei klinischen Studien waren unerwünschte Ereignisse, Infusionsreaktionen, schwere Infektionen und therapiebedingte Studienabbrüche auf Placebo-Niveau. Das ist erfreulich und zunächst ein bisschen unerwartet. Natalizumab ist ein Integrin-Antikörper, der früher auch in der Indikation Morbus Crohn untersucht wurde und aktuell in bestimmten Fällen in der Indikation *multiple Sklero-*

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

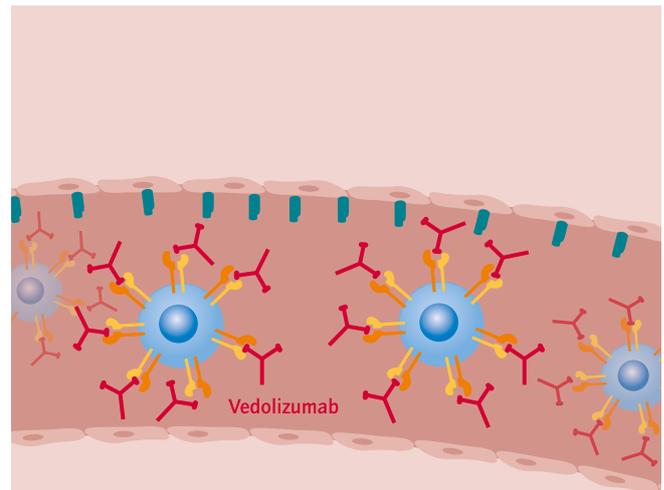
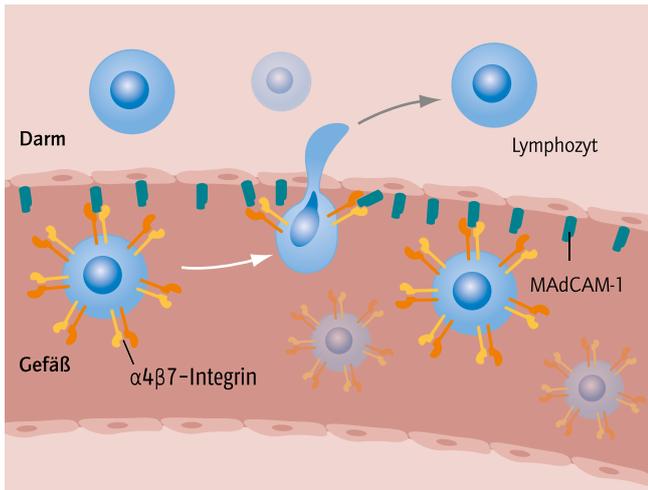


Abb. 1. Wirkmechanismus Vedolizumab [Neubeck M. Vedolizumab: Monoklonale Antikörper zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. *Neue Arzneimittel*. 2014;61:70-2].

Bei der Entstehung des Entzündungsprozesses spielt die $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-vermittelte selektive Einwanderung proinflammatorischer Lymphozyten in die Darmwand eine entscheidende Rolle. Auf der Oberfläche der aktivierten Lymphozyten befindet sich $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, das an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (MAdCAM-1) auf Endothelzellen bindet. Dadurch kommt es zur Infiltration der pathogenen Lymphozyten ins Darmgewebe (links). Vedolizumab blockiert durch die Bindung an $\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf den proinflammatorischen Lymphozyten deren Interaktion mit MAdCAM-1, wodurch die Migration in das entzündete Darmgewebe eingeschränkt wird (rechts).

se verwendet wird. Natalizumab wäre prinzipiell auch zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen geeignet. Aufgrund von schweren Nebenwirkungen ist dieser Therapieansatz bei den CED in Europa aber nicht zugelassen. Unter den schweren Nebenwirkungen ist insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML, **Kasten**) zu benennen. Für den Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab sind in den GEMINI-Studien keine Fälle einer PML beschrieben. Dies erklärt sich vermutlich aus der darmselektiven Wirkung von Vedolizumab, es gilt aber sehr aufmerksam zu bleiben, um ein etwaiges mittel- oder langfristiges PML-Risiko rechtzeitig zu erkennen.

Medizinische Perspektive

Vedolizumab ist eine erfreuliche Erweiterung der Arzneimitteltherapie der CED. Der Bedarf an neuen Therapien ist hoch. Therapieversagen auf konventionelle Therapien, Therapieversagen auf TNF-Blocker, spätes Therapieversagen nach initialem Ansprechen und TNF-Blocker-Unverträglichkeit sind nur einige der möglichen Indikationen, für die neue Arzneimittel dringend erforderlich sind. Ebenso gilt es Arzneimittel mit einem geringeren Risikoprofil, weniger Überwachungsnotwendigkeit und weniger Nebenwirkungen zu finden. Darüber hinaus wäre natürlich auch eine bessere Wirkung wünschenswert. Kein zukünftiges Arzneimittel wird all diese Wünsche erfüllen können, aber schon die Erfüllung einzelner Teilbereiche stellt für diejenigen Patienten, die es betrifft, einen Fortschritt dar. Den klinischen Studien folgend, erscheinen für Vedolizumab einige Punkte als wesentlich. Das Nebenwirkungsspektrum erscheint überschaubar und in keiner der drei Studien wurden unerwünschte Ereignisse, Infusionsreaktionen oder therapiebedingte Studienabbrüche berichtet, die über Placebo-Niveau hinausgehen. Dies ist sehr erfreulich und verglichen zu den aktuellen konventionellen und biologischen Therapien ein bedeutender Fortschritt. Gerade die Erhöhung der Infektionsrate bei Patienten, die mit immunsuppressiven

Therapien behandelt werden, ist eines der Hauptprobleme der aktuell verwendeten konventionellen Immunsuppressiva oder biologischen Behandlungen. Ob allein dieser Vorteil ausreicht, um den Stellenwert von Vedolizumab in der Therapie der CED zu etablieren, bleibt aktuell offen. Da es sich bei den CED-Therapien um Dauertherapien handelt, wird das gute Risiko- und Nebenwirkungsprofil von Vedolizumab aber sicher in Zukunft eine bedeutende Rolle in der Therapieentscheidung spielen.

Die klinischen Ergebnisse von Vedolizumab sind in der akuten Behandlung der Colitis ulcerosa den Ergebnissen anderer biologischer Therapieansätze vergleichbar, in der Behandlung des Morbus Crohn weniger überzeugend. Es ist aber auch nicht zu erwarten, dass jeder Therapieansatz bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in gleichem Maße wirksam ist, da es sich um unterschiedliche Erkrankungen und Pathophysiologien handelt. Vermutlich werden auch weitere zukünftige Therapieansätze nicht bei allen CED gleich wirksam sein. Vedolizumab wird hier nur einen Schritt in die zukünftige, individuellere Therapie der CED darstellen. Für den Remissionserhalt gilt es, den klinischen Alltag abzuwarten. Die Studiendaten für den Remissionserhalt sind ein wenig enttäuschend, insbesondere wenn man bedenkt, dass die Studiendaten zum Remissionserhalt nur an denjenigen Patienten erhoben wurden, die in der sechswöchigen Induktionstherapie angesprochen haben. Das war aber nur knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patienten. Zusätzlich war in der Remissionstherapie eine Komedikation mit Glucocorticoiden zulässig, sodass hier einige Fragen unbeantwortet bleiben.

Es ist unwahrscheinlich, dass Vedolizumab in den nächsten 12 Monaten außerhalb von CED-Zentren verwendet wird. Zunächst gilt es, Erfahrungen mit diesem neuen Arzneimittel zu sammeln, zu erfassen, ob sich die Ergebnisse aus den klinischen Studien im klinischen Alltag reproduzieren lassen, und den Stellenwert von Vedolizumab im Behandlungsalgorithmus der CED zu etablieren. Vermutlich

wird Vedolizumab bei denjenigen Patienten eingesetzt, bei denen Anti-TNF-Strategien versagt haben. Den Ergebnissen der klinischen Studien folgend bietet es sich auch an, Vedolizumab zunächst bei Patienten mit Colitis ulcerosa einzusetzen. Prinzipiell ist aber auch ein Einsatz bei Morbus Crohn zulässig. Aufgrund des Mangels an Alternativen, bei Patienten mit einem Anti-TNF-Therapieversagen, wird sich Vedolizumab in dieser Indikation auch etablieren, sofern sich im klinischen Alltag die Ergebnisse aus den klinischen Studien reproduzieren lassen. Es ist unwahrscheinlich, dass Vedolizumab vor TNF-Blockern von Anfang an als Primärmedikation eingesetzt wird, da hier die klinische Wirksamkeit eher schwächer als bei anderen biologischen Therapien erscheint. Es wäre aber ausgesprochen interessant, eine klinische Studie zu sehen, die eine Therapie mit Vedolizumab mit einer Anti-TNF-Therapie vergleicht. Aufgrund der darmselektiven Wirkung sind aber einzelne Indikationen denkbar, bei denen Vedolizumab in der Primärtherapie zum Einsatz kommen könnte. Zum Beispiel erscheint die Therapie mit Vedolizumab als eine mögliche Alternative bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose, bei denen die Gefahr besteht, dass TNF-Blocker die ruhende Tuberkulose reaktivieren.



Politische Perspektive

Parallel zum Sammeln der ersten klinischen Erfahrungen wird der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) erforderliche Nutzenbewertungsverfahren durchführen. Anfang 2015 werden wir erst wissen, ob Vedolizumab ein Zusatznutzen zuerkannt wird und ob wir dieses Arzneimittel, falls

es aus Sicht des verordnenden Arztes Erfolg versprechend ist, weiterhin verschreiben können. In etwa zeitgleich werden dann auch die ersten, vermutlich deutlich preiswerteren, TNF-Blocker-Biosimilars zur Behandlung der CED zur Verfügung stehen. Obwohl bei den Biosimilars noch einige Fragen offen sind, werden sie sicherlich das Preisgefüge in der CED Therapie deutlich beeinflussen. Insofern wird es spannend werden, zu beobachten, wie sich dann das Ordnungsverhalten in spezialisierten Zentren und in der ambulanten Medizin verändern wird. Vedolizumab ist sicher nicht der große Durchbruch in der Therapie der CED, diese Messlatte erscheint auch zu hoch. Aufgrund der Vorteile, die Vedolizumab mit sich bringt, wird dieses neue Arzneimittel aber sicher einen Platz in den Algorithmen zur CED-Therapie finden.

Prof. Dr. Martin Storr,
München

Interessenkonflikterklärung

MS gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. European Medicines Agency (press release). EMA recommends approval of a locally targeted treatment for ulcerative colitis and Crohn's disease. 21 March 2014; EMA/169535/2014.
2. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
4. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–627.

Arzneimitteltherapie - Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Empagliflozin erhält Zulassung bei Typ-2-Diabetes –
SGLT-2-Hemmer erweitert die Optionen für die orale Behandlung

Kollagene Kolitis –
Das lokal wirksame Budesonid ist Mesalazin und Plazebo überlegen

Reizdarmsyndrom –
Rifaximin ist sicher in der Behandlung des Reizdarmsyndroms ohne Obstipation

Clostridium-difficile-Infektion –
Durch Fidaxomicin mehr Patienten nachhaltig geheilt

Aus Forschung und Entwicklung

Fulranumab bei diabetischer Polyneuropathie

Humanisierter Antikörper gegen NGF bei der schmerzhaften diabetischen PNP wirksam

In einer Phase-II-Studie wurde der gegen NGF gerichtete Antikörper Fulranumab zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie getestet. Aufgrund von erhöhten Raten unerwünschter Ereignisse wurde die Studie jedoch vorzeitig durch die FDA abgebrochen. Dennoch ließ sich eine Reduktion der Schmerzintensität unter Behandlung mit Fulranumab erkennen.

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

Bei 15 bis 20% aller Patienten mit Diabetes mellitus kommt es zu einer schmerzhaften Polyneuropathie. Diese wird üblicherweise mit trizyklischen Antidepressiva, Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin oder retardierten Opioiden behandelt. In Tierexperimenten hat sich gezeigt, dass NGF (Nervenwachstumsfaktor) zur Chronifizierung von neuropathischen Schmerzen bei peripheren Nervenläsionen beiträgt. Am National Institute of Neurological Disorders and Stroke wurde ein humaner Antikörper entwickelt, der die biologischen Wirkungen von menschlichem NGF hemmt. Dieser Antikörper wurde jetzt in einer kleinen Proof-of-Concept-Studie untersucht.

Es handelt sich um eine doppelblinde Plazebo-kontrollierte Studie, in die Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie aufgenommen wurden. Die Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert und erhielten entweder 1, 3 oder 10 mg Fulranumab oder Plazebo subkutan alle vier Wochen. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der über sieben Tage gemittelten täglichen Schmerzintensität in der 12. Woche. Die Studie war ursprünglich für 200 Patienten geplant und wurde nach Einschluss von 77 Patienten abgebrochen, da die amerikanische Zulassungsbehörde FDA in anderen Studien eine erhöhte Rate an Osteonekrosen und rasch voranschreitender Arthrose beobachtet hatte. Wurden die verbliebenen Patienten

ausgewertet, ergab sich ein signifikanter Trend zugunsten des Antikörpers im Vergleich zu Plazebo. Dieser war dosisabhängig. Für die niedrige Dosis zeigte sich kein Unterschied zu Plazebo. Die Responderrate, das heißt eine Besserung von $\geq 50\%$, betrug 2 von 24 für Plazebo, 3 von 18 für 1 mg, 4 von 14 für 3 mg und 7 von 23 für 10 mg Fulranumab. Die häufigsten Nebenwirkungen in den aktiven Behandlungsgruppen waren Gelenkschmerzen mit 11%, periphere Ödeme mit 11% und Durchfall mit 9%.

Biologische Therapie bei Psoriasis-Arthritis

IL-17-Rezeptorantagonist Brodalumab gegen Gelenkentzündung

Brodalumab ist ein neuer, gegen den Interleukin-17-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper. In einer zunächst Plazebo-kontrolliert und doppelblind sowie dann offen weitergeführten Phase-II-Studie zeigten bis zu 64% der Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis eine Response, gemessen anhand der American College of Rheumatology Response Criteria. Die Verträglichkeit war gut, neutropenische Ereignisse wurden nicht gesehen.

Chronisch entzündete Gelenke und Sehnenansätze sind die typischen Kennzeichen der Psoriasis-Arthritis, die etwa 1% der Weltbevölkerung und 30% der Psoriasis-Patienten betrifft. Nicht alle Patienten mit mäßigem oder schwerem Erkrankungsbild sprechen ausreichend auf Tumornekrosefaktor-(TNF-)Inhibitoren an. Eine

Kommentar

In dieser Phase-II-Dosisfindungsstudie wurde ein biologisch sehr interessanter Ansatz gewählt, nämlich die Aktivität des menschlichen Nervenwachstumsfaktors zu hemmen. Soweit die geringe Zahl von Studienpatienten eine Schlussfolgerung zulässt, scheint dieser Ansatz wirksam zu sein. Die Studie zeigte eindeutig eine Dosisabhängigkeit nicht nur für den primären Endpunkt, sondern auch für eine Reihe von sekundären Endpunkten. Es muss allerdings zunächst abgewartet werden, ob die in anderen Studien beobachtete höhere Zahl an Gelenkdestruktionen und Osteonekrosen durch den Antikörper bedingt ist. Erst dann können weitere Studien erfolgen.

Quelle

Wang H, et al. Fulranumab for treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2014;83:1-10.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

weitere Option sind Hemmstoffe von Interleukin-17, einem bei der Psoriasis-Arthritis ebenfalls vermehrt exprimierten Zytokin.

Neben den Anti-IL-17A-Antikörpern Secukinumab und Ixekizumab wird derzeit der Antikörper Brodalumab für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis entwickelt, der sich gegen den

IL-17-Rezeptor richtet. Er befindet sich nun im Phase II der klinischen Prüfung.

Methodik

Im Rahmen der in den USA und Kanada durchgeführten Phase-II-Studie erhielten 168 erwachsene Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis (mehr als drei schmerzende Gelenke und mehr als drei geschwollene Gelenke) nach einer gleichmäßigen Randomisierung doppelblind entweder

- 140 mg Brodalumab s. c. oder
- 280 mg Brodalumab s. c. oder
- Plazebo

an Tag 1 sowie in den Wochen 1, 2, 4, 8 und 10. In Woche 12 wurde die Studie geöffnet und den Patienten eine Injektion mit 280 mg Brodalumab s. c. alle zwei Wochen angeboten. Bedarfsmedikamente für Gelenkschmerzen oder Hautsymptome waren für Patienten ohne einen Response bis zur Woche 24 nicht erlaubt, lediglich bei kurzfristigen Krankheitsverschlechterungen durften die Teilnehmer nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen. Primärer Endpunkt war eine 20%ige Verbesserung der American College of Rheumatology Response Criteria (ARC 20) in Woche 12.

Ergebnisse

159 Patienten beendeten die Doppelblindphase und 134 die ersten 40 Wochen der offenen Extensionsphase. In Woche 12 hatten die beiden Verum-Gruppen höhere ARC-20-Raten

als die Plazebo-Gruppe (37% [$p=0,03$] und 39% [$p=0,02$] vs. 18%). Auch die Raten für eine 50%ige Verbesserung der ARC (ACR 50) waren unter Verum signifikant höher (14% [$p=0,05$] und 14% [$p=0,05$] vs. 4%). Bei den Raten für eine 70%ige Verbesserung bestanden keine statistischen Unterschiede mehr zwischen den drei Therapiegruppen. Die jeweiligen Verbesserungen traten unabhängig davon auf, ob die Patienten bereits vor der Studie eine biologische Therapie erhalten hatten oder nicht.

In Woche 24 betrug die ARC-20-Responseraten in der (ehemaligen) 140-mg-Gruppe 51%, in der (weiterbehandelten) 280-mg-Gruppe 64% verglichen mit 44% der ehemaligen Plazebo-Patienten, die ab Woche 12 alle zwei Wochen 280 mg Brodalumab erhalten hatten.

Die Responseraten blieben ein Jahr stabil.

Sicherheit

Bis zur Woche 12 traten in den Brodalumab-Gruppen bei 3% und in der Plazebo-Gruppe bei 2% der Patienten schwere unerwünschte Wirkungen auf. Häufigste Nebenwirkung unter dem IL-17-RA waren Infekte der oberen Atemwege (12% vs. 7% unter Plazebo) und Diarrhö (7% vs. 4%).

Diskussion

Rund 40% der Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis zeigten nach einer 12-wöchigen Behandlung mit dem IL-17-Rezeptorantagonisten Brodalumab eine ARC-20-Response

im Vergleich zu 18% der Patienten unter Plazebo. Die Response auf Brodalumab war unabhängig davon, ob die Patienten vorher bereits eine biologische Behandlung erhalten hatten oder nicht. Die Verträglichkeit war gut, klinisch bedeutsame Neutropenien traten nicht auf – ein wichtiger Punkt, da IL-17 eine zentrale Rolle in der neutrophilen Homöostase spielt. Während der ersten 40 Wochen der offen weitergeführten Extensionsphase steigerten sich die Response-raten nochmals auf bis zu 64%. Dieses gute Ansprechen zeigt, dass dem IL-17-Signalweg offensichtlich eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese der Psoriasis-Arthritis zukommt. Das Biologikum ist auch bei Psoriasis aktiv, nicht dagegen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn – ein Hinweis darauf, dass die Erkrankungen unterschiedliche Pathomechanismen haben.

In anderen Studien mit Schwerpunkt Therapie der Hautläsionen bei Psoriasis-Patienten stellte sich unter Brodalumab ebenfalls eine Besserung ein. In größeren Phase-III-Studien sollte nun unter anderem der Zusammenhang zwischen den Brodalumab-Responseraten von Haut und Gelenken bei Psoriasis-Patienten untersucht werden.

Literatur

Mease PJ, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295–306.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Mäßige bis schwere, therapierefraktäre Colitis ulcerosa

Integrinhemmer Etrolizumab führt in klinische Remission

Patienten mit einer therapierefraktären mäßigen bis schweren Colitis ulcerosa profitieren von einer Behandlung mit dem spezifischen Integrinhemmer Etrolizumab – so das Ergebnis einer zehnwöchigen Plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie. Der humanisierte monoklonale Antikörper interagiert mit den Integrinen $\alpha 4\beta 7$ und $\alpha E\beta 7$, die maßgeblich an der pathologischen Einwanderung von entzündungsfördernden Immunzellen in den Darm beteiligt sind. Die Verträglichkeit der Kurzzeittherapie ist gut.

Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, gekennzeichnet durch eine genetisch

determinierte, pathologische Immunantwort auf mikrobielle Antigene. Die Standardbehandlung umfasst

Aminosalicylate und Glucocorticoide, Non-Responder erhalten Immunmodulatoren wie Azathioprin oder Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF- α -) Blocker wie z.B. Infliximab oder Adalimumab. Allerdings helfen auch diese Arzneimittel nicht allen Patienten, zusätzlich bergen die relativ unspezifischen Immunsuppressiva Risiken wie die Auslösung von schweren Infektionen.

Hohe Erwartungen richten sich deshalb auf neuentwickelte, spezifisch in die Colitis-ulcerosa-Pathologie eingreifende Optionen wie den humanisierten monoklonalen Antikörper Etrolizumab. Etrolizumab bindet se-

lektiv an die $\beta 7$ -Untereinheit der heterodimeren Integrine $\alpha 4\beta 7$ und $\alpha E\beta 7$. Diese Integrine werden auf Leukozyten exprimiert und interagieren mit dem mukosalen Zelladhäsionsmolekül MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) und fördern so die vermehrte Migration von Lymphozyten in das Darmgewebe – einer Kernpathologie von entzündlichen Darmerkrankungen. Durch die Interaktion von Etrolizumab mit den Integrinen wird die Leukozyteneinwanderung gebremst. In einer Phase-II-Studie überprüfte man die Effektivität dieses Wirkungsprinzips bei Etrolizumab-Gabe [1].

Methodik

In der multizentrisch durchgeführten Studie erhielten 124 erwachsene Patienten mit einer endoskopisch verifizierten, mäßig bis stark aktiven Colitis ulcerosa in einer 1:1:1-Randomisation doppelblind Etrolizumab subkutan – entweder in einer niedrigeren Dosis (100 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 sowie Plazebo in Woche 2) oder einer höheren Dosis (Initialdosis 420 mg i.v. in Woche 0 gefolgt von 300 mg i.v. in den Wochen 2, 4 und 8) – oder Plazebo. Die Patienten hatten einen Mayo Clinic Score (MCS, **Kasten**) von 5 oder höher und einen befallenen Darmabschnitt von über 25 cm. Primärer Endpunkt war die klinische Remission in Woche 10, definiert als Rückgang im MCS auf 2 oder weniger Scorepunkte, zusätzlich durfte keiner der individuellen Subscores (z. B. Endos-

kopiebefunde) Werte von 1 überschreiten.

Mayo-Score

Setzt sich aus mehreren Parametern wie Stuhlfrequenz, rektaler Blutung oder Endoskopie-Befund zusammen. Der Mayo-Score reicht von 0 bis 12, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Krankheitsaktivität bedeutet.

Ergebnisse

In Woche 10 war bei keinem der Plazebo-Patienten eine klinische Remission feststellbar verglichen mit acht Patienten aus der Etrolizumab-100-mg-Gruppe bzw. vier Patienten aus der Etrolizumab-300-mg-Gruppe (21%, 95%-Konfidenzintervall [KI] 7–36; $p=0,0040$ bzw. 10%, 95%-KI 2–24; $p=0,048$).

Unerwünschte Ereignisse traten bei 61% der Patienten unter 100 mg Etrolizumab auf (12% davon schwer) und bei 48% der Patienten unter 300 mg Etrolizumab (5% davon schwer) sowie bei 72% der Patienten unter Plazebo (12% davon schwer).

Diskussion

Der Integrinhemmer Etrolizumab war wirksam und gut verträglich bei Patienten mit einer mäßigen bis starken aktiven Colitis ulcerosa, die auf bisher verfügbare Immunsuppressiva nicht angesprochen hatten. Die besten Ergebnisse erreichten TNF- α -Blocker-naive Patienten. Damit erweist sich das Wirkprinzip der spezifischen Blockade der Integrine $\alpha 4\beta 7$ und $\alpha E\beta 7$ mit Etrolizumab als klinisch umsetzbar.

Paradoxerweise profitierten in dieser Studie Patienten unter der höheren Etrolizumab-Dosis weniger von der Behandlung als Patienten unter der niedrigen Dosis. Die Autoren erklären das mit einer möglichen Migrationshemmung auch anderer Immunzellen wie z. B. den regulatorischen T-Zellen, die eher dämpfend auf den Entzündungsprozess wirken. [1]

Gleichzeitig untersuchten die Forscher auch die immunologischen bzw. molekularbiologischen Effekte der Therapie und bestätigten den Wirkungsmechanismus auch pharmakologisch. So wanderten unter der Etrolizumab-Therapie tatsächlich weniger αE -positive Zellen in das Epithel der intestinalen Krypten ein, was auf eine Unterbrechung des $\alpha 4\beta 7/E$ -Cadherin-Signalweges im Darm hinweist. Der Effekt war besonders stark bei den Patienten, die in Remission gingen, sowie bei Patienten mit einer hohen αE -positiven Zellzahl zu Beginn der Behandlung. Möglicherweise eignet sich dieser Parameter als Remissions-Prädiktor für die Etrolizumab-Therapie [1, 2].

Literatur

1. Vermeire S, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;384:309–18.
2. Armuzi A, et al. Etrolizumab in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Lancet* 2014;Epub 9. Mai 2014.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Radioiod-resistentes differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Sorafenib verlängert progressionsfreies Überleben

Beim fortgeschrittenen Radioiod-resistenten differenzierten Schilddrüsenkarzinom verlängerte der orale Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib im Vergleich zu Plazebo signifikant das progressionsfreie Überleben von 5,8 auf 10,8 Monate. Diese Ergebnisse der bisher ersten Phase-III-Studie in dieser Indikation wurden in der Zeitschrift *Lancet* vorgestellt.

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom macht weltweit 95% aller Schilddrüsentumoren aus. Im Allgemeinen lässt sich das differenzierte Schilddrüsenkarzinom gut mit Operation, Radioiodid und Levothyroxin behan-

deln. Jedoch entwickeln 7 bis 23% der Patienten Fernmetastasen und rund ein Drittel entwickelt eine Resistenz auf radioaktives Iod. Diese Patienten haben eine schlechte Prognose und wirksame Therapieoptionen gibt es

nicht. Eine Therapie mit Sorafenib (Nexavar[®]) zeigte bei Patienten mit diesem stark vaskularisierten Tumor bereits vielversprechende Ergebnisse, die in der jetzt veröffentlichten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie DECISION bestätigt werden sollten. Sorafenib hemmt verschiedene Kinasen, die an der Proliferation von Tumorzellen und der Angiogenese von Tumoren beteiligt sind: VEGFR-1–3, PDGFR- β , RAF, KIT, FLT-3 und RET.

Fünf Monate längeres Überleben ohne Progression

In der Studie DECISION erhielten 417 Patienten mit einem lokal fortge-

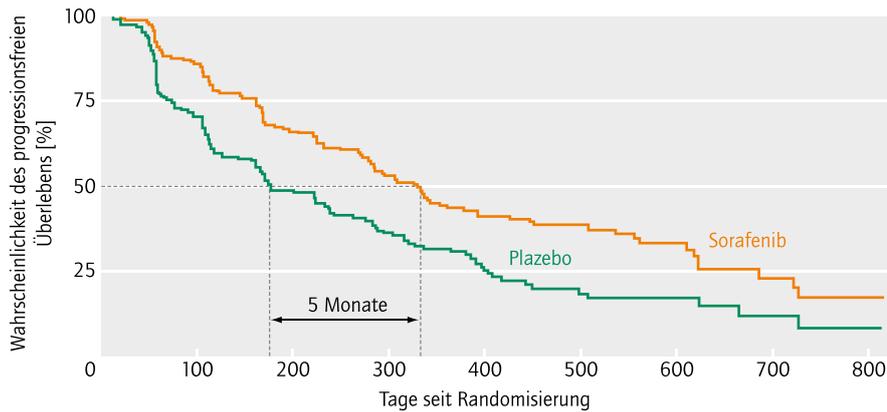


Abb. 1. Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben

schrrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom und einem Progress unter Radioiodid in den letzten 14 Monaten entweder zweimal täglich 400 mg Sorafenib (n=207) oder Placebo (n=210). Die Patienten litten an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom des papillären (57%), follikulären (8%) oder Hürthle-Zell-Typs (Adenom aus feingranulierten großen eosinophilen Zellen) (18%), aber auch Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (10%) nahmen an der Studie teil. Patienten der Placebo-Gruppe konnten bei Progression offen mit Sorafenib weiter behandelt werden. Die mediane Beobachtungszeit betrug 16,2 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Sorafenib verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo signifikant von 5,8 auf 10,8 Monate ($p < 0,0001$) (Abb. 1). Das Risiko für Progression oder Tod sank um 41% (HR 0,59; 95%-KI 0,45–0,76; $p < 0,0001$).

Eine explorative Auswertung des PFS in vordefinierten Subgruppen zeigte,

dass Sorafenib im Vergleich zu Placebo in allen Gruppen das PFS verlängerte. Der Vorteil war unabhängig vom Alter, vom Vorhandensein von Lungen- oder Knochenmetastasen, vom Geschlecht und von der kumulativen Radioiodid-Strahlung. Eine BRAF- oder RAS-Mutation waren weder prognostische Biomarker für das PFS noch prädiktive Biomarker für ein Ansprechen unter Sorafenib. Die Patienten sprachen auf die Therapie partiell oder mit einer Stabilisierung der Erkrankung an. Für Sorafenib zeigte sich sowohl beim partiellen Ansprechen (12,2% versus 0,5%; $p < 0,0001$) als auch bei der Krankheitskontrollrate – partielles Ansprechen plus stabile Erkrankung für mindestens sechs Monate – (54,1% versus 33,8%; $p < 0,0001$) ein signifikanter Vorteil.

Das Nebenwirkungsprofil umfasste bekannte unerwünschte Wirkungen von Sorafenib, einige von ihnen traten jedoch häufiger auf als in früheren Phase-III-Studien zum Nierenzellkarzinom und hepatozellulären Karzinom. Der Grund dafür ist

nicht bekannt, könnte aber in der längeren Beobachtungsdauer der DECISION-Studie liegen oder im geänderten Dosisreduktions-Schema. Die häufigste Nebenwirkung war das Hand-Fuß-Syndrom (76,3%), aber nur 11 der 207 Sorafenib-Patienten brachen deswegen die Studie ab. Weitere Nebenwirkungen waren Diarrhö (68,6%), Alopezie (67,1%), Hautausschlag (50,2%), Fatigue (49,8%), Gewichtsverlust (46,9%) und Hypertonie (40,6%).

Noch kein medianes Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Studie noch nicht erreicht. Das Gesamtüberleben unterschied sich zum Zeitpunkt der Auswertung in den beiden Gruppen nicht (HR 0,80; 95%-KI 0,54–1,19; $p = 0,14$). Insgesamt 150 (71,4%) Patienten aus der Placebo-Gruppe nahmen die Möglichkeit wahr, auf Sorafenib umzustellen.

Fazit der Autoren

Sorafenib ist eine neue mögliche Therapieoption für Patienten mit Radioiod-resistentem differenzierten Schilddrüsenkarzinom, für das bisher keine Standardtherapie existiert.

Seit Mai 2014 ist Sorafenib für diese Indikation zugelassen.

Quelle

Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* April 24, 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9).

Andrea Warpakowski
Itzstedt

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Therapiehinweise

Schlaganfall-Prävention unter Einsatz von Warfarin

Schlaganfallrisiko und Blutungsrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Dialyse

Bei Patienten, die dialysepflichtig sind und unter Vorhofflimmern leiden, reduziert zwar die Gabe von Warfarin das Risiko eines Schlaganfalls, erhöht aber gleichzeitig das Risiko schwerwiegender Blutungen um 44 %, so das Ergebnis einer retrospektiven Kohortenstudie.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Laut Zulassung sollen die neuen Antikoagulanzen (z. B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und insbesondere bei Patienten, die dialysiert werden, nicht verwendet werden. Einige Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten, obwohl der Nutzen im Vergleich zum Risiko in dieser Population bisher nie wirklich gut untersucht wurde.

Studiendesign

Kanadische Forscher haben eine populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie bei Patienten im Alter über 65 Jahren durchgeführt, die in den Provinzen Quebec und Ontario (Kanada) zwischen 1998 und 2007 mit der Diagnose Vorhofflimmern eingewiesen wurden. Die Patienten wurden

eingeteilt in solche, bei denen eine chronische Dialyse durchgeführt werden musste, und Patienten, die nicht dialysiert wurden. Außerdem wurden die Patienten mit Vorhofflimmern dahingehend unterschieden, ob sie mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin behandelt wurden oder nicht. Erfasst wurden das Schlaganfallrisiko und das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen.

Ergebnisse

Die untersuchte Kohorte umfasste 1626 Patienten unter Dialyse, von denen 756 mit Warfarin behandelt wurden und 870 kein Warfarin erhielten. Die Vergleichsgruppe waren 204210 Patienten, von denen 103473 mit Warfarin behandelt wurden. Im Beobachtungszeitraum traten 107 Schlaganfälle in der Gruppe der Patienten mit Dialyse auf und 275 schwerwiegende Blutungskomplikationen. Bei den Pa-

tienten, die dialysiert wurden, betrug das Risiko für einen Schlaganfall unter Warfarin 1,14, was statistisch nicht signifikant war. Das Blutungsrisiko war allerdings mit einem Hazard-Ratio von 1,44 signifikant erhöht. Bei den nicht dialysierten Patienten kam es unter einer Therapie mit Warfarin zu einer 13%igen Risikoreduktion für Schlaganfälle und zu einem um 19% erhöhten Risiko schwerwiegender Blutungen. Beide Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Fazit

Zusammengefasst zeigt diese populationsbezogene retrospektive Studie, dass Patienten, die dialysiert werden und Vorhofflimmern haben, von einer Warfarin-Therapie bezüglich Schlaganfall-Prävention nicht wirklich profitieren und ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben. Ob eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure für diese Patienten geeigneter wäre, ist allerdings nicht bekannt.

Quelle

Shah M, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196–203.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Schlaganfallprävention

Sekundärprävention bei Patienten mit großen arteriosklerotischen Plaques im Aortenbogen

In einer randomisierten Studie mit 349 Patienten mit großen arteriosklerotischen Plaques im Aortenbogen, die vorzeitig abgebrochen wurde, ergab sich kein Unterschied im präventiven Effekt der Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin.

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

Arteriosklerotische Plaques im Aortenbogen sind ein seltener, aber wichtiger Risikofaktor für erneute ischämische

Insulte. Dies gilt insbesondere wenn die Plaques eine Größe von >4 mm aufweisen. Bisher gab es keine pro-

spektive Studie, die untersucht hat, welches die optimale Sekundärprävention in dieser Patientengruppe ist. Daher wurde in einer Zusammenarbeit zwischen Frankreich und Australien die prospektive randomisierte ARCH-Studie aufgelegt.

Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte offene Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte. Die Patienten wurden entweder auf Acetylsalicylsäure in einer Dosis zwischen 75 und 150 mg am Tag plus 75 mg Clopidogrel randomisiert oder erhielten eine orale Antikoagulation mit Warfarin mit einem angestrebten INR (International

normalized ratio) zwischen 2,0 und 3,0. Eingeschlossen wurden Patienten mit ischämischen Schlaganfall, transienten ischämischen Attacken oder peripheren Embolien mit im Ultraschall nachgewiesenen Plaques im Aortenbogen und mit einer Dicke von mehr als 4 mm. Patienten mit kardialen Emboliequellen wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt waren zerebrale Ischämie, Herzinfarkt, periphere Embolien, vaskulärer Tod oder intrakranielle Blutungen. Nach der Randomisierung wurden die Patienten alle vier Monate nachuntersucht.

Studienergebnisse

Die Studie schloss in neun Jahren 349 Patienten ein, von denen 172 mit Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel und 177 mit Warfarin behandelt wurden. 70% der Patienten waren Männer, das mittlere Alter betrug 70 Jahre. 70% der Patienten hatten einen ischämischen Insult erlitten. Die Patienten wurden im Schnitt zwei Monate nach dem qualifizierten Ereignis in die Studie eingeschlossen.

Die Studie wurde nach einer Studiendauer von acht Jahren vorzeitig abgebrochen, da die Rekrutierung so

schlecht war, dass abzusehen war, dass die geplante Studienzahl nie erreicht werden würde. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,4 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 13 von 172 Patienten unter Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel auf und bei 20 von 177 Patienten unter Warfarin. Dies entspricht 7,6% beziehungsweise 11,3%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei vier Patienten in der kombinierten Thrombozytenfunktionshemmung und bei sechs Patienten bei oraler Antikoagulation auf. Vaskuläre Todesfälle traten sechsmal unter Warfarin auf, unter Aspirin plus Clopidogrel kam es zu keinem.

Kommentar

Die ARCH-Studie zeigt paradigmatisch, wie schwierig es ist, große randomisierte Studien ohne Unterstützung der Industrie durchzuführen. Über einen gesamten Zeitraum von acht Jahren gelang es in Australien und Frankreich nur 349 Patienten zu rekrutieren. Als ausreichende Teilnehmerzahl, um die statistischen Untersuchungen durchführen zu können, gingen die Koordinatoren von einer Mindestzahl

von 372 Patienten pro Studienarm aus. Dadurch, dass die Studie zum Abbruchzeitpunkt nicht ausreichend gepowert war, kann man leider keinerlei Aussagen darüber treffen, ob eine kombinierte Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten in dieser Population über- oder unterlegen ist. Dies gilt auch für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Weiterhin beantwortet die Studie auch nicht die Frage, ob in dieser Patientenpopulation eventuell eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel ausreichend gewesen wäre. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Studie zu einer Zeit geplant wurde als Neurologen noch davon ausgingen, dass die Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel wahrscheinlich einer Monotherapie überlegen ist.

Quelle

Amarencu P, et al. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014;45:1248–57.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Subarachnoidalblutung

Ist die Therapie mit Simvastatin sinnvoll?

Eine Therapie mit Simvastatin ist bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung nicht in der Lage, die Schwere der neurologischen Ausfälle positiv zu beeinflussen. Dies zeigte eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie.

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

Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung kommt es häufig zu angiospasmatischen Insulten. Die einzige Substanz die bisher belegt hat, dass sie die Häufigkeit dieser Insulte reduzieren kann, ist der Calciumkanalblocker Nimodipin.

In Tierexperimenten haben CSE-Hemmer („Statine“) eine Vielzahl von neuroprotektiven Eigenschaften. Im Tierexperiment sind sie auch protektiv bezüglich Angiospasmen. Daher war es gerechtfertigt, eine randomisierte Studie zum Einsatz von Statinen bei

der Subarachnoidalblutung beim Menschen durchzuführen.

Es handelte sich um eine internationale multizentrische randomisierte doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit akuten Subarachnoidalblutungen, bedingt durch Ruptur eines Aneurysmas. Das Zeitfenster zum Einschluss betrug 96 Stunden. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 21 Tagen entweder 40 mg Simvastatin täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Schwere

der neurologischen Ausfälle gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala nach sechs Monaten.

In die Studie wurden zwischen Januar 2007 und Februar 2013 803 Patienten eingeschlossen. 391 erhielten täglich 40 mg Simvastatin und 412 Placebo. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre. Die Hälfte der Patienten hatte eine geringe klinische Symptomatik. 14% hatten zusätzlich eine intraparenchymale Blutung und 35% eine intraventrikuläre Blutung. Erwartungsgemäß fanden sich die meisten Aneurysmen im Bereich der Arteria communicans anterior, danach folgten Aneurysmen in der hinteren Zirkulation und an der Arteria cerebri media.

Bei 782 Patienten waren Outcome-Daten nach sechs Monaten verfügbar. Ein gutes Ergebnis, gemessen auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 bis 2, hatten 271 Patienten in der Simvastatin-Gruppe und 289 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die Mortalität war mit 37 vs. 35 Pati-

enten nicht unterschiedlich. Die Zahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich (18% in beiden Gruppen).

 **Kommentar**

Diese negative Studie bedeutet, dass zur Prävention von Angiospasmen

bei der Subarachnoidalblutung weiterhin nur Nimodipin zur Verfügung steht. Die Studie war gut geplant und gut durchgeführt. Sämtliche Subgruppenanalysen ergaben ebenfalls keinen Hinweis dafür, dass es eine Untergruppe von Patienten gibt, die von Simvastatin profitieren würde. Die Studie ist ein weiteres Beispiel dafür, dass Ergebnisse aus Tierexperimenten nicht

auf den Menschen übertragen werden können.

Quelle

Kirkpatrick PJ, et al. STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:666–75.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Sepsis

Humanalbumin als Volumenersatz

In einer Metaanalyse von 16 Studien ging man der Frage auf den Grund, ob Humanalbumin als Volumenersatztherapie bei der Behandlung der Sepsis einer Therapie mit kolloidalen oder kristalloiden Lösungen überlegen ist. Untersucht wurde die Sterblichkeit, die sich in den verschiedenen Therapien nicht signifikant unterschied.

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

Viele Leitlinien empfehlen noch bei Sepsis auf der Intensivstation die Gabe von Humanalbumin als Flüssigkeitsersatz, um den Volumenmangel auszugleichen. Ob dieser Ansatz wirksam ist, wurde jetzt in einer großen Metaanalyse bezüglich des Endpunkts Sterblichkeit untersucht. Eingeschlossen wurden Studien bei denen erwachsene Patienten mit einer Sepsis auf der Intensivstation behandelt wurden. Verglichen wurde die Gabe von Humanalbumin mit kristalloiden oder kol-

loidalen Lösungen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtsterblichkeit. In die Metaanalyse gingen 16 Studien mit insgesamt 4190 Patienten ein, die entweder eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock erlitten hatten. Die Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt und erhielten über drei Tage durchschnittlich 70 g Humanalbumin pro Tag. Bezüglich der Sterblichkeit ergab sich kein Unterschied zwischen den Patienten, die Humanalbumin erhielten, und den Patienten,

die kristalloide oder kolloidale Lösungen erhielten. Insgesamt waren die Ergebnisse sehr robust und die Heterogenität war relativ gering.

 **Kommentar**

Diese große Metaanalyse ergibt keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit Sepsis oder einem septischen Schock von der Gabe von Humanalbumin mehr profitieren als Patienten, die kolloidalen oder kristalloiden Flüssigkeitsersatz erhalten. Dies hat sowohl Auswirkungen auf die Leitlinien wie auch finanzielle Auswirkungen, da Humanalbumin relativ teuer ist.

Quelle

Patel A, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014;349:g4850.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Stabile koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern

Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenfunktionshemmern sinnvoll?

Eine dänische Studie brachte folgende Antwort: Bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzerkrankung führt die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern zusätzlich zu Vitamin-K-Antagonisten zu einem erhöhten Blutungsrisiko, ohne das Risiko thromboembolischer Ereignisse zu vermindern.

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

Patienten mit Vorhofflimmern profitieren deutlich von oralen Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten. Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung wird üblicherweise

empfohlen, Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel einzusetzen. Ob Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten mit stabiler koronarer Herz-

erkrankung notwendig sind, die zusätzlich Vorhofflimmern haben und mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, ist letztendlich nicht geklärt. Im SPORTIF-Studienprogramm zeigte sich, dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern zu Vitamin-K-Antagonisten oder Ximelagatran (außer Handel) bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung nur das Blutungsrisiko erhöht, ohne das Risiko vaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt, ischämischen Insult oder vaskulärem Tod zu reduzieren [1].

Studiendesign

Die vorliegende Studie wertete das nationale dänische Gesundheitsregister aus, in dem alle Menschen in Dänemark registriert sind. Neben Dia-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

gnosen, Krankenhausaufenthalten und Todesursachen werden auch verschreibungspflichtige Medikamente erfasst. Im Rahmen dieses Registers wurden Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert, die eine stabile koronare Herzerkrankung hatten. Die Analyse umfasste die Jahre 2002 bis 2011. Anschließend wurde das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und schwerwiegende Blutungskomplikationen, die eine Krankenhausaufnahme notwendig machten, erfasst. In die Studie gingen 8700 Patienten mit einem mittleren Alter von 74 Jahren ein (38 % Frauen).

Ergebnisse

Während des dreijährigen Beobachtungszeitraums waren die Ereignisraten pro 100 Personenjahre für Herzinfarkt und koronarem Tod 7,2, für Thromboembolien 3,8 und für schwerwiegende Blutungen 4,0. Verglichen mit Patienten, die eine Monotherapie mit Vitamin-K-Antagonisten erhielten, war das Risiko eines Herzinfarkts oder koronaren Todes bei Patienten unter

Kombinationstherapie aus Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure identisch (Hazard-Ratio [HR] 1,12; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,94–1,34). Patienten, die mit einer Kombination aus Vitamin-K-Antagonisten und Clopidogrel behandelt wurden, hatten sogar ein höheres Risiko für vaskuläre Ereignisse (HR 1,53; 95%-KI 0,93–2,52). Insgesamt unterschied sich das Risiko thromboembolischer Ereignisse unter einer Kombinationstherapie zu einer Monotherapie nicht. Das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen war allerdings bei der Kombination von Vitamin-K-Antagonisten mit Acetylsalicylsäure signifikant erhöht (HR 1,5; 95%-KI 1,23–1,82) und noch höher bei einer Kombination mit Clopidogrel (HR 1,84; 95%-KI 1,11–3,06).

Kommentar

Die vorliegende populationsbezogene Analyse aus Dänemark belegt, was bereits im SPORTIF-Programm beobachtet worden war, nämlich, dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern zu Vitamin-K-Antagonisten

bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko thromboembolischer Ereignisse nicht reduziert und lediglich die Rate schwerwiegender Blutungen erhöht. In Analogie gilt das sehr wahrscheinlich auch für Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder einen ischämischen Insult erlitten haben. Hierzu gibt es allerdings noch keine guten Analysen aus den großen randomisierten Studien zum Vergleich neuer Antikoagulanzen mit Vitamin-K-Antagonisten.

Quelle

Lamberts M, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577–85.

Literatur

1. Flaker GC, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967–73.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Erhöhtes Krebsrisiko durch TNF- α -Blocker?

Die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit TNF- α -Blockern erhöht das Karzinomrisiko der Patienten nicht. Dies ergab eine große dänische Kohortenstudie mit den Daten von über 56 000 Patienten.

Die TNF- α -Blocker Infliximab (Remicade[®]), Adalimumab (Humira[®]) und Certolizumab pegol (Cimzia[®]) sind in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) bewährt. Aufgrund der Therapie-induzierten Immunsuppression wurde jedoch immer wieder spekuliert, dass sie das Risiko für Krebserkrankungen erhöhen können. Bislang liegen drei größere Studien zu dieser Frage vor, in denen jedoch kein erhöhtes Krebsrisiko gesehen wurde. Die Nachbeobachtungszeit in diesen Untersuchungen war mit maximal 56 Wochen jedoch sehr kurz.

Studiendesign

In einer großen Kohortenstudie in Dänemark wurde deshalb erneut untersucht, ob sich bei Patienten mit CED

durch Behandlung mit TNF- α -Blockern das Risiko für ein Karzinom erhöht. In die Kohorte wurden die Daten von 56 146 Patienten, die zwischen 1999

und 2012 an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung litten, eingeschlossen. 4553 Patienten (8,1 %) waren mit einem TNF- α -Blocker behandelt worden. Sie hatten im Median acht Dosen angewendet, meist hatten sie weitere Arzneimittel erhalten, wie Mesalazin (80 %), orale Glucocorticoide (91 %) und Azathioprin (85 %).

Ergebnisse

Ein Abgleich mit dem dänischen Krebsregister ergab, dass während 489 433 Personenjahren Beobach-

Tab. 1. Karzinomrisiko bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die mit einem TNF- α -Blocker behandelt wurden, adjustiert nach Gesamtdosen und Zeit nach der ersten Gabe [Andersen et al.].

TNF- α -Blocker-Exposition	Personenjahre	Fälle [n]	Adjustiertes Ratenverhältnis (95%-Konfidenzintervall)
Kumulierte Dosen [n]			
1–3	6694	31	1,02 (0,71–1,47)
4–7	4664	18	0,89 (0,55–1,42)
≥8	7083	32	1,29 (0,90–1,85)
Zeit nach erster Exposition [Jahre]			
<1	3115	16	1,10 (0,67–1,81)
1 bis <2	3591	19	1,22 (0,77–1,93)
2 bis <5	7190	23	0,82 (0,54–1,24)
≥5	4545	23	1,33 (0,88–2,03)

tungszeit 3465 Patienten (6,7%) an Krebs erkrankten, die nicht mit einem TNF- α -Blocker behandelt worden waren, während 81 an Krebs Erkrankte (1,8%) einen TNF-alpha-Inhibitor erhalten hatten. Die Anwendung von TNF- α -Blockern erhöhte also das Karzinomrisiko bei den CED-Patienten nicht. Auch Subgruppenanalysen stratifiziert nach Alter der Patienten, Anzahl der kumulativen TNF- α -Blocker-Dosen und Zeit nach der ersten Gabe eines TNF- α -

Blockers ergaben kein signifikant erhöhtes Krebsrisiko (Tab. 1).

Diskussion

Weil auch in dieser Kohortenanalyse die mediane Nachbeobachtungszeit mit 3,7 Jahren noch relativ kurz ist, kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass bei längerer Behandlungsdauer und einer höheren kumulativen Gesamtdosis von TNF- α -Blockern, das Risiko für maligne

Erkrankungen steigt. Daher ist eine kontinuierliche Beobachtung der Patienten sinnvoll.

Quelle

Andersen NN, et al. Association between tumor necrosis factor α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. JAMA 2014;311:2406–13.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Mehrfachresistenz bei Tuberkulose

Empfehlung von Antibiotika nach hierarchischem Prinzip

Die Ausheilung von Tuberkulose dauert bei voller Sensibilität des Erregers sechs Monate, bei Resistenz gegen gängige Antituberkulotika jedoch 20 Monate und länger. Neue Wirkstoffe kommen nur zögerlich auf den Markt und die verfügbaren (auch neuen) Impfstoffe überzeugen keineswegs. Das im Frühjahr 2014 von 40 internationalen Wissenschaftlern erstellte „TBNET-Consensus-Statement“ bietet nun eine Leitlinie zur Behandlung dieser Patientengruppe.

Patienten mit mehrfach resistenten (Multidrug-resistant, MDR) oder extrem resistenten (Extensively drug-resistant, XDR) Tuberkelbakterien und ihre Indexpatienten werden oftmals nach Expertenmeinungen anstatt vor dem Hintergrund „klinischer Evidenz“ behandelt. Für die erfolgreiche Behandlung der Patienten und zur Vermeidung weiterer Resistenzen sind aber einheitliche, evidenzbasierte Empfehlungen notwendig.

Das TBNET-Consensus-Statement sieht im Einzelnen separate Vorgehen für Patienten mit offener Tuberkulose (TB) bei bekanntem Indexpatienten (Fall A) und solchen, deren Indexpatient unbekannt ist (Fall B), vor.

Im Fall A wird eine Therapie, die sich an den Testergebnissen des Indexpatienten orientiert, solange empfohlen, bis Empfindlichkeitsergebnisse

vom Erreger des Patienten selbst vorliegen. Diese dienen dann als weitere Behandlungsgrundlage, die sich nach einem hierarchischen Prinzip zu richten hat. Per Definition sind bei der MDR- und XDR-Tuberkulose die Standardmittel Isoniazid und Rifampicin unwirksam (Tab. 1). Stattdessen werden anhand der Testresultate mindestens vier gegen resistente Tuberkelbakterien wirksame Substanzen aus der folgenden Liste ausgewählt (teilweise nur im Ausland verfügbar [*]):

1. Levofloxacin oder Moxifloxacin
2. Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin*
3. Protionamid/Ethionamid*
4. Cycloserin*/Terizidon
5. p-Aminosalicylsäure
6. Linezolid (derzeit in Prüfung)
7. Andere Gruppe-V-Präparate der WHO

Tab. 1. Definition von MDR(Multidrug-resistant)- und XDR(Extensively drug-resistant)-Tuberkulose

	Resistenz gegen
MDR	Isoniazid, Rifampicin
XDR	1) Isoniazid, Rifampicin und 2) alle Fluorchinolone und 3) mindestens eines der injizierbaren Zweitrang-Antituberkulotika (Capreomycin, Kanamycin und Amikacin)

Antituberkulotika gegen Bakterien mit MDR/XDR werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in fünf Gruppen (I–V) klassiert, die allerdings nicht vorbehaltlos bei Mehrfachresistenz wirken, da hier beispielsweise die Vertreter der Gruppe I nur bei bewiesener Empfindlichkeit der Erreger zum Einsatz kommen sollen:

- Gruppe I: Ethambutol und Pyrazinamid
- Gruppe II: Aminoglykoside (Capreomycin, Kanamycin, Amikacin)
- Gruppe III: Fluorchinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin)
- Gruppe IV: p-Aminosalicylsäure, Protionamid, Ethionamid, Terizidon und Cycloserin
- Gruppe V: Reservesubstanzen wie Amoxicillin/Clavulansäure, Clarithromycin, Clofazimin, Imipenem, Meropenem, Linezolid und Isoniazid in hoher Dosierung (≤ 10 mg/kg Körpergewicht)

Die Autoren der Leitlinie empfehlen auch bei diesen und sonstigen Pharmaka mittlere Tagesdosen bezogen

auf einen 70 kg schweren Patienten. Die Substanzen der Gruppen III und V sollen laut Consensus-Statement aufgrund ihrer üblicherweise hohen Resistenzquoten nicht kombiniert werden.

Im *Fall B* werden zur Initialtherapie – solange bis die Testergebnisse für das infizierende Mycobacterium tuberculosis vorliegen – ebenfalls 4 Substanzen der Punkte 1 bis 4 der oben stehenden Liste empfohlen; dazu soll-

ten zusätzlich die Wirkstoffe Ethambutol und Pyrazinamid kombiniert werden, wenn sie sich bei der Testung als geeignet erwiesen haben.

Bei Fluorchinolon-resistenter MDR-TB oder XDR-TB können von den Präparaten der Gruppe V Linezolid (off-Label) sowie möglicherweise Hochdosis-Isoniazid und Clofazimin für ein bestmögliches Therapieergebnis erforderlich werden.

Quelle

Prof. Dr. C. Lange, Forschungszentrum Borstel; Vortrag „Tuberkulose – aktueller Stand 2014“ gehalten auf dem 12. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT), Köln, 25. bis 28. Juni 2014.

Literatur

Lange C, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement Eur Resp J 2014;44:23–63.

Prof. Dr. Egid Strehl, Freiburg

Neue Therapie des akuten Koronarsyndroms

Thrombozyten- plus Gerinnungshemmung

Die bisherige antithrombotische Standardtherapie des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist die duale Thrombozytenfunktionshemmung. Nach den Ergebnissen der ATLAS-ACS-TIMI-51-Studie kann durch eine zusätzliche Gerinnungshemmung mit dem Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban in niedriger Dosierung die Prognose weiter verbessert werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen einer von Bayer HealthCare veranstalteten Pressekonferenz im Juni 2014 in Frankfurt a. M. diskutiert.

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist mit über 280 000 Fällen jährlich eine der häufigsten Ursachen für eine notfallmäßige Krankenhausaufnahme. Trotz gewisser Fortschritte handelt es sich dabei weiterhin um ein Krankheitsbild mit ernster Prognose; denn pro Jahr versterben noch 52 000 Patienten an einem Myokardinfarkt. Dieser ist somit die dritthäufigste Todesursache bei beiden Geschlechtern. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem kardiogenen Schock, der auch im Zeitalter der Sofort-PCI (percutaneous coronary intervention), die heute bei 88% dieser Patienten durchgeführt wird, immer noch mit einer Mortalität von fast 40% belegt ist.

Leitlinien-Empfehlungen

Nach den aktuellen Leitlinien sollte heute jeder Patient mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) sofort einer PCI zugeführt werden. Nur wenn dies nicht innerhalb von zwei Stunden möglich ist, sollte eine medikamentöse Fibrinolyse diskutiert werden.

Beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-STEMI) steht zunächst die Einleitung einer optimalen medikamentösen Therapie im Vordergrund, wobei die betroffenen Patienten nach einer

individuellen Risikostratifizierung innerhalb von 72 Stunden einer invasiven Diagnostik zugeführt werden sollten [1]. Entsprechend der Pathogenese, in deren Mittelpunkt ein frischer Thrombus auf einer rupturierten Plaque steht, erfordern alle Patienten mit einem ACS unabhängig davon, ob es sich um einen STEMI oder Non-STEMI handelt, eine rasch einsetzende maximale duale Thrombozytenfunktionshemmung, wobei heute Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) mit Clopidogrel (z. B. Plavix®), Ticagrelor (Brilique®) oder Prasugrel (Efient®) kombiniert wird. Diese duale Thrombozytenfunktionshemmung sollte im Rahmen der Sekundärprävention über ein Jahr fortgeführt werden, gefolgt von einer lebenslangen ASS-Monotherapie.

ATLAS-ACS-TIMI-51-Studie

Auch nach einem überstandenen kardiovaskulären Ereignis finden sich bei Patienten mit einem ACS weiterhin erhöhte Thrombinwerte als Hinweis auf eine weiterbestehende Hyperkoagulabilität. Dies ist der Hintergrund für eine zusätzliche Hemmung der plasmatischen Gerinnung bei Patienten mit einem ACS. Schon in früheren

Studien konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin-K-Antagonist nach einem ACS ebenso effektiv ist wie ASS. Dieses Therapiekonzept konnte sich aber wegen der schwierigen Handhabung nicht durchsetzen.

Ein neuer Therapieansatz bei Patienten mit einem ACS ist der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®). In einer Phase-II-Dosisfindungsstudie mit 3500 Patienten wurde als eine auch unter Sicherheitsaspekten optimale Dosierung für Patienten mit ACS in der Sekundärprävention zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban ermittelt, wobei der Faktor-Xa-Inhibitor zusätzlich zu ASS bzw. ASS plus Clopidogrel gegeben wird. In der Phase-III-Studie ATLAS ACS – TIMI 51 (Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome – thrombolysis in myocardial infarction) wurde die Substanz in einer Dosierung von zweimal 2,5 mg/Tag und zweimal 5,0 mg/Tag Placebo-kontrolliert bei 15 526 Patienten mit STEMI, Non-STEMI oder instabiler Angina pectoris, die zunächst ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin erhielten, bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Primärer Wirksamkeitsempunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Primärer Sicherheitsempunkt waren schwere Blutungen mit Ausnahme von Blutungen im Rahmen einer Bypass-Operation.

Zusätzliche Thrombinhemmung verbessert die Prognose

Durch die Gabe von zweimal 2,5 mg Rivaroxaban konnte der primäre Endpunkt um relativ 16% (9,1 vs. 10,7%; p=0,007 bei der Intention-to-treat-Analyse) gesenkt werden. Die Risiko-

reduktion für den kardiovaskulären Tod betrug 34% (2,7 vs. 4,1%; $p=0,005$) und für die Gesamtmortalität 32% (2,9 vs. 4,5%; $p=0,004$). Die Gesamtzahl der Stentthrombosen lag unter Rivaroxaban bei 2,3% im Vergleich zu 2,9% unter Plazebo.

Schwere nicht CABG(coronary-artery bypass grafting)-assoziierte Blutungen traten unter Rivaroxaban häufiger auf als unter Plazebo (1,8 vs. 0,6%; $p<0,001$), ebenso intrakranielle Blutungen (0,4 vs. 0,2%; $p=0,04$). Tödliche Blutungskomplikationen wurden unter Rivaroxaban bei 0,1% im Vergleich zu 0,2% unter Plazebo beobachtet. Besonders vorteilhaft erwies sich Rivaroxaban bei Patienten mit erhöhten kardialen Biomarkern [2].

Fazit

Angesichts dieser Studienergebnisse wurde Rivaroxaban in einer Dosierung von zweimal 2,5 mg zur Sekundärprophylaxe bei ACS-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, das heißt mit erhöhten kardialen Biomarkern und geringem Blutungsrisiko, in Europa, aber nicht in den USA zugelassen und zwar zusätzlich zur Kombination ASS plus Clopidogrel. Eine Kombination mit Prasugrel oder Ticagrelor ist nicht zu empfehlen, da solche Kombinationen bisher nicht untersucht wurden. Die Therapie sollte so schnell wie möglich nach Stabilisierung des Patienten begonnen werden, in der Regel innerhalb der ersten

sieben Tage, frühestens 24 Stunden nach der Krankenhausaufnahme.

Quelle

Prof. Dr. Uwe Zeymer, Ludwigshafen, Prof. Dr. Christoph Bode, Freiburg i.Br.; Pressekonferenz „Xarelto® – die neue Perspektive beim akuten Koronarsyndrom (ACS)“, Frankfurt a. M., 5. Juni 2014, veranstaltet von Bayer HealthCare.

Literatur

1. Achenbach S, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung. *Kardiologie* 2012;6:283–301.
2. Mega JL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Thrombozytenfunktionshemmer beim ACS

Ist eine Vortherapie mit einem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor sinnvoll?

Bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms ist neben der Koronarintervention eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y12-Inhibitor unverzichtbar. In entsprechenden Studien erwiesen sich die neueren Substanzen Prasugrel und Ticagrelor dem Clopidogrel überlegen. Die Frage, ob überhaupt und wenn ja, bei welcher Substanz eine Vorbehandlung vor der perkutanen Koronarintervention sinnvoll ist, wurde im Rahmen eines von den Firmen Daiichi Sankyo und Lilly anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) in Salzburg veranstalteten Satellitensymposiums diskutiert.

Das akute Koronarsyndrom gehört zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit und ist trotz großer Fortschritte immer noch mit einer nicht unerheblichen Mortalität assoziiert. Auch wenn das Management dieser Erkrankung detailliert in offiziellen Leitlinien festgelegt ist, so gibt es doch Empfehlungen, die im Lichte neuer Erkenntnisse und innovativer Substanzen diskutiert werden. Dazu gehört die Vorbehandlung mit einem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor ebenso wie die Verwendung der intraaortalen Ballonpumpe beim kardiogenen Schock.

Non-STEMI: Ist eine Vorbehandlung erforderlich?

Die offiziellen Leitlinien empfehlen bei Patienten mit einem akuten Koronarsyn-

drom (acute coronary syndrome, ACS) die möglichst rasche Gabe von 600 mg Clopidogrel (z.B. Plavix®) als Vorbehandlung. Diese Empfehlung basiert auf den pharmakologischen Eigenschaften des Clopidogrels, das im Körper zunächst in den aktiven Metaboliten umgewandelt werden muss, sodass eine gewisse Zeit vergeht, bis die Substanz ihre volle Wirkung entfaltet. Daten aus prospektiven randomisierten Studien bezüglich Effektivität einer solchen Vorbehandlung gibt es allerdings nicht. In einer Metaanalyse konnte kein Vorteil einer Clopidogrel-Vortherapie dokumentiert werden [1].

Studiendaten zeigen Überlegenheit von Prasugrel

In der Studie TRITON-TIMI-38 (Trial to assess improvement in therapeutic

outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – thrombolysis in myocardial infarction) erwies sich Prasugrel (Effient®) bei Patienten mit einem ACS dem Clopidogrel als überlegen [2]. Bei Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA)/Schlaganfall in der Anamnese beziehungsweise bei einem Alter > 75 Jahre oder bei einem Körpergewicht < 60 kg sollte Prasugrel allerdings nicht eingesetzt werden, da für diese Patientengruppen kein Vorteil, aber ein erhöhtes Blutungsrisiko dokumentiert werden konnte.

Kein Zusatznutzen durch Vorbehandlung mit Prasugrel

In der Studie ACCOAST (A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pre-treatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction) konnte bei 4033 Patienten mit Non-STEMI (Non-ST-elevation myocardial infarction) gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit 30 mg Prasugrel vier Stunden vor der invasiven Diagnostik gefolgt von der Gabe von 30 mg zum Zeitpunkt der Intervention keinen zusätzlichen Nutzen bringt im Vergleich zu der einmaligen Gabe von 60 mg Prasugrel zum Zeitpunkt der perkutanen Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI), allerdings das Risiko für nicht-CABG-bedingte (CABG: coronary artery bypass graft) Blutungsereignisse

erhöht. Bei Einsatz von Prasugrel ist also eine Vorbehandlung nicht sinnvoll.

Vorbehandlung birgt auch Risiken

Grundsätzlich empfiehlt sich auch bei Non-STEMI-Patienten eine zeitnahe Durchführung der Koronarangiographie, zumal die klinische Diagnose eines ACS nicht immer invasiv bestätigt werden kann. Bei einer Vorbehandlung würde man solche Patienten mit einer Fehldiagnose unnötigerweise dem erhöhten Blutungsrisiko einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung aussetzen. Eine möglichst frühe invasive Diagnostik verhindert Fehldiagnosen, senkt das Risiko einer erneuten Ischämie und dies dürfte sich auch positiv auf die Prognose auswirken.

STEMI: Time is muscle

Beim ST-Hebungsinfarkt ist die optimale Reperfusionstherapie die Sofort-PCI. Deshalb sollten diese Patienten sofort in eine Klinik mit 24-Stunden-Katheterbereitschaft gebracht werden. Durch eine solche Intervention, zusammen mit einer optimierten medikamentösen Begleittherapie, konnte die intrahospitale Mortalität beim STEMI in den letzten Jahren auf 4,5% gesenkt werden. Je früher die Reperfusion gelingt, umso besser ist die Prognose. In den ersten zwei bis drei Stunden bringt die Reperfusion den größten Nutzen. Eine PCI innerhalb von sechs Stunden führt zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität. In dem Zeitfenster von 6 bis 12 Stunden wird nur noch ein minimaler Benefit erzielt. Deshalb sollte das Zeitintervall vom primären Arztkontakt bis zur Intervention nicht länger als 90 Minuten und die Door-to-Ballon-Zeit in der Klinik maximal 60 Minuten betragen. Eine primäre Fibrinolyse ist nur dann vertretbar, wenn durch die Verlegung in eine Klinik mit Katheterlabor mehr als 120 Minuten verloren gehen. Eine generelle pharmakoinvasive Therapie (Lyse mit anschließender PCI) verbessert nicht das Outcome, aber erhöht das Risiko für eine intrakranielle Blutung [4].

Zur unverzichtbaren Basistherapie des STEMI gehört die duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und einem P2Y₁₂-Inhibitor. Für den Erfolg der Sofort-PCI und somit auch für die Prognose des Patienten ist es vorteil-

haft, wenn zum Zeitpunkt der Intervention das infarktbezogene Gefäß offen ist.

Dies der Hintergrund für eine Vorbehandlung mit Clopidogrel. Daten aus prospektiven randomisierten Studien, die diese Strategie stützen, gibt es zwar nicht, aber in einer österreichischen Registerstudie zeigte sich, dass eine solche Vorbehandlung sowohl die Rate an Reinfarkten und Schlaganfällen senkt als auch die intrahospitale Mortalität günstig beeinflusst (3,4% mit Clopidogrel-Vorbehandlung vs. 10,2% ohne Clopidogrel-Vorbehandlung, $p < 0,01$) [5].

Bei der Gabe von Prasugrel, das nach den Ergebnissen der TRITON-TIMI-38-Studie dem Clopidogrel auch beim STEMI überlegen ist, wird eine Vorbehandlung nicht empfohlen. Bei einer hohen Thrombuslast ist die zusätzliche Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren sinnvoll.

Therapie des kardiogenen Schocks

Eine der gefürchtetsten Komplikationen des ACS ist der kardiogene Schock. Dank moderner Therapiestrategien konnte die intrahospitale Mortalität dieses Ereignisses in den letzten 15 Jahren von rund 80% auf 40 bis 45% gesenkt werden. Entscheidend für diese Verbesserung der Prognose ist die Sofort-PCI, die heute bei fast 90% der betroffenen Patienten durchgeführt wird. Im Vergleich zu Infarktpatienten ohne kardiogenen Schock, deren intrahospitale Mortalität heute bei nur 3 bis 4% liegt, handelt es sich aber weiterhin um ein Krankheitsbild mit sehr ernster Prognose.

Aber auch bei der Wahl der Catecholamine hat es Fortschritte gegeben. Nach den offiziellen Leitlinien sollte Dopamin heute nicht mehr eingesetzt werden. Für die inotrope Unterstützung wird stattdessen Dobutamin empfohlen. Noradrenalin sollte insbesondere in der Initialphase, wenn noch kein erweitertes hämodynamisches Monitoring vorliegt, in Kombination mit Dobutamin eingesetzt werden, wenn mit Dobutamin allein kein ausreichender Perfusionsdruck erzielt werden kann. Bei Catecholamin-Refraktärität sollte initial der Calciumsensitizer Levosimendan (Simdax®) gegenüber dem Phosphodiesterase-III-Inhibitor Enoximon (Perfan®) bevorzugt werden.

Bezüglich der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) konnte in einer neueren Studie (IABP-Shock) kein signifikanter Benefit weder bezüglich der 30-Tage- noch der Einjahresmortalität dokumentiert werden [6]. Sie dürfte deshalb bei der nächsten Aktualisierung der Leitlinie nicht mehr empfohlen werden. Ein neuer interventioneller Therapieansatz sind linksventrikuläre Assist-Devices, deren Implantation in therapierefraktären Einzelfällen durchaus erwogen werden sollte.

Fazit

Für Patienten mit Non-STEMI existieren keine Daten, die eine Vortherapie mit Clopidogrel rechtfertigen. Für Prasugrel ist belegt, dass eine Vortherapie nicht sinnvoll ist.

Bei Patienten mit STEMI gibt es überzeugenden Ergebnisse, die eine Vortherapie beim Einsatz von Clopidogrel nahe legen. Eine Vorbehandlung mit dem überlegenen Prasugrel wird auch hier nicht empfohlen.

Quelle

Prof. Andreas Schäfer, Hannover, Prof. Franz Weidinger, Wien, Prof. Holger Thiele, Lübeck; Satellitensymposium „Interventionelle Therapie des akuten Koronarsyndroms (ACS) – Aspekte aus Sicht der Notfall- und Intensivmediziner“, veranstaltet von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH und Lilly Deutschland GmbH im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin (DGIIN), Salzburg, 12. Juni 2014.

Literatur

1. Bellemain-Appaix A, et al. Association of clopidogrel pre-treatment with mortality, cardiovascular events and major bleeding among patients undergoing coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–17.
2. Montalescot G, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
3. Montalescot G, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369:999–1010.
4. www.escardio.org/guidelines; *Eur Heart J* 2012;33:2569–619; doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
5. Dörler J, et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954–61.
6. Thiele H, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96; doi:10.1056/NEJMoa1208410.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

HER2-positiver Brustkrebs**Duale HER2-Blockade nach der Operation nicht nötig****ASCO 2014**

Die Ergebnisse einer großen Phase-III-Studie zeigten, dass in der postoperativen (adjuvanten) Therapie HER2-positiver Brustkrebs-Patientinnen mit frühem Brustkrebs eine Kombination zweier HER2-Inhibitoren – Trastuzumab plus Lapatinib – nicht wirksamer ist als eine Therapie nur mit Trastuzumab. In der Studie, die während der 50. Jahrestagung der amerikanischen Onkologen vorgestellt wurde, zeigten sich im Hinblick auf die Rate an krankheitsfreiem Überleben nach vier Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Eine adjuvante Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin®) und Chemotherapie reduziert signifikant das Risiko für Rückfälle bei Frauen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und verlängert ihr Leben. Trotzdem kommt es innerhalb der ersten zehn Jahre nach einer solchen Therapie bei mehr als 20% der Patientinnen zu einem Rückfall, bei dem sich die maligne Krankheit in einem anderen Körperteil wieder zeigt. Das Ziel der Studie ALTTO (Adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimisation) war es, zu überprüfen, ob der Anteil der Frauen mit Rückfällen dadurch reduziert werden kann, dass man in der adjuvanten Therapie zwei Arzneistoffe miteinander kombiniert, die beide am HER2-Signalweg angreifen [1]. Trastuzumab inhibiert als monoklonaler Antikörper den HER2-Rezeptor, Lapatinib (Tyverb®) ist ein Tyrosinkinasehemmer, der intrazellulär den HER2-Signalweg hemmt.

Enttäuschende Ergebnisse der ALTTO-Studie

In die größte jemals mit Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs durchgeführte Studie waren in 44 Ländern 8381 Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs aufgenommen worden und nach der Operation entweder mit Lapatinib plus Trastuzumab (L+T), Trastuzumab und danach Lapatinib (T→L) oder nur mit Trastuzumab (T) behandelt worden. Ein Großteil der Frauen (4613) bekamen diese Anti-HER2-Therapien nach einer Chemotherapie, einige auch gleichzeitig mit der Chemotherapie und darüber hinaus. Hormonrezeptor-positive Pa-

tientinnen bekamen auch gleichzeitig eine entsprechende antihormonelle Behandlung.

Ergebnisse

Da in der dreiarmligen Studie zwei Vergleiche auf Signifikanz überprüft werden sollten (L+T vs. T und T→L vs. T), musste $p \leq 0,025$ erreicht werden, um einen signifikanten Unterschied postulieren zu können. Nach einem medianen Follow-up von 4,5 Jahren waren die Raten an krankheitsfreiem Überleben in den drei Armen gleich, nämlich 86% unter T, 88% unter L+T und 87% unter T→L ($p=0,048$ für L+T vs. T; $p=0,044$ für T→L vs. T). Im Vergleich zum T-Arm kam es aber in den beiden Kombinationsarmen zu deutlich mehr Nebenwirkungen, unter anderem zu Diarrhö (75% vs. 20%), Hautausschlag (55% vs. 20%) und Leberproblemen (23% vs. 16%).

Eine weitere bemerkenswerte Erkenntnis dieser Studie war, dass die Raten an schwerer Kardiotoxizität sehr gering waren. In den vergangenen Jahren sind viele Ärzte aus Angst vor der Kardiotoxizität der Anthracycline dazu übergegangen, entsprechende Patientinnen anstatt mit Anthracyclinen wie Doxorubicin mit der Kombination aus Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab zu behandeln, obwohl Anthracyclin-Chemotherapien viel umfangreicher erforscht waren. In der ALTTO-Studie betrug nun die Rate an kongestiver Herzinsuffizienz weniger als 1%, obwohl 95% der Frauen Anthracyclin-haltige Chemotherapien bekommen hatten. Somit haben die Daten dieser Studie auch zeigen können, dass eine Anthracyclin-haltige Chemotherapie

gefolgt von Trastuzumab bei Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs sicher ist.

Mehr Fragen als Antworten

Die Ergebnisse dieser Studie waren insofern überraschend und durchaus auch enttäuschend für die Studienleiter, als die Ergebnisse der neoadjuvanten Schwesterstudie NeoALTO gezeigt hatten, dass die Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab die Rate an Patienten mit komplettem pathologischem Ansprechen verdoppeln konnte. Das heißt, die duale Therapie, die zu einer erhöhten Ansprechrate an den Tumoren führt, erzielt – in der adjuvanten Therapie gegeben – keine besseren Langzeitergebnisse. Die ALTTO-Studie wird somit, so waren sich die Autoren und Diskutant Dr. Sledge einig, die Studiendesigns aller künftiger Studien zum frühen Brustkrebs beeinflussen, da das komplette Ansprechen (CR) offensichtlich nicht uneingeschränkt als Surrogatparameter für eine gute Prognose dienen kann, wie bisher oft postuliert wurde.

Auch können die Ergebnisse von Studien aus verschiedenen Settings (neoadjuvant/adjuvant) offensichtlich nicht automatisch vom einen zum anderen übernommen werden.

Literatur

1. Piccart-Gebhart MJ, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstr. LBA4.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

HER2-positiver Brustkrebs

Höhere Ansprechraten in der Neoadjuvanz mit Bevacizumab

ASCO 2014

Ein histopathologisch komplettes Ansprechen (pCR) auf eine neoadjuvante Behandlung deutet bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs auf eine bessere Prognose hin. Offensichtlich können diese Ansprechraten durch ein Hinzufügen von Bevacizumab noch gesteigert werden. Entsprechende Daten wurden während des amerikanischen Krebskongresses im Mai 2014 vorgestellt.

Neoadjuvante Trastuzumab-haltige Chemotherapie-Protokolle führen bei HER2-positivem Brustkrebs im neoadjuvanten Setting zu Ansprechraten von etwa 50%. Sowohl präklinische als auch klinische Daten haben schon belegt, dass die Kombination aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) und dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab (Avastin®) synergistisch wirkt. In der AVATAXHER-Studie sollte nun überprüft werden, inwieweit die Ansprechraten gesteigert werden können, wenn Bevacizumab einer neoadjuvanten Chemotherapie aus Trastuzumab und Docetaxel hinzugefügt wird [1]. Hierfür wurden Patientinnen ausgewählt, bei denen eine bildgebende Untersuchung nach dem ersten Docetaxel-Trastuzumab-Zyklus ein geringes Ansprechen erwarten ließ.

Das Studiendesign

Patientinnen in einem frühen Stadium von HER2-positivem Brustkrebs (T2/T3), bei denen eine konservative Operation geplant war, bekamen zunächst zwei dreiwöchentliche Zyklen aus zuerst 8 mg/kg Trastuzumab, dann 6 mg/kg Trastuzumab plus 100 mg/m² Docetaxel. Diejenigen, die bereits beim PET(Positronen-Emissions-Tomographie)-Vergleich nach dem ersten Zyklus eine mehr als 70%ige Abweichung im SUV (Kasten) aufwiesen, erhielten vier weitere Zyklen Trastuzumab/Docetaxel. Dieser Studienarm wurde als Standardarm definiert.

Die übrigen Patientinnen, bei denen die erste Chemotherapie zu weniger als einer 70%igen Änderung des SUV geführt hatte, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten im Weiteren entweder vier Zyklen Trastuzumab/Docetaxel plus 15 mg/kg Bevacizumab (Arm A) oder nur Trastuzumab/Docetaxel (Arm B).

Alle drei Gruppen erhielten vor der Operation noch einen Zyklus mit Trastuzumab allein. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Rate an histopathologischer Komplettremission (pCR) nach den *Chevallier-Kriterien*, bestimmt von einem zentralen Komitee.

Alle drei Gruppen erhielten vor der Operation noch einen Zyklus mit Trastuzumab allein. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Rate an histopathologischer Komplettremission (pCR) nach den *Chevallier-Kriterien*, bestimmt von einem zentralen Komitee.

PET-Daten zur Optimierung der neoadjuvanten Therapie nutzen

Von insgesamt 142 Patientinnen wurden 69 im Standardarm behandelt, 48 im Arm A und 25 im Arm B. Bei den Patientinnen, die auf die erste Chemotherapie nur mit einer geringen Abnahme des SUV reagiert hatten und dann in der Neoadjuvanz unter Zusatz von Bevacizumab weiter behandelt worden waren, kam es zu einer Verbesserung des Ansprechens: So erreichten in Arm A 21 Patientinnen (43,8%) eine histopathologische Komplettremission, in Arm B dagegen nur sechs Patientinnen (24,0%). Im Standardarm

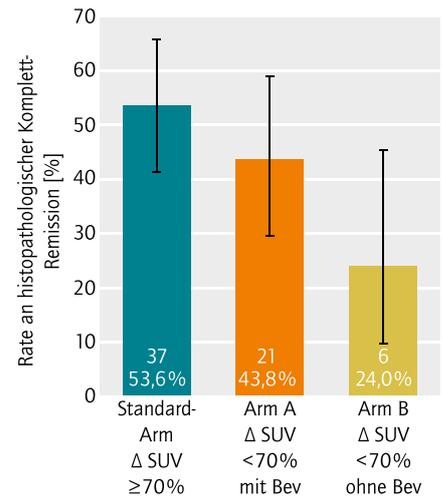


Abb. 1. Histopathologische Komplettremission

waren es 37 Patientinnen (53,6%) (Abb. 1).

Eine Operation (133 Patienten) erfolgte konservativ bei 84,8% der Patienten mit Operation im Standardarm, im Vergleich zu 67,4% in Arm A und 62,5% in Arm B. Alle geplanten Zyklen konnten im Standardarm bei 88,4% der Patientinnen durchgeführt werden, aber nur bei 70,8% in Arm A und in Arm B bei 88,0% der Patientinnen.

Bezüglich der Nebenwirkungen gab es die größten Unterschiede in den drei Armen bei Neutropenien: So traten Neutropenien der Grade 3/4 bei 4,5% der Patientinnen im Standardarm, bei 12,8% in Arm A und bei 8,0% in Arm B auf. Zu kardialen Vorfällen kam es nicht.

Somit resümierte der Studienleiter Bruno Coudert, Paris, dass ein Hinzufügen von Bevacizumab zur Trastuzumab/Docetaxel-Therapie mit akzeptabler Toxizität möglich ist. Eine

Standardized Uptake Value (SUV)

$SUV = \text{Aktivitätskonzentration [kBq/g]} \times \text{Patientengewicht [g]} / \text{applizierte Aktivität [kBq]}$

Der SUV wird in der Positronen-Emissions-Tomographie verwendet, um die relative Aufnahme eines Markers, beispielsweise Fluorodesoxyglucose, in das Gewebe darzustellen.

Er beschreibt das Verhältnis der in der Region of Interest gemessenen Aktivitätskonzentration zur applizierten Menge des Markers unter Berücksichtigung des Zerfalls des Markers, des Patientengewichts und verschiedener Geräteparameter. So erhält man vergleichbare normierte Werte zur Aktivitätsverteilung.

Der SUV ermöglicht die Quantifizierung von Bereichen mit gesteigerter Aufnahme des Markers und dient so dazu, das Ansprechen auf eine Krebstherapie abzuschätzen. In gesundem Gewebe, was einer homogenen Verteilung des Markers entspricht, beträgt der SUV 1, in Tumoren, die den Markers anreichern, treten Werte von bis zu 20 auf.

Da der SUV vielen Einflussfaktoren unterliegt und somit stark schwankt, wird er in der Regel nicht zur Diagnose, sondern zur Überwachung der Therapie und zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs genutzt [1].

frühzeitige Kontrolle mittels PET könne sehr hilfreich dafür sein, die neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs in dem Sinne zu optimieren, dass bei wenig Veränderung im PET der neoadjuvanten Therapie Bevacizumab hinzugefügt werde. Diskutant Robert Mackey, Alberta, würdigte zwar einerseits die interessanten Ergebnisse die-

ser Studie, wies aber darauf hin, dass mit diesen noch keine Aussage zum krankheitsfreien und Gesamtüberleben gemacht werden könne.

Quelle

Coudert BP, et al. AVATAXHER: An open-label, randomized, multicenter study investigating the addition of bevacizumab (B) to neoadjuvant trastuzumab (T) plus docetaxel (D) in patients with early stage HER2-positive breast cancer (HER2+

BC) stratified according to PET change after one therapy cycle. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstr. 507.

Literatur

1. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. Semin Ultrasound CT MR. 2010 December;31:496-505. doi:10.1053/j.sult.2010.10.001.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

HER2-negativer Brustkrebs

Kein Benefit für Bevacizumab im adjuvanten Setting

ASCO 2014

Wird einer adjuvanten Chemotherapie Bevacizumab hinzugefügt, so führt das bei Frauen mit HER2-negativem Brustkrebs nicht zu besseren Ergebnissen im Hinblick auf das Überleben. Die Ergebnisse dieser Studie wurden während der 50. Jahrestagung der amerikanischen Onkologen (ASCO) im Juni 2014 in Chicago vorgestellt.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Bevacizumab (Avastin®) bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben verlängern kann. Die Vermutung, dass proangiogenetische Signalwege ganz besonders wichtig für die Ausbildung der metastasierten Erkrankung sein würden, war der Hintergrund für diese Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), in der der Stellenwert des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab im adjuvanten Setting überprüft werden sollte [1].

Studiendesign

In die ECOG E5103 waren 4994 Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs aufgenommen worden. Sie waren im Median 52 Jahre alt, 64% von ihnen waren Estrogenrezeptor-positiv, bei 26% waren die Lymphknoten nicht befallen. Alle Patientinnen bekamen im adjuvanten Setting Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC), gefolgt von wöchentlichem Paclitaxel. Die Patientinnen wurden 1:2:2 in folgende Gruppen randomisiert:

- Arm A: zusätzlich zur Chemotherapie Plazebo
- Arm B: Bevacizumab (Bv) nur während der Chemotherapie-Behandlung
- Arm C: Bevacizumab während der Chemotherapie und darüber hinaus

Bevacizumab-Monotherapie für weitere zehn Zyklen Bestrahlung und Hormonentzugstherapie wurden bei Bedarf nach der Chemotherapie durchgeführt, im Arm C dann während der Bevacizumab-Erhaltungstherapie. Primärer Endpunkt war das von invasiver Erkrankung freie Überleben (IDFS). Das Studiendesign sah zunächst einen Vergleich der beiden Arme A und C vor, und wenn C besser wäre als A, sollten die Arme B und C direkt miteinander verglichen werden. Die Randomisierung wurde im Hinblick auf die Bevacizumab-Dosis und das gewählte AC-Schema stratifiziert.

Fast gleich viele invasive Rückfälle und gleiches Überleben

Nach einem medianen Follow-up von 47,5 Monaten war es in den Armen A und C zu 430 IDFS-Ereignissen gekommen. Im Arm C betrug die Fünfjahres-IDFS-Rate 80%, im Arm A 77% (Hazard-Ratio [HR] 0,87; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,70-1,08; p=0,17). Auch das Gesamtüberleben war in den beiden Armen vergleichbar mit einem HR von 0,89 (95%-KI 0,68-1,17) und p=0,41. In keiner der untersuchten Subgruppen zeigte sich ein Benefit der Bevacizumab-Therapie (Tab. 1). Wenn auch das erwartete Studienziel nicht erreicht werden konnte, wies die Studienautorin Miller auf das gute Langzeitüberleben dieser Hochrisiko-

Tab. 1. Auch in Subgruppenanalysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Studienarmen A und C [Miller et al.]

Patienten- gruppe	Arm C vs. A HR (95%-KI)	Zweiseitiger p-Wert
IDFS (alle)	0,87 (0,70-1,08)	0,17
ER/PgR ⁺	0,93 (0,77-1,22)	0,61
ER/PgR ⁻	0,77 (0,57-1,03)	0,08
OS (alle)	0,89 (0,68-1,17)	0,41
ER/PgR ⁺	1,01 (0,67-1,53)	0,97
ER/PgR ⁻	0,77 (0,53-1,12)	0,17

ER: Estrogenrezeptor; HR: Hazard-Ratio; IDFS: Von invasiver Erkrankung freies Überleben; OS: Gesamtüberleben; PgR: Progesteronrezeptor

Patientinnen hin. Immerhin 90% der Patientinnen lebten nämlich nach fünf Jahren noch.

In der Studie traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Neutropenie und Neuropathien kamen in allen Studienarmen etwa gleich oft vor, Bluthochdruck vom Grad 3 oder höher trat häufiger in den Bevacizumab-Armen auf. Die Rate an kongestiver Herzinsuffizienz nach 15 Monaten betrug 1% in der Plazebo-Gruppe und 1,9% bzw. 3% in den Armen B und C. Zu Therapieabbrüchen kam es relativ häufig, nur weniger als die Hälfte der Patientinnen, die in die beiden Arme B und C randomisiert worden waren, blieben für das geplante Therapiejahr unter der Therapie.

Literatur

1. Miller K, et al. Bevacizumab (Bv) in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer: Final results from Eastern Cooperative Oncology Group E5103. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstr 500.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Idelalisib** (Zydelig, Gilead) bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Notizen Nr. 09/2014)
- **¹⁸F-Flutemetamol** (Vizamyl, GE-Healthcare) zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit (siehe Notizen Nr. 09/2014)

Zulassungsempfehlung für Acclidinium/Formoterolfumaratdihydrat (Brimica Genuair, Duaklir Genuair, Almirall): Das Pulver zur Inhalation soll als Langzeittherapie zur Verbesserung der Symptomatik bei erwachsenen Patienten mit COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) eingesetzt werden. Es enthält den langwirksamen Muscarin-Rezeptorantagonisten Acclidinium und das langwirksame Beta₂-Sympathomimetikum Formoterol.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Naloxegol (Moventig, AstraZeneca): Naloxegol ist eine pegylierte Form des Opioidantagonisten Naloxon. Es soll für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation zugelassen werden, die nicht ausreichend auf Laxanzien ansprechen. Die Pegylierung verzögert den Abbau und verhindert, dass Naloxon die Blut-Hirnschranke durchdringen kann. Deshalb antagonisiert Naloxegol die zentrale analgetische Wirkung der Opiode nicht.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Ramucirumab (Cyramza, Eli Lilly): Der Angiogenesehemmer soll als Orphan-drug für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zugelassen werden, nachdem die Erkrankung während oder nach Behandlung mit einer Fluorpyrimidin- oder Platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist. Ramucirumab bindet an den VEGF-Rezeptor-2 und blockiert VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D. Ramucirumab soll in Kombination mit Paclitaxel angewendet werden; wenn dieses nicht vertragen wird, kann auch eine Monotherapie mit Ramucirumab durchgeführt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Balugrastim (Egranli, Teva): Der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) soll zur Reduktion der Dauer einer Neutropenie sowie zur Vermeidung febriler Neutropenien im Rahmen einer zytotoxischen Chemotherapie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni, Gilead): Das Virustatikum soll zur Therapie einer chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Es enthält zwei Wirkstoffe, die jeweils ein Protein hemmen, das direkt an der Replikation des HCV beteiligt ist: Sofosbuvir hemmt NS5B und Ledipasvir NS5A. Mit diesen neuen Substanzen ist eine Heilung der chronischen Hepatitis C ohne Interferon-Therapie möglich.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Ketoconazol (Ketoconazol HRA, Laboratoire HRA): Das als Antimykotikum bekannte Mittel Ketoconazol soll bei Patienten mit Cushing-Syndrom beschleunigt zugelassen werden. Ketoconazol ist ein potenter Hemmstoff der Cortisol-Biosynthese und senkt somit die bei Cushing-Syndrom erhöhten Cortisol-Spiegel. Möglicherweise hemmt es auch corticotrope Tumorzellen, die potenziell ursächlich für das Cushing-Syndrom sind. Es wurde in dieser Indikation bereits häufig off Label eingesetzt. Orale Zubereitungen mit Ketoconazol, die als Antimykotikum eingesetzt wurden, wurden allerdings im Juli 2013 aufgrund von Hepatotoxizität vom Markt genommen.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Tilmanocept (Lymphoseek, Navidea Biopharmaceuticals): Das radioaktive Diagnostikum wurde zur Erkennung von Wächterlymphknoten im Rahmen einer operativen Tumorentfernung bei Patienten mit Mammakarzinom, Melanom oder Karzinom in der Mundhöhle zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Darunavir/Cobicistat (Rezolsta, Janssen-Cilag): Der Proteasehemmer Darunavir in fixer

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Kombination mit dem pharmakokinetischen Enhancer Cobicistat soll eingesetzt werden zur antiretroviralen Therapie nicht vorbehandelter Patienten mit HIV-Infektion oder vorbehandelter Patienten, die aber keine Mutation aufweisen, die mit einer Resistenz gegen Darunavir assoziiert ist.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Dulaglutid (Trulicity, Eli Lilly): Der Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonist zur einmal wöchentlichen subkutanen Injektion soll bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden. Dulaglutid kann in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin eingesetzt werden. Wenn Metformin kontraindiziert ist, kann auch eine Monotherapie mit Dulaglutid durchgeführt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungsempfehlung für Nintedanib (Vargatef, Boehringer Ingelheim): Der Tyrosinkinasehemmer soll in Kombination mit Docetaxel als Second-Line-Therapie bei lokal fortgeschrittenem,

lokal rezidiertem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Adenokarzinom der Lunge eingesetzt werden. Die antineoplastische Wirkung des Tyrosinkinasehemmers beruht unter anderem auf einer Hemmung von VEGFR (vascular endothelial growth factor receptors), PDGFR α und β (platelet-derived growth factor receptors) sowie FGFR 1–3 (fibroblast growth factor receptors).

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungserweiterung für Darunavir (Prezista, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der Proteasehemmer war bisher in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zugelassen zur Therapie der HIV-Infektion bei Kindern ab drei Jahren, wobei zukünftig auch therapie-naive Kinder behandelt werden dürfen. Erwachsene Patienten dürfen zukünftig auch in Kombination mit Cobicistat behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Zulassungserweiterung für Pasireotid (Signifor, Novartis) *empfohlen*: Zukünftig soll das Somatostatin-Analogen bei erwachsenen Patienten mit Akromegalie, die für eine Operation nicht in Frage kommen und mit anderen Somatostatin-Analoga nicht ausreichend behandelt werden können, angewendet werden. Bisher war Pasireotid bei Morbus Cushing zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Keine Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche) *empfohlen*: Der bei verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzte Angiogenesehemmer war potenziell zur Behandlung eines neu diagnostizierten Glioblastoms in Kombination mit einer Radiotherapie und Temozolomid vorgesehen. Das CHMP kam bereits im Mai 2014 zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit in den bisher durchgeführten Studien nicht überzeugend war, weil keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wurde und die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als klinisch nicht relevant eingestuft wurde. Diese Einschätzung wurde nun bestätigt.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Keine Zulassungserweiterung für Vinflunin ditartrat (Javlor, Pierre Fabre) *empfohlen*: Das Vincaalkaloid wird bis-

her bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer Platinhaltigen Chemotherapie eingesetzt. Vorgesehen war eine Zulassungserweiterung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bereits eine Taxan- oder Anthracyclin-haltige Therapie erhalten hatten. Dabei sollte Vinflunin in Kombination mit Capecitabin eingesetzt werden. Bei einem Vergleich mit einer Capecitabin-Monotherapie war zwar das progressionsfreie Überleben verlängert, allerdings wurde dies als geringfügig eingestuft und das Gesamtüberleben konnte nicht verlängert werden. Risiken und Nebenwirkungen nahmen dagegen zu. Somit wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ eingestuft.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Maßnahmen zur Risikominimierung bei Agomelatin (Valdoxan/Thymanax, Servier) *empfohlen*: Bei Therapie mit dem Antidepressivum Agomelatin soll die Leberfunktion vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung untersucht werden. Dies wird in der Produktinformation beschrieben. Zusätzlich soll allen Patienten eine kleine Broschüre dazu ausgehändigt werden, damit diese sich des Risikos bewusst sind.

Das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) hatte zudem festgestellt, dass für Patienten über 75 Jahre keine Wirksamkeitsbelege vorliegen und diese Altersgruppe ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen hat. Da es in der Produktinformation aber bereits heißt, Patienten über 75 Jahre sollen nicht behandelt werden, folgte das CHMP hier nicht der Empfehlung des PRAC eine Kontraindikation für Patienten über 75 Jahre zu fordern, sondern empfiehlt, es bei der bisherigen Formulierung zu belassen.

Mitteilung der EMA vom 12.9.2014, Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Herstellungsfirma von MACI geschlossen (matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes, Aastrom Biosciences): MACI ist ein Implantat, das zur Reparatur von Knorpeldefekten an den Enden der Knochen im Kniegelenk angewendet wird. Es besteht aus

den eigenen Knorpelzellen des Patienten, die sich auf 14,5 cm² großen Kollagenmembranen befinden, welche vom Chirurgen verwendet werden, um die Stellen, an denen der Knorpel geschädigt ist, aufzufüllen. Die Herstellerfirma mit Sitz in Dänemark wurde aus kommerziellen Gründen geschlossen und somit auch die Zulassung zurückgenommen. MACI ist daher nicht mehr verfügbar.

Mitteilung der EMA vom 27.9.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Dulaglutid (Trulicity, Lilly): Der GLP-1-Rezeptoragonist zur einmal wöchentlichen subkutanen Injektion soll bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angewendet werden. Nicht behandelt werden sollen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, Patienten mit diabetischer Ketoazidose oder mit gastrointestinalen Problemen. Außerdem soll es nicht als Erstlinientherapie bei Patienten, die mit Diät und Bewegung nicht ausreichend behandelt werden können, eingesetzt werden.

Die Produktinformation enthält einen Warnhinweis, weil bei Nagern unter Dulaglutid Schilddrüsentumoren aufgetreten waren. Es ist jedoch unklar, ob auch beim Menschen Tumoren induziert werden können. Dulaglutid sollte jedoch nicht bei Patienten mit einer familiären Belastung durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sowie bei Patienten mit multiplem endokrinem Neoplasie-Syndrom Typ 2 eingesetzt werden. Die Substanz wurde mit einer Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 18.9.2014

Zulassung für Naloxegol (Movantik, AstraZeneca): Der pegylierte Opioidantagonist Naloxon soll bei Patienten, die aufgrund chronischer nichtkrebbedingter Schmerzen Opiode erhalten, und an Opioid-induzierter Obstipation leiden, eingesetzt werden. Die Pegylierung von Naloxon verzögert einerseits den Abbau und verhindert auf der anderen Seite dass Naloxon die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und dort die Wirkung der Opiode antagonisiert.

Mitteilung der FDA vom 16.9.2014

Zulassung für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD Sharp & Dohme): Der PD1-Blocker Pembrolizumab wurde beschleunigt als Breakthrough-Therapie für die Behandlung von Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Melanom und Progression nach Behandlung mit Ipilimumab oder einem BRAF-Hemmer zugelassen.

Der humanisierte Antikörper ist das erste zugelassene Arzneimittel, dessen Zielstruktur PD-1 (Programmed Death receptor) ist. Eine Blockade von PD-1 bewirkt, dass das körpereigene Abwehrsystem gegen Tumoren wieder funktionsfähig wird.

Mitteilung der FDA vom 4.9.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Informationsbrief zu Basiliximab (Simulect, Novartis) zur Warnung vor Off-Label-Einsatz in der Herztransplantation: Basiliximab ist indiziert zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo-Nierentrans-

plantation bei Erwachsenen und Kindern in Kombination mit einer auf Ciclosporin und Glucocorticoiden basierenden Immunsuppression bei Patienten mit weniger als 80% lymphozytotoxischen Antikörpern. In anderen Transplant-Indikationen, wie der Herztransplantation, wurden keine randomisierten Studien mit ausreichender statistischer Power durchgeführt. Die verfügbaren Studien in der Indikation Herztransplantation zeigten keine ausreichende Wirksamkeit, jedoch eine erhöhte Inzidenz schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu anderen Induktions-therapien.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 23–2014 vom 8.9.2014

Rote-Hand-Briefe zu Denosumab (Prolia und Xgeva, Amgen) wegen Maßnahmen zur Risikoreduktion von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien: Bei Patienten, die Prolia erhalten sollen und Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen aufweisen, sowie bei allen Patienten, die Xgeva erhalten sollen,

wird eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung vor Therapiebeginn empfohlen. Während der Behandlung soll der Patient eine gute Mundhygiene einhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen lassen und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

Hypokalzämie ist ein bekanntes Risiko bei Behandlung mit Denosumab, das sich mit steigendem Grad einer Nierenfunktionsstörung erhöht. Vor Beginn der Therapie muss eine bestehende Hypokalzämie korrigiert werden. Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig; außer bei bestehender Hyperkalzämie ist bei Therapie mit Xgeva eine Ergänzung mit Calcium und Vitamin D erforderlich. Der Calciumspiegel ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten sollen Symptome berichten, die auf eine Hypokalzämie hinweisen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 22–2014 vom 3.9.2014

Bettina Christine Martini, Legau

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma The Medicines Company (Deutschland) GmbH, 80335 München. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
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. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 33 vom 1. 10. 2014

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

chte 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 abweichend. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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