

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert

E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis



Neue Antiinfektiva zur Therapie der Pneumonie

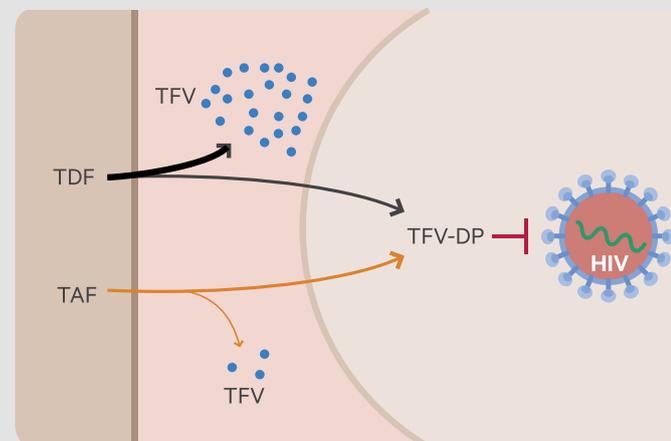
Antiretrovirale Therapie mit Eintabletten-Präparaten

Plaque-Psoriasis bei Kindern

GOLD-Empfehlungen 2017

ESC-Berichterstattung

Notizen



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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorials

- 411 Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Hämophilie A
Neue Therapiestrategien bei einer alten Erkrankung
- 412 Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Neumann, St. Gallen, Schweiz
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
Eine typische ANCA-assoziierte Vaskulitis?

Übersichten

- 413 Claus Kroegel, Martin Foerster, Jena, Benjamin Seeliger, Hannover, Hortense Slevogt, Jena, Ulrich Costabel, Essen, und Thomas Neumann, St. Gallen
Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)
Pathogenetische und klinische Grundlagen, Diagnostik und Behandlungszugänge
- 427 **Zertifizierte Fortbildung** 
- 429 Caroline Isner, Stephan Achterberg, Norbert Suttrop und Martin Witzernath, Berlin
Neue Antiinfektiva zur Therapie der Pneumonie
- 438 Ralf Stahlmann und Hartmut Lode, Berlin
Antiretrovirale Therapie mit Eintabletten-Präparaten

Klinische Studie

- 451 **Schwere Plaque-Psoriasis**
Auch Kinder erfolgreich therapieren

Rezension

- 453 **Cannabis**
Verordnungshilfe für Ärzte

Referiert & Kommentiert

- 454 **Aus Forschung und Entwicklung**
- 457 **Therapiehinweise**
- 464 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Notizen

- 471 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden
- 474 **Pressekonferenzen**
- 476 Impressum

Hämophilie A

Neue Therapiestrategien bei einer alten Erkrankung

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg



Schon im Talmud, dem bedeutendsten Schriftwerk des Judentums aus dem 2. Jahrhundert, findet die Hämophilie bereits Erwähnung, wenn auch nur indirekt. Denn darin heißt es: Wenn eine Mutter den ersten und den zweiten Sohn im Rahmen der rituellen Beschneidung verliert, so entfällt die Pflicht zur Beschneidung bei weiteren

Söhnen, unabhängig davon, ob es sich um denselben Vater handelt oder nicht. Damit wird auch bereits der X-chromosomal-rezessive Erbgang skizziert: Allein die Mutter überträgt die Erkrankung nur an männliche Nachkommen, der Vater ist nicht beteiligt. In der Vergangenheit litten überdurchschnittlich viele Mitglieder des europäischen Hochadels an Hämophilie, weshalb die Erkrankung auch den Namen „Krankheit der Könige“ erhielt. Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts gelang die ursächliche Erklärung dahingehend, dass es sich um eine genetische Störung handelt, die zu einem Mangel an funktionstüchtigem Gerinnungsfaktor VIII führt. In den 50er-Jahren begann die Substitutionsbehandlung zunächst mit Vollblut, später mit Plasma und zuletzt mit gentechnologisch hergestellten Faktor-VIII-Präparaten. Zugleich wechselte die Behandlungsstrategie von der Anlass-bezogenen, bedarfsadaptierten Gabe zur prophylaktischen Dauertherapie.

Doch die Substitutionstherapie ist mit einer Reihe von Problemen assoziiert. So muss das Präparat mindestens zweimal wöchentlich intravenös appliziert werden. Außerdem bilden etwa 25 bis 30% der Patienten Inhibitoren. Sie schwächen die Wirksamkeit der Substitution ab oder heben sie sogar vollständig auf, sodass nur noch die Möglichkeit der Bypass-Medikation besteht. Um diese Probleme zu umgehen, wurden in den letzten Jahren neue Therapiestrategien entwickelt, die in absehbarer Zeit einen Paradigmenwechsel bei der Therapie der Hämophilie einleiten dürften, so das Fazit der Jahrestagung der International Society on Thrombosis and Haemostasis (8.–13. Juli 2017 in Berlin). Dazu gehören der Antikörper Emicizumab, das RNAi-therapeutische Targeting-Antithrombin Fitusiran und die Genthherapie.

Bispezifischer Antikörper Emicizumab

Der bispezifische Antikörper *Emicizumab* ahmt die Funktion von Faktor VIII nach, indem er mit einer der beiden

Antikörper-Bindungsstellen an Faktor IXa und im zweiten Schritt mit der anderen Bindungsstelle an Faktor X bindet. Dadurch werden wie durch den aktivierten Faktor VIII Faktor IXa und X miteinander verbunden und somit Faktor X aktiviert. Der aktivierte Faktor X setzt dann wie bei der normalen Blutgerinnung das Schlüsselenzym Thrombin frei. Der Antikörper wirkt unabhängig davon, ob Inhibitoren gegen Faktor VIII gebildet wurden. Die Halbwertszeit liegt bei 28 Tagen, sodass das Präparat nur einmal wöchentlich injiziert werden muss. Vorteilhaft ist auch, dass das Präparat subkutan appliziert werden kann. Die HAVEN-1-Studie wird in dieser Ausgabe auf Seite 469 näher vorgestellt.

RNAi-Therapeutic-Targeting-Antithrombin Fitusiran

Bei *Fitusiran* handelt es sich um ein kurzes RNA-Stück (RNAi), das mit der mRNA für die Translation in das Protein Antithrombin interferiert. Dadurch wird diese mRNA in mehrere Bruchstücke gespalten, was zu einer Verhinderung der Translation und somit zu einer zielgerichteten Abschaltung des Antithrombin-Gens führt. In einer entsprechenden Phase-II-Studie bei Patienten mit einer Hämophilie A oder B kam es zu einer Abnahme des Antithrombins um etwa 80%, wodurch die Blutungsrate drastisch auf 1 pro Jahr bei Patienten mit Inhibitoren und auf 0 bei Patienten ohne Inhibitoren gesenkt werden konnte. Das Präparat muss nur einmal monatlich subkutan appliziert werden.

Genthherapie

Erfolgversprechend sind auch die ersten Ergebnisse der Genthherapie mit einem viralen Vektor (*AAV5-FVIII-Gen-Transfer*). Einbezogen in diese Studie wurden 15 Patienten mit einer schweren Hämophilie A. Durch den Gentransfer konnten nach 20 Wochen FVIII-Spiegel zwischen 19 und 164 I. E./dl erzielt werden und die jährliche mediane Blutungsrate sank von 17 bei prophylaktischer FVIII-Gabe auf 0. Entsprechend reduzierte sich die Zahl der notwendigen FVIII-Infusionen von 139 auf 0.

Sicherlich sind diese innovativen Strategien noch weit entfernt von einer routinemäßigen klinischen Anwendung. Doch vieles spricht dafür, dass die Zukunft der Hämophilie-Therapie bereits begonnen hat.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Eine typische ANCA-assoziierte Vaskulitis?

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Neumann, St. Gallen, Schweiz



Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist in der Erstbeschreibung durch Jacob Churg und Lotte Strauss als nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße mit allergischer und granulomatöser Ausprägung dargestellt [1]. Nach der Entdeckung der anti-neutrophilen

zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) wurde die EGPA gemeinsam mit der systemischen Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden zugeordnet. Die 2012 revidierte Chapel-Hill-Nomenklatur ändert diese Zuordnung nicht, weist aber darauf hin, dass ANCA-positive Patienten häufiger eine Glomerulonephritis entwickeln [2]. In experimentellen Arbeiten konnte durch Transfer von MPO-ANCA eine Vaskulitis ausgelöst werden, womit die pathogenetische Bedeutung der ANCA bewiesen schien [3]. Während ANCA bei einer GPA oder MPA meist nachweisbar sind, trifft dies bei der EGPA in weniger als 50 % der Fälle zu. Können wir die EGPA also im Jahr 2017 wirklich noch als eine ANCA-assoziierte Vaskulitis betrachten? Ist die Vielfalt des klinischen Bildes durch die unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zu erklären, in denen wir die Patienten beurteilen, oder schließen unsere bisherigen Klassifikationskriterien möglicherweise verschiedene Erkrankungen ein? In der Übersichtsarbeit von Kroegel et al. in diesem Heft werden die unterschiedlichen Argumente ausführlich diskutiert. Aktuelle Daten der ersten genomweiten Assoziationsstudie zeigen, dass die EGPA in mindestens zwei unterschiedliche Phänotypen unterteilt werden kann; die ANCA-positive Form mit Vaskulitis entsprechend einer klassischen Autoimmunerkrankung und die ANCA-negative Form mit dominierender Eosinophilie und gestörter Barrierefunktion [4]. Die EGPA besteht somit aus unterschiedlichen, sich teilweise überlappenden Syndromen. Kriterien für die Diagnostik dieser Erkrankung und Therapieempfehlungen werden diese heterogene Ausprägung der Erkrankung zukünftig berücksichtigen.

Die frühe und sichere Diagnose einer EGPA kann aufgrund uncharakteristischer Symptome eine Herausforderung darstellen. Das bereits bestehende Asthma bronchiale verschlechtert sich: es spricht auf die inhalativen Therapien

nicht mehr ausreichend an, weshalb meist eine systemische Glucocorticoid-Therapie erfolgt. Diese therapeutische Entscheidung verschleiert allerdings zumindest vorübergehend die charakteristische Blut- und Gewebeeosinophilie als diagnostischen Wegweiser.

Die Patienten profitieren von einem interdisziplinären Team untereinander im Austausch stehender erfahrener Fachspezialisten in spezialisierten Zentren, worauf auch die Leitlinien hinweisen [5, 6].

Die therapeutischen Empfehlungen orientieren sich bisher an denen der anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden, wobei der Evidenzgrad für die EGPA deutlich niedriger ist als für die MPA und GPA [6]. Die pathogenetischen Besonderheiten der EGPA stellen aber auch eine Chance für spezifische Therapiekonzepte dar. Durch die Blockade der IL-5-getriggerten Eosinophilenaktivierung kann die Krankheitsaktivität erfolgreich unterdrückt werden [7]. Ein weiteres Beispiel für einen spezifischen Eingriff in das Immunsystem ist die Behandlung mit Interferon-alfa, wodurch sich die Immunantwort in Richtung eines Th1-Musters verschiebt. Neben einer Reduktion der Krankheitsaktivität kann dadurch die Glucocorticoid-Therapie reduziert bzw. bei einigen Patienten sogar beendet werden [8].

Obwohl sich die Remissionsinduktionstherapie an den schweren, Organ-bedrohenden Krankheitsmanifestationen orientiert, stellen die langfristig schwierig kontrollierbaren und die Lebensqualität beeinträchtigenden respiratorischen Symptome einschließlich des Asthmas eine nicht minder große Herausforderung dar [9]. Die langfristige Glucocorticoid-Therapie führt zu einer Akkumulation Therapie-bedingter Schäden wie Osteoporose, Glaukom oder infektiösen Komplikationen (Herpes zoster, Pneumocystis carinii). Deren Vermeidung wird auch in zukünftigen Therapiekonzepten ein wichtiger Outcomeparameter sein.

Literatur

1. Churg J, Strauss L. Am J Pathol 1951;27:277–301.
2. Jennette JC, et al. Arthritis Rheum 2013;65:1–11.
3. Xiao H, et al. J Clin Invest 2002;110:955–63.
4. Smith K. Rheumatology 2017;(Suppl. 3).
5. Groh M, et al. Eur J Intern Med 2015;26:545–53.
6. Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1583–94.
7. Wechsler ME, et al. N Engl J Med 2017;376:1921–32.
8. Seeliger B, et al. J Rheumatol 2017;44:806–14.
9. Samson M, et al. J Autoimmun 2013;43:60–9.



Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

Pathogenetische und klinische Grundlagen, Diagnostik und Behandlungszugänge

Claus Kroegel, Martin Foerster, Jena, Benjamin Seeliger, Hannover, Hortense Slevogt, Jena, Ulrich Costabel, Essen, und Thomas Neumann, St. Gallen

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; früher Churg-Strauss-Syndrom) ist eine allergische granulomatöse Angiitis überwiegend der kleinen Gefäße, die mit extravasculären Granulomen und einer systemischen Hypereosinophilie einhergeht. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Die Pathogenese beruht auf Eosinophilen-assoziiierter Toxizität und ANCA(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Immunprozessen. Klinisch manifestiert sich die EGPA oft über Jahre in Form einer chronischen Rhinosinuitis und einem progressiv fortschreitenden, Glucocorticoid-abhängigen Asthma. Im weiteren Verlauf können eine kutane Vaskulitis, eine Mononeuritis multiplex, eine Myokarditis und/oder eine Glomerulonephritis hinzutreten. Eine periphere Eosinophilie tritt bei fast allen Fällen auf. pANCA sind bei einem Teil der Erkrankungen nachweisbar.

Die Diagnose beruht nach den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) auf dem Nachweis folgender Befunde: (1) Eosinophilie (> 10 %), (2) extravasculäre eosinophile Gewebeeinfiltration, (3) paranasale Rhinosinopathie, (4) schwergradiges Asthma, (5) migrierende pulmonale Infiltrate und (6) Mono- oder Polyneuropathie. Die Anwendung dieser Kriterien setzt das Vorliegen einer Vaskulitis nach histologischen oder klinischen Befunden voraus. Allerdings lässt sich dieser in der klinischen Praxis oft nur schwer führen, was die Diagnose der Erkrankung lange behindern kann.

Differenzialdiagnostisch kommen in erster Linie andere Vaskulitiden und Eosinophilen-assoziierte Erkrankungen sowie ein schwergradiges unkontrolliertes Asthma bronchiale allein oder ein Immundefekt infrage.

Die Therapie beruht auf der (1) immunsuppressiven Standardtherapie (z. B. Glucocorticoid/ Methotrexat oder anderen Immunsuppressiva), (2) einer Immunmodulation mittels Biologika und (3) einer Organ-bezogenen symptomatischen Therapie (z. B. bei Asthma inhalative Glucocorticoide, Beta-2-Mimetika, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, Theophyllin). Bei schwergradigen oder therapieresistenten Formen ist alternativ eine Behandlung mit Interferon, Mepolizumab oder Rituximab zu erwägen.

Arzneimitteltherapie 2017;35:413–26.

Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel, Dr. Martin Foerster, Abt. Pneumologie & Allergologie/Immunologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07740 Jena, E-Mail: Claus.Kroegel@med.uni-jena.de

Dr. Benjamin Seeliger, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

Prof. Dr. Hortense Slevogt, AG Host Septomics,

Universitätsklinikum Jena, Albert-Einstein-Straße 10, 07745 Jena

Prof. Dr. Ulrich Costabel, Ruhrländische Klinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH, Universitätsklinik, Tüschener Weg 40, 45239 Essen

Priv.-Doz. Dr. Thomas Neumann, Department Innere Medizin, Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen, Rorschacher Straße 95, 9007 St. Gallen, Schweiz

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) wurde ursprünglich als Churg-Strauss-Syndrom (CSS) bezeichnet. Der Name ging auf Jacob Churg und Lotte Strauss zurück. Sie berichteten im Jahr 1951 erstmals über die Erkrankung als eine disseminierte nekrotisierende Vaskulitis mit extravaskulären Granulomen, die bei Patienten mit Asthma und Gewebeeosinophilie beschrieben wurde [5]. Um die Erkrankung mit den übrigen ANCA(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden (AAVs) der kleinen Gefäße, wie der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, M. Wegener) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) semantisch zuzuordnen, wird sie seit 2012 als „eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis“ (EGPA) bezeichnet [35].

Die EGPA lässt sich aufgrund der klinischen Präsentation sowie der Histopathologie einerseits den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden und andererseits den hyper-eosinophilen Syndromen zuordnen [34, 70]. Diese Situation unterscheidet die EGPA von anderen Erkrankungen und verleiht der Krankheit eine Sonderstellung innerhalb der üblichen Klassifikationsschemata. Die vorliegende Übersicht zielt darauf ab, neue Aspekte zur Klinik, Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie zusammenzufassen.

Epidemiologie

Die Erkrankung betrifft Personen im Alter zwischen 7 und 74 Jahren (mittleres Manifestationsalter 38–54 Jahre), die oft bereits über einen längeren Zeitraum unter einer Rhinosinusitis allergica und/oder einem allergischen Asthma leiden und nicht selten bereits desensibilisiert wurden [44]. Es besteht keine Prädominanz von Geschlecht oder ethnischer Herkunft [60].

Die jährliche Inzidenz der EGPA wird auf 0,5 bis 4,2 Fälle pro 100 000 Personen geschätzt. Die Prävalenz beträgt 11 bis 14 Fälle pro einer Million Einwohner [75]. Sie ist somit seltener als die GPA und MPA. Jedoch liegt die Häufigkeit der EGPA vermutlich höher, da ein nicht zu unterschät-

zender Teil der Patienten als schwergradig-persistierendes Asthma fehldiagnostiziert wird und die zur Kontrolle der Symptome notwendige orale Glucocorticoid-Therapie die Manifestation der Vaskulitis unterdrückt.

Konsensusdefinition

Die Konsensus-Konferenz zur Nomenklatur der Vaskulitiden aus dem Jahr 1994 [33] definiert die EGPA als eine Eosinophilen-reiche, granulomatöse Entzündung mit Beteiligung des Respirationstrakts und einer nekrotisierenden Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße, die mit einem Asthma und einer Eosinophilie assoziiert sind. Die überarbeitete Nomenklatur der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) aus dem Jahr 2012 betrachtet die EGPA zusätzlich als eine ANCA-assoziierte Vaskulitis und hebt damit den Nachweis des Autoimmunparameters als ein essenzielles Kriterium der Erkrankung hervor [35]. Allerdings lassen sich ANCA nur in einem kleineren Teil der Fälle (30–40 %) nachweisen, sodass dieses diagnostische Kriterium oft nicht hilfreich ist.

Klinische Definition

Die EGPA ist eine primäre systemische nekrotisierende Vaskulitis. Da diese aus den oben genannten Gründen im klinischen Alltag schwer zu diagnostizieren ist, kann eine klinische Definition hilfreich sein. Zu den Kriterien gehören folgende Befunde:

- Allergische Diathese (oft deutliche IgE-Erhöhung > 1000 kU/l, seltener auch niedriger oder normal),
- Chronische Sinusitis
- Perenniales (Glucocorticoid-abhängiges) Asthma bronchiale
- Signifikante Bluteosinophilie
- Eosinophilie im bronchoalveolären Kompartiment (> 10 % der BAL-Leukozyten)
- Organfunktionsstörung (Niere, Herz, Lunge, Nervensystem)
- Gewebe-Eosinophilie in verschiedenen Organen
- Nachweis von pANCA (in einem Teil der Fälle)

Subtypen der EGPA

Der inkonsistente Nachweis von ANCA bildet die Grundlage für eine Differenzierung zweier Subtypen der Erkrankung (Tab. 1).

Je nach Subtyp dominiert die Nierenbeteiligung oder die Lungenmanifestation.

Der erste Subtyp mit Nachweis des pANCA geht häufiger mit einer Nierenbeteiligung einher und seltener mit einer



Zusatzmaterial

Weitere Informationen zu Krankheitsverlauf, Pathologie, Pathogenese, Organbeteiligung, diagnostischen Problemen und Differenzialdiagnostik finden Sie online in der Langfassung des Artikels unter www.arzneimitteltherapie.de.



Tab. 1. Charakteristika der beiden Subtypen der EGPA [mod. nach 44]

	ANCA-positive EGPA (Typ 1)	ANCA-negative EGPA (Typ 2)
Dominierende Organmanifestationen	Nekrotisierende Glomerulonephritis Palpable Purpura Mononeuritis multiplex Alveoläre Hämorrhagie	Asthma Chronische polypoide Rhinosinusitis Allergische Diathese Eosinophile Myokarditis und eosinophile Perikarditis Symmetrische periphere Polyneuropathie Pleuritis Migrierende Lungeninfiltration
Histopathologie	Vaskulitis vorzugsweise der kleinen Gefäße	Diffuse Gewebeeinfiltration durch Eosinophile, gelegentlich mit Zeichen einer Vaskulitis
Pathogenese	Dominierende ANCA-assoziierte Immunprozesse	Dominierende Eosinophilen-assoziierte Organtoxizität
Genetischer Hintergrund (Genotypen)	HLA-DRB1*04 Genotyp HLA-DRB1*07 Genotyp	IL-10.2 (IL-10-3575/-1082/-592TAC Haplotyp)
Differenzialdiagnosen	Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) Mikroskopische Polyangiitis Kollagenosen	Schwergradig-persistierendes Asthma bronchiale Nahezu alle Varianten des HES Antikörpermangelsyndrom

Überlappungen kommen vor. EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; HES: hypereosinophiles Syndrom

Lungenmanifestation. Bei pANCA-negativen Formen (Typ 2) steht dagegen die Manifestation der oberen und unteren Atemwege im Vordergrund. Die Niere ist seltener betroffen, während es häufiger zu einer eosinophilen Myokarditis kommt. Diese Unterschiede werden auf verschiedene Pathomechanismen entweder in Form einer primären Vas-

kulitis oder eines primär Eosinophilen-vermittelten Prozesses ohne Vaskulitis zurückgeführt [64, 71]. Ob sich diese Pathomechanismen gegenseitig ausschließen oder ob diese in unterschiedlicher Intensität bzw. Kombination nebeneinander vorkommen, ist unklar. Zwischen ANCA-positiver und ANCA-negativer EGPA finden sich überlappende klinische Eigenschaften. So gehen sowohl ANCA-positiv als auch ANCA-negativ Formen mit einer signifikanten Eosinophilie einher und sprechen auf eine Anti-B-Zelltherapie mit Rituximab an [1, 58]. Zudem lässt sich auch bei ANCA-negativer Erkrankung eine Vaskulitis nachweisen [23], was die Bedeutung der Subklassifikation relativiert.

Klinische Präsentation

Die EGPA ist eine Multiorganerkrankung, die sich grundsätzlich an allen Organen manifestieren kann (Abb. 2), auch wenn das Muster des Organbefalls individuell variiert. Nach der klinischen Manifestation des Churg-Strauss-Syndroms (CSS) lässt sich eine klassische von einer atypischen bzw. Medikamenten-assoziierten Form (Forme fruste) unterscheiden.

■ **Klassische Präsentation.** Der natürliche Verlauf der EGPA ist variabel mit Erkrankungsverläufen zwischen 3 und 30 Jahren. Diese ursprünglich von Jacob Churg und Lotte Strauss beschriebene Verlaufsform bezieht sich in aller Regel auf jüngere Personen, die bereits über einen längeren Zeitraum unter einer Rhinitis allergica und/oder einem allergischen Asthma gelitten haben (Prodromalstadium). Die Erkrankung beginnt meist mit einer Verschlechterung einer primär bestehenden Rhi-

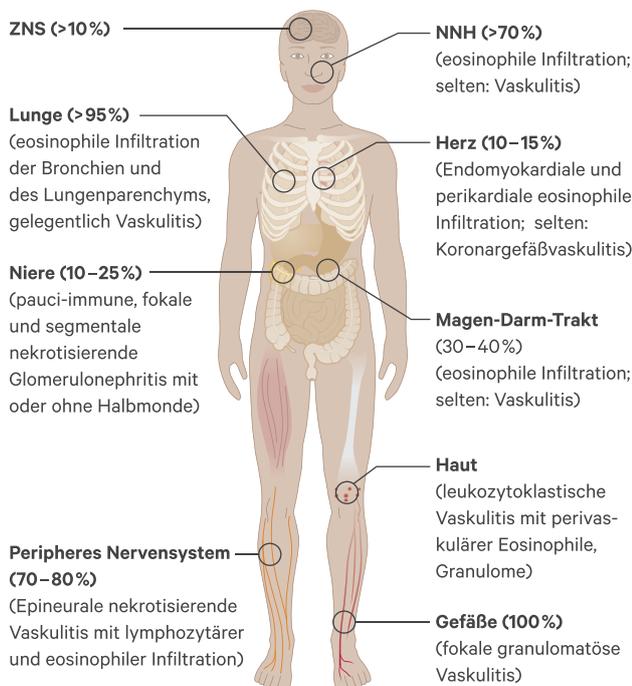


Abb. 2. Organbeteiligung (prozentuale Häufigkeit der klinischen Manifestation) und zugrunde liegende Histopathologie bei EGPA NNH: Nasennebenhöhlen

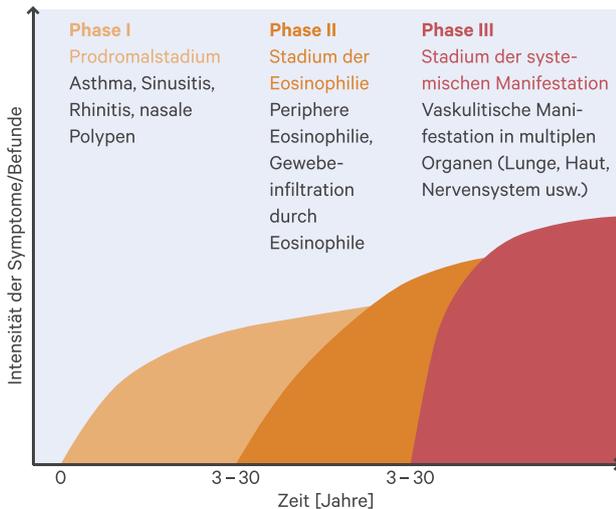


Abb. 1. Natürlicher Verlauf der klassischen Form der EGPA (Churg-Strauss). Die Dauer der einzelnen Phasen kann individuell erheblich variieren [41]

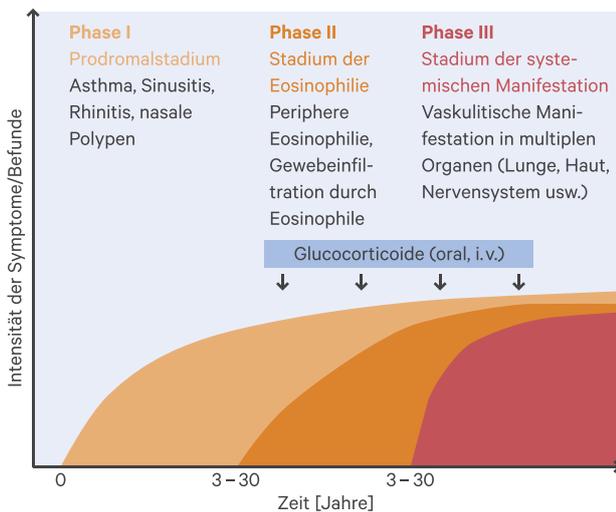


Abb. 3. Atypischer Verlauf der klassischen Form der EGPA (Churg-Strauss). Diese atypische Präsentation der Erkrankung (Forme fruste) ist häufig und wird durch eine intermittierende oder kontinuierliche Immunsuppression verursacht (hier mit oralen Glucocorticoiden). Charakteristischerweise wird eine allmähliche Intensivierung der Immunsuppression („Crescendotherapie“) erforderlich [41]

nititis oder eines Asthma bronchiale in Verbindung mit einer zunehmenden peripheren Eosinophilie (*Stadium der Blut- und Gewebeeosinophilie*). Hinzu gesellen sich schubweise vaskulitische Manifestationen in Form von Urtikaria, Purpura, Neuritis oder pulmonalen Infiltraten und lenken damit die diagnostischen Überlegungen auf eine Systemerkrankung (*Stadium der Generalisation*). Der klinische Verlauf der EGPA ist zumeist subakut und rezidivierend. Selten kann es aber auch zu einem akuten progressiven Verlauf kommen, der mit einer

höheren Mortalität meist auf dem Boden einer primären Herzbeteiligung einhergeht. Umgekehrt kann die Erkrankung lange Zeit ohne klinische Manifestation bleiben und sich beispielsweise eine Nierenbeteiligung ausschließlich durch eine Proteinurie äußern (Abb. 1).

- **Atypische Präsentation.** In wenigen Fällen der EGPA stehen Asthma und Rhinitis nicht im Vordergrund. Stattdessen entwickelt sich primär eine kardiale Manifestation, die sich klinisch durch eine Herzinsuffizienz (Perikarderguss, dilatative Kardiomyopathie) und ohne Beteiligung der Atemwege äußert. Seltener steht eine Nierenbeteiligung initial im Vordergrund, die über lange Zeit ohne Symptome bleibt und nur durch eine Proteinurie bzw. pathologisches Urinsediment in Erscheinung tritt.

- **„Forme fruste“.** (Abb. 3) Die heute häufigste Manifestationsform wurde 1995 von Jacobs Sohn, Andrew Churg, und Mitarbeitern erstmals beschrieben und bezeichnet eine protrahierte Entwicklung der Erkrankung [6]. Die vier von ihnen dargestellten Krankheitsverläufe entwickelten sich allesamt nach Reduktion der Glucocorticoid-Dosis durch fehlende Compliance, interkurrierende Infektion oder Glucocorticoid-induzierte Nebenwirkungen. Eine ähnliche Manifestationsform wurde 1999 von Wechsler et al. [78] für acht Patienten beschrieben, bei denen die EGPA in Verbindung mit einer Reduktion der Glucocorticoid-Dosis oder durch eine verzögerte Glucocorticoid-Therapie auftrat, die wiederum durch eine Behandlung mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten (LT-Ra) möglich wurde [42]. Darüber hinaus finden sich Fälle, die ebenfalls mit der Einnahme zusätzlicher Medikamente (inhalative Glucocorticoide, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, Dinatriumchromoglykat, lang-wirksame Beta-2-Mimetika, Omalizumab u. a.) auftraten [42, 44, 78, 79]. Allen diesen Verläufen ist gemeinsam, dass die orale Glucocorticoid-Dosis reduziert oder beendet wurde. Eine ursächliche Verbindung zwischen anti-asthmatischen Medikamenten und der Entwicklung einer EGPA konnte nicht belegt werden. Es handelt sich also nur um eine *scheinbar* Medikamenten-assoziierte Form der EGPA. Tatsächlich besteht eine klassische EGPA, bei der zusätzliche Medikamente eine Rücknahme der oralen Glucocorticoide ermöglichen, sodass sich die Erkrankung schließlich demaskiert [28, 29, 42].

Biomarker und Krankheitsaktivität

Neben ANCA wurden eine Reihe weiterer Biomarker untersucht, mit denen sich die EGPA von anderen Erkrankungen abgrenzen lässt. So finden sich die Zytokine Eotaxin-3, IL-5 und IL-25 und *CCL17/TARC* in höherer Blutkonzentration [16, 19, 61].

Tab. 2. Klinische Bedeutung relevanter Biomarker bei EGPA

Biomarker	Bedeutung/Bewertung
Eosinophilenzahl im Blut	Regelmäßig erhöht; diagnostisches Kriterium: ≥ 1500 Zellen/ μl oder $\geq 10\%$, im Verlauf fluktuierend, korreliert mit Krankheitsaktivität, wird durch Immunsuppression beeinflusst
Eosinophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage	Bei Lungenbeteiligung regelmäßig erhöht; 4 bis 80 % der BAL-Leukozyten, im Verlauf fluktuierend, korreliert mit Krankheitsaktivität, wird durch Immunsuppression beeinflusst
Immunglobulin E	In 75 % der Fälle erhöht, nicht-spezifisch, wird weniger durch Immunsuppression beeinflusst als die Eosinophilenzahl; keine Korrelation zur EGPA oder zur Krankheitsaktivität
ANCA	Überwiegend pANCA mit Anti-MPO-Spezifität in bis zu 40 % der Fälle, keine eindeutige Beziehung zur Krankheitsaktivität
Rheumafaktor	In bis zu 50 % der Fälle nachweisbar, unspezifisch
Löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R)	Lösliche Variante des IL-2-Rezeptors, wird bei zellvermittelten Immunprozessen von mononukleären Zellen freigesetzt; in 60 bis 90 % der Fälle nachweisbar; korreliert mit Krankheitsaktivität, wird durch Immunsuppression beeinflusst
IgG4 IgG4/IgG-Quotient	IgG4 wird durch IL-4 und IL-13 gebildet; in 50 bis 75 % der Fälle nachweisbar; korreliert mit Krankheitsaktivität und nimmt unter Therapie ab

ANCA: antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; pANCA: ANCA-Form mit perinukleärer Anfärbung; BAL: bronchoalveoläre Lavage

Die Eosinophilie steht im Mittelpunkt

Als wichtigste klinische Parameter gelten die Eosinophilenzahl im Blut bzw. der Serum-ECP-Spiegel, die beide mit der Krankheitsaktivität und dem *Birmingham Vasculitis Activity Score* korrelieren [27]. Dabei scheint ECP mit der Aktivität der Erkrankung unter Therapie besser zu korrelieren als die Eosinophilenzahl [31]. Andere Parameter der Krankheitsaktivität sind der lösliche IL-2-Rezeptor (sIL-2R) und die IgG4-Konzentration beziehungsweise der IgG4/IgG-Quotient (Tab. 2). Sie erlauben allerdings keine Differenzierung zwischen EGPA und anderen hypereosinophilen Erkrankungen [21] und sind daher unter Glucocorticoid-Therapie nicht verlässlich zu bewerten.

Diagnostische Kriterien

Die Diagnostik der EGPA beruht auf den Klassifikationskriterien des ACR und der Definitionen der *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) oder auch den *Hammersmith(-Lanham)*-Kriterien (Tab. 3). Diese Kriterien umfassen ein moderates bis schwergradig-persistierendes, oft Glucocorticoid-abhängiges Asthma, eine Bluteosinophilie ($> 10\%$ aller Leukozyten) und eine Mono- oder Polyneuropathie, pulmonale Infiltrate, paranasale Sinusopathie und eine extravaskuläre Infiltration durch Eosinophile. Treffen mindestens vier der sechs Kriterien zu, lässt sich eine Diagnose mit Wahrscheinlichkeit (Spezifität 99 % und Sensitivität 85 %) annehmen. Voraussetzung zur Anwendung der ACR-Klassifikationskriterien sowie der Krank-

Tab. 3. Kriterien zur Klassifikation desr EGPA (Churg-Strauss) [mod. nach 44]

Diagnostische Kriterien	Churg & Strauss (1951)*	Lanham et al. (1984)	ACR (1990) ^{§, #}	Chapel Hill (1994)*
Bluteosinophilie ($> 10\%$ aller Leukozyten)	+	+	+	+
Asthma	+	+	+	+
Vaskulitis	+	+**	+	+
Granulome (Biopsie)	+		+	
Gewebeeosinophilie	+		+	+ [§]
Fibrosierende Nekrose	+			
Neuropathie			+	
Pulmonale Infiltrate			+	
Paranasale Sinusitis			+	

* Alle Kriterien müssen erfüllt sein; [§] mindestens 4 Kriterien müssen erfüllt sein; [#] Anwendung nur bei gesicherter Diagnose einer Vaskulitis; ** extrapulmonal an mindestens zwei Organen; [§] Respirationstrakt

heitsdefinitionen der CHCC ist der histologische (ggf. auch der klinische) Nachweis einer Vaskulitis. In frühen Krankheitsstadien ist aber nicht selten lediglich eine neu aufgetretene Blut- und/oder Gewebe-Eosinophilie bei einem Patienten mit Asthma bronchiale auffällig, ohne dass bereits eine manifeste Vaskulitis nachweisbar ist. Die Demaskierung einer latenten EGPA erfolgt in aller Regel durch eine Verlängerung des Glucocorticoid-freien Intervalls (durch zusätzliche Medikamente wie Leukotrien-Rezeptorantagonisten oder Omalizumab) oder eine Reduktion der systemischen Glucocorticoid-Therapie. Dieser Verlauf wird auch als „Formes frustes“ bezeichnet (siehe oben).

Diagnostische Hinweise

Anamnese und Klinik

Ausgangspunkt der Erkrankung ist oft ein Asthma bronchiale, das im Verlauf an Schwere zunimmt und sich zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr mit inhalativen Medikamenten allein kontrollieren lässt. In dieser Phase werden in mehrmonatlichen Abständen orale Glucocorticoide eingesetzt, die die Symptome jeweils jedoch nur vorübergehend reduzieren, sodass weitere Glucocorticoidpulse erfolgen (Abb. 3). Im weiteren Verlauf werden die Glucocorticoid-freien Intervalle allmählich kürzer (≤ 4 Wochen) bis schließlich eine kontinuierliche Glucocorticoid-Therapie eingeleitet wird („Crescendotherapie“). Bei jedem Versuch, die Dosis zu minimieren, entwickeln sich erneut Symptome. Dabei kommt es immer wieder zu Exazerbationen, die entweder auf die Manifestation der Grunderkrankung oder auf eine sekundär bakterielle Infektion zurückgehen. Eine antibiotische Behandlung führt oft nur zu einer unzureichenden Besserung.

Die verstärkte Glucocorticoidtherapie maskiert die Erkrankung.

Hinweise auf eine Systemerkrankung sind zu diesem Zeitpunkt der oralen Glucocorticoid-Therapie nur noch schwer zu erhalten. Das gilt insbesondere für den Nachweis einer Eosinophilie oder einer erhöhten sIL-2R-Konzentration, aber auch von radiologischen Veränderungen und von extrapulmonalen Manifestationen der Erkrankung (Vaskulitis, Mononeuritis). Gelegentlich können hierzu auch ältere Befunde hilfreich sein.

Bildgebung

Auf der Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme können fleckförmige bilaterale, nicht-segmentale Konsolidierungen, ein retikulonoduläres und/oder peribronchiti-

sches Zeichnungsmuster nachweisbar sein. Als Standard der Bildgebung gilt heute jedoch das hochauflösende CT (HRCT). Die häufigste radiologisch nachweisbare Veränderung sind transiente, fleckige, nicht-segmentale Infiltrate im Sinne eines diffus verteilten retikulären Musters ohne Prädilektion für einen bestimmten Lungenbereich. Diese migrierenden flauen Infiltrationen kommen bei Unbehandelten in drei Viertel der Fälle vor. Aus ihnen können nicht-segmentale Konsolidierungen hervorgehen. Ferner können sich Bereiche mit Mukusausgüssen (Mucus Plugging) als Ausdruck der bronchialen Hypersekretion bilden (Abb. 5). Pleuraergüsse werden in einem Drittel der Fälle beobachtet. Mediastinale Lymphome und Bronchiektasen kommen vor.

Auch nach hochauflösendem CT können andere Ursachen nicht ausgeschlossen werden.

Die radiologischen Veränderungen im HRCT des Thorax sind nicht spezifisch für die EGPA, sondern finden sich auch bei anderen Eosinophilen-assoziierten und weiteren interstitiellen Erkrankungen. Vor allem muss aber bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass sich die meisten EGPA-assoziierten Veränderungen unter Glucocorticoiden vollständig zurückbilden.

Laborbefunde

Zu den typischen Laborbefunden gehört eine Leukozytose mit einer erhöhten Eosinophilenzahl von ≥ 500 Zellen/ μl ($> 10\%$). Unter oralen Glucocorticoiden ist die Beurteilung der Eosinophilie jedoch nicht möglich. Auch in der BAL-Flüssigkeit wird ein signifikant erhöhter Anteil an eosinophilen Granulozyten zwischen 10 und 70% gefunden. Sind Pleuraergüsse vorhanden, ist in diesen ebenfalls ein unge-

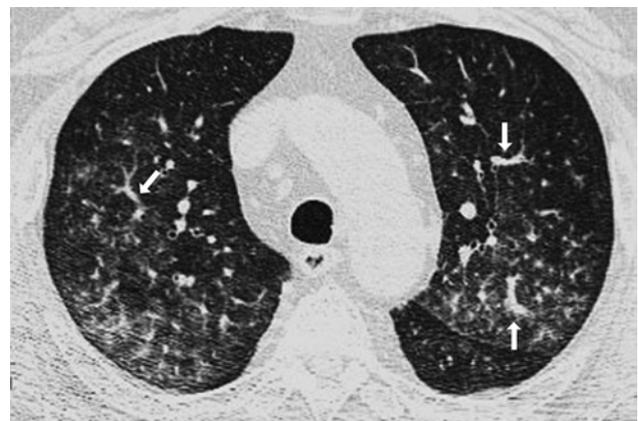


Abb. 5. Hochauflösendes CT der Lunge eines 62-jährigen Patienten mit histologisch gesicherter EGPA. Flaue, lobulär betonte Milchglastrübung. Zusätzlich Mukus-Impaktion der Atemwege (Pfeile) als Ausdruck einer bronchialen Hypersekretion.

Tab. 4. Relevante Laborparameter zur Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle bei EGPA

Parameter	Erläuterung
Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)	Überwiegend pANCA mit Anti-MPO-Spezifität in bis zu 40 % der Fälle, keine Beziehung zur Krankheitsaktivität
Rheumafaktor	Bis zu 50 % der Fälle nachweisbar, unspezifisch
Löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R)	Lösliche Variante des IL-2-Rezeptors, wird bei aktiven zellvermittelten Immunprozessen freigesetzt; in 60 bis 90 % der Fälle nachweisbar; korreliert mit Krankheitsaktivität, wird durch Immunsuppression beeinflusst
Beta-2-Mikroglobulin	Stellt die kleinere lösliche Protein-Untereinheit des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse I dar und ist bei der Antigenpräsentation beteiligt, korreliert mit der immunologischen Aktivität
IgG4 IgG4/IgG-Quotient	In 75 % der Fälle in erhöhter Serumkonzentration nachweisbar; wird durch die Zytokine IL-4 und IL-13 induziert; korreliert mit Krankheitsaktivität und nimmt unter Therapie ab

ANCA: antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; pANCA: ANCA-Form mit perinukleärer Anfärbung

wöhnlich hoher Anteil an Eosinophilen nachweisbar. Zusätzlich zeigt sich oft ein erhöhter Serum-IgE-Spiegel, der jedoch nicht mit der Erkrankungsaktivität korreliert. Normale IgE-Konzentrationen kommen vor. Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper des perinukleären Typs (pANCA) lassen sich bei 30 bis 40 % der Patienten nachweisen. Parameter, die mit der immunologischen Krankheitsaktivität korrelieren sind der sIL-2R, das Beta-2-Mikroglobulin und IgG4 (Tab. 4). Darüber hinaus ist die Bewertung der einzelnen Organfunktionen (z. B. Herz, Niere) von Bedeutung (Tab. 5).

Histologische Sicherung

Den Goldstandard der Diagnosesicherung bildet der histologische Nachweis einer Vaskulitis mit begleitender Gewebs eosinophilie. Zur Diagnose muss deshalb grundsätzlich eine histologische Sicherung angestrebt werden [7, 23], die entweder durch eine transbronchiale bzw. offene Lungenbiopsie, eine Biopsie aus dem Bereich der Nasennebenhöhlen oder bei kutaner Beteiligung auch durch eine Hautbiopsie gewonnen werden kann.

Tab. 5. Organ-bezogene Diagnostik bei EGPA

Organ	Fragestellung	Diagnostische Methode
Niere	Proteinurie, Hämaturie	Pathologische Proteinausscheidung und pathologisches Urinsediment Creatinin Zystatin C
	Niereninsuffizienz	Creatinin Zystatin C (GFR)
Lunge	Migrierende Infiltrate, interstitielle Veränderungen	HRCT der Lunge
	Bronchoalveoläre Eosinophilie (> 10 % aller Leukozyten)	Bronchoskopie mit BAL, Differenzial- und Immunzytologie, transbronchiale (Kryo-)Biopsie
Herz	Perikarderguss	Echokardiographie
	Myokarditis	Kardio-MRT
	Myokardischämie	CK-MB Troponin I NT-proBNP
Skelettmuskulatur	Eosinophile Myositis	Myoglobin Creatinkinase
Zentrales Nervensystem	Hirnbeteiligung, zerebrale Vaskulitis	Schädel-MRT Liquor-Analyse
Peripheres Nervensystem	Periphere Polyneuropathie (Multiplex-Typ)	Nervenleitgeschwindigkeit ggf. Nervenbiopsie

BAL: bronchoalveoläre Lavage; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HRCT: hochauflösende Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie

Risikostratifikation

Für die Bewertung der Krankheitsaktivität kommen zwei Skalen zur Anwendung:

- der Five Factor Score (FFS) und
- der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

Der sogenannte FFS ist der am weitesten verbreitete Score für die EGPA. Es handelt sich um eine einfache Skala zur Bestimmung der Krankheitsaktivität, die zur prognostischen Einschätzung herangezogen wird [26]. Er beruht auf den folgenden Faktoren:

- Herzbeteiligung
- Beteiligung des Gastrointestinaltrakts
- Beteiligung des ZNS
- Nachweis einer Proteinurie > 1 g/24 Stunden
- Erhöhtes Creatinin > 140 µmol/l

Bei einem FFS von 0 bzw. ≥1 beträgt das 5-Jahres-Überleben 97% bzw. 90%. Der FFS wird oft als Grundlage für eine Therapieentscheidung genutzt [26, 75].

Der BVAS wurde für die initiale Bewertung von Vaskulitiden einschließlich der EGPA validiert [22, 24]. Er beruht auf neun organbezogenen Fragenkomplexen [46], durch die sich die Organmanifestation differenziert erfassen und bewerten lässt. Ferner erlaubt die Summe aller neun organbezogenen Bewertungen Rückschlüsse auf die aktuel-

le Krankheitsaktivität der EGPA und auf das Ansprechen einer Therapie [26, 75].

Therapieziele

Ziel der Therapie ist die Induktion einer Remission mit Vermeidung bzw. Rückbildung von Symptomen und Organfunktionsstörungen. Hierzu gilt es, die Krankheitsaktivität zu reduzieren. Als Parameter zur Einschätzung der Krankheitsaktivität gelten vor allem die Beseitigung von entzündlichen Organveränderungen (Myositis, Myokarderguss usw.) sowie die Normalisierung der Eosinophilenzahl beziehungsweise der ECP-Konzentration und weiterer Biomarker einer systemischen mononukleären Entzündung (Tab. 4). Allerdings können trotz klinischer Kontrolle der EGPA die sIL-2R-, Beta-2-Mikroglobulin- und IgG4-Serumspiegel über einen längeren Zeitraum erhöht bleiben.

Remission

Unter der Remission einer EGPA versteht man die Symptomfreiheit ohne Hinweis auf eine Manifestation der Erkrankung an einem Organ [23], wenn keine oder nur niedrig dosierte Glucocorticoide (bis 5 mg/Tag) gegeben werden.

Rezidiv

Unter einem Krankheitsrezidiv versteht man das erneute Auftreten einer EGPA oder die Verschlechterung bestehender Symptome oder EGPA-assoziiierter Organmanifestationen, die einer Intensivierung der Immunsuppression bzw. Immunmodulation bedürfen [23]. Andere Ursachen einer klinischen Verschlechterung (z. B. Infektion, Herzinsuffizienz) müssen ausgeschlossen werden. Ein Anstieg der Biomarker-Konzentration (Tab. 4) allein und ohne klinische Änderung zeigt kein Rezidiv an.

Therapieindikation

Es existiert kein etabliertes, generell gültiges Therapieschema für eine Remissionsinduktion und -erhaltung. Vielmehr orientiert sich die Initialtherapie an der extrapulmonalen Organbeteiligung bzw. dem patientenbezogenen prognostischen Profil, das sich mittels des Five Factor Scores ermitteln lässt [26]. Bei einem prognostisch günstigen FFS von 0 wird im Allgemeinen mit Glucocorticoiden behandelt (5-Jahres-Überlebenszeit 97 bis 100%). Ein FFS von ≥1 signalisiert eine schlechtere Prognose aufgrund der bereits etablierten Organbeteiligung (5-Jahres-Überleben 87 bis 90%). Bei diesen Patienten ist eine Behandlung bestehend aus Glucocorticoiden und einem Immunsuppressivum [23, 47, 63] oder einer Immunmodulation mittels Biologika indiziert. Diese erweiterte Therapie ist immer auch bei manifester peripherer Polyneuropathie, eosinophiler Alveolitis oder diffuser alveolärer Hämorrhagie (DAH) indiziert [53].

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
ACR	American College of Rheumatology
AEP	Akute eosinophile Pneumonie
ANCA	Antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CEP	Chronische eosinophile Pneumonie
ECP	Eosinophil cationic protein
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
FFS	Five Factor Score
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
pANCA	ANCA-Form mit perinukleärer Anfärbung

Remissionsinduktion versus Remissionserhaltung

Das Konzept der Remissionsinduktion mag für rasch progrediente Erkrankungen oder Exazerbationen mit manifester Organbeteiligung sinnvoll sein. Die meisten Patienten befinden sich bei Erstvorstellung in Remission, die durch die bereits eingeleitete Glucocorticoid-Therapie gewährleistet ist. In diesem Fall wird direkt mit der Erhaltungstherapie begonnen und das Glucocorticoid bis auf die niedrigste erforderliche Dosis reduziert.

Eine Remissionsinduktion ist jedoch bei lebensbedrohlichen Manifestationen und/oder drohendem Organfunktionsverlust (Herz, zentrales Nervensystem, Auge, alveoläre Hämorrhagie und/oder Glomerulonephritis) erforderlich, was gelegentlich bei Erstvorstellung und im Rahmen von Rezidiven vorkommt. Hierbei handelt es sich um einen Notfall, der unverzüglich therapeutische Maßnahmen nach sich ziehen muss. In diesem Fall ist eine rasch wirkende immunsuppressive Therapie über sechs Monate bestehend aus hochdosiertem oralem Glucocorticoid (z. B. initial 100 bis 250 mg Prednisolon) kombiniert mit einer Immunsuppression (vorzugsweise Cyclophosphamid) indiziert.

Während die Remissionsinduktion meist drei bis sechs Monate umfasst, sind über die Dauer der Erhaltungstherapie nur wenige Daten bekannt [80]. Im Allgemeinen wird sie über mindestens 18 bis 24 Monate empfohlen [23]. Gleichzeitig ist eine zeitliche Begrenzung der Erhaltungstherapie problematisch, da hierdurch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs deutlich steigt [18]. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Dauer der Therapie individuell festzulegen und sollte als längerfristige Behandlung (≥ 5 Jahre) verstanden werden. Regelmäßige Kontrollen mit Überprüfung der Organfunktionen und der Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen sind in Abständen von 6 bis 12 Monaten erforderlich. Eine Osteoporoseprävention, eine Immunisierung gegen Pneumokokken (vorzugsweise vor Einleitung der Immunsuppression) sowie eine jährliche Influenza-Impfung sollten ebenfalls erfolgen. Schließlich sollten die Patienten über ihre Erkrankung und die Maßnahmen bei Exazerbationen bzw. den Umgang mit den Medikamenten ausführlich informiert werden [52].

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie lässt sich unterteilen in

- Immunsuppressiva (Glucocorticoide, Cyclophosphamid, Methotrexat oder Azathioprin u. a.),
- Biologika bzw. Immunmodulatoren (Rituximab, Interferon oder TNF- α -Inhibitoren) und
- ergänzende Medikamente.

Immunsuppressiva

Glucocorticoide

Therapie der Wahl ist zunächst die Verabreichung oraler Glucocorticoide. Sie führen innerhalb weniger Tage zu einer Rückbildung der Symptome, die auch nach Beendigung der Therapie über Tage bis Wochen anhalten kann. Initial sollte mit einer hohen Dosierung, beispielsweise von 40 bis 80 mg Methylprednisolon (1 mg/kg/Tag) über zwei bis drei Wochen, begonnen werden [23]. Es schließt sich eine 2- bis 4-wöchige Medikation mit einer Dosis von 40 mg an, bis sich die klinischen Zeichen der Vaskulitis zurückgebildet haben und die Eosinophilenzahl im Blut im Normbereich liegt. Erst danach kann die Glucocorticoid-Gabe allmählich auf eine tägliche oder zweitäglich alternierende Erhaltungsdosis für mindestens ein Jahr reduziert werden. In der klinischen Praxis stellen sich die meisten Patienten allerdings bereits mit einer etablierten oralen Glucocorticoid-Therapie vor.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird entweder täglich oral oder als Puls in 3- bis 4-wöchigem Abstand intravenös verabreicht. Die Pulstherapie geht mit weniger Nebenwirkungen einher. Im Hinblick auf die Wirkung besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen den beiden Applikationswegen. Cyclophosphamid – vorzugsweise in Kombination mit oralen Glucocorticoiden – führt zu einer Remissionsinduktion von Patienten mit einem FFS ≥ 1 [8]. Allerdings geht die Therapie mit einer Reihe von zum Teil ernststen Nebenwirkungen einher, zu denen unter anderem eine erhöhte Inzidenz von Blasenkarzinomen, eine Gonadentoxizität und Hämatoxizität gehören. Zudem kommen opportunistische Infektionen (z. B. mit *Pneumocystis jiroveci*) vor, was bei der Therapieplanung und -kontrolle berücksichtigt werden muss.

Methotrexat und Azathioprin

Bei Methotrexat und Azathioprin handelt es sich um Immunsuppressiva, die vor allem bei Patienten mit einem FFS von 0 zur Einsparung der Glucocorticoid-Dosis zur Remissionserhaltung eingesetzt werden [47]. In einigen Fällen mit geringer immunologischer Aktivität lässt sich die Erkrankung auch ohne Glucocorticoide mit diesen Medikamenten allein kontrollieren. Andererseits sprechen andere Patienten nur ungenügend auf diese Therapie an. So lässt sich mit Methotrexat bei etwa drei Viertel aller Patienten eine Remission induzieren [50]. Allerdings blieb der therapeutische Effekt nur in 50 % der Fälle über einen längeren Zeitraum bestehen. In einer neueren Studie entwickelten über die Hälfte der untersuchten neun Patienten, die unter Mepolizumab in Remission waren, unter der nachfolgenden Methotrexat-Standardtherapie (0,3 mg/kg KG) Rezidive [31].

Biologika und Immunmodulatoren

Anti-IL-5-Antikörper

Einen neuen therapeutischen Zugang bieten monoklonale Anti-IL-5-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab). Die Wirkung beruht auf der Neutralisation des IL-5. Es gilt als wichtigstes Zytokin für Reifung, Viabilität und Aktivität eosinophiler Granulozyten [11]. Mepolizumab führt bei therapierefraktärer EGPA zu einer Elimination der Eosinophilie und erlaubt eine Reduktion der oralen Glucocorticoid-Dosis im Mittel von 18,8 auf 4,6 mg [38]. Die Ergebnisse wurden von anderen Studien bestätigt [77].

In einer dieser Untersuchungen bei Patienten mit aktiver therapierefraktärer oder rezidivierender EGPA, definiert durch einen BVAS > 3 unter Glucocorticoiden und einem Immunsuppressivum, induzierte Mepolizumab innerhalb von drei Monaten bei allen Patienten eine Remission [54]. Zugleich konnte die Glucocorticoid-Dosis von 19 mg/Tag (Median) auf 4 mg/Tag reduziert werden. Die Therapie wurde gut toleriert und Rezidive traten unter der Behandlung nicht auf. Nach der Behandlung mit Mepolizumab und Umstellung auf eine Standardtherapie mit MTX entwickelten zwei Drittel der Patienten Rezidive der EGPA [31]. Zusammengefasst legen diese Daten nahe, dass

- Mepolizumab eine bessere Kontrolle der Erkrankung erlaubt als MTX und
- zugleich Glucocorticoide einspart.

Zwei kontrollierte Studien werden gegenwärtig durchgeführt (NCT00716651 und NCT02020889).

Intravenöse Immunglobuline (Ig)

Auch eine hochdosierte intravenöse Immunglobulinsubstitution (0,5 bis 2 g/kg über 2 bis 5 Tage alle 3 bis 4 Wochen) zeigte bei therapienaiven und vorbehandelten EGPA-Patienten einen günstigen Effekt mit partieller und kompletter Remission [2, 17, 45, 74]. Die Therapie wurde in Verbindung mit einer Plasmapherese unter Cyclophosphamid und Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva verabreicht [15, 17]. Sie wird als eine Option bei therapierefraktären Formen der Erkrankung empfohlen [23]. Der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus der Ig-Gabe ist nicht bekannt. Er wird unter anderem durch die Modulation der Fc-gamma-Rezeptoren auf Leukozyten und Endothelzellen, durch die Interaktion mit Komplementproteinen oder durch die Neutralisation zirkulierender Antikörper erklärt. Unabhängig davon kann sie als Substitutionstherapie bei Patienten mit wiederholten Infekten und Medikamenten-induzierter Hypogammaglobulinämie eingesetzt werden [23].

Interferon alfa

Interferon wurde in verschiedenen kleineren Studien untersucht. Es reduziert einerseits die Eosinophilenzahl über

die Hemmung des Th2-Musters und hemmt die Zellaktivität bzw. Freisetzung eosinophiler Proteine [73]. In einer prospektiven Untersuchung bei sieben Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung ließ sich in allen Fällen unter Interferon eine Remission erreichen [49]. Über eine längere Zeit verabreicht, ließ sich die Remission bei drei Patienten über 64 Monate aufrechterhalten, während die übrigen Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder aufgrund fehlender Wirkung die Therapie beendeten [49]. In zwei Fallserien mit insgesamt fünf Patienten führte IFN- α zu einer langanhaltenden Remission aller Patienten [62, 68, 69]. Zudem konnte bei vier Patienten die über Jahre erfolgte orale Glucocorticoid-Therapie beendet werden. Ein Teil der Patienten blieb auch nach Beendigung einer ≥ 5 -jährigen Therapie über einen Zeitraum von ≥ 3 Jahren in Remission [68].

Bei einer größeren retrospektiven Untersuchung bei insgesamt 30 Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch einen BVAS von 6, konnte in 53 % der Fälle eine komplette Remission induziert werden; bei 30 % eine partielle Remission (insgesamt 83 %). Dyspnoe und Husten bildeten sich zurück. Zugleich ließ sich die orale Glucocorticoid-Dosis innerhalb eines Jahres im Mittel von 17,5 mg auf 5,5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent reduzieren und konnte bei 44 % ganz beendet werden. Auch die Lungenfunktion änderte sich unter der Behandlung mit einer Verbesserung des medianen FEV1 von 71,0 % auf 85,7 %. Unter IFN- α -Therapie waren keine Hospitalisierungen oder Notfallintervention mehr erforderlich. Bei einem Teil kam es zu insgesamt fünf schweren Rezidiven. Die häufigsten Nebenwirkungen waren grippeartige Symptome (Fieber, Gliederschmerzen am 2. Tag der Injektion), die sich jedoch innerhalb von vier Wochen zurückbildeten. Im weiteren Verlauf entwickelten vier Patienten Komplikationen in Form einer Autoimmunhepatitis (n=1) und einer IFN-induzierten Neuropathie (n=3), die sich nach Beendigung der Behandlung zurückbildeten [69].

Rituximab

Rituximab depletiert prä-B- und reifende B-Lymphozyten über die Bindung an den CD20-Rezeptor mittels Komplement-abhängiger Zellyse (CDC), Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) und Apoptose. Bisher existieren jedoch nur kleine Fallserien oder Kasuistiken zur Wirkung dieses Medikaments [4, 55]. Es wurden über 50 Fälle berichtet, bei denen Patienten Rituximab entweder einmalig oder mehrfach erhielten. Ein Drittel der Patienten litt an einer refraktären Erkrankung, die Hälfte an häufigen Rezidiven und bei den übrigen handelte es sich um Neuerkrankungen [50, 58]. Nach 12 Monaten war die Hälfte der Patienten in partieller und ein weiteres Drittel in vollständiger Remission. Zudem konnte die Prednisolon-Dosis bei

allen Patienten reduziert werden. ANCA-positive Erkrankungen sprachen besser auf die Behandlung an. Bei einem kleinen Teil der Patienten traten zum Teil schwerere Nebenwirkungen (Bronchospasmus) auf.

Interessanterweise induziert Rituximab nicht nur eine klinische Remission, sondern führt darüber hinaus zu einer Normalisierung der Eosinophilenzahl und des IL-5-Plasmaspiegels [59]. Diese Beobachtung legt nahe, dass B-Zellen auch die Funktion der IL-5-produzierenden T-Zellen beeinflussen.

Zwischenfazit

Wenn nötig, muss eine Remission durch Glucocorticoide und Immunsuppressiva induziert werden. Danach schließt sich einer Erhaltungstherapie mit Glucocorticoiden an. Methotrexat und andere Immunmodulatoren können genutzt werden, um Glucocorticoide einzusparen.

Ergänzende Medikamente

Alle Patienten mit Beteiligung der oberen und unteren Atemwege sollten zur symptomatischen Behandlung neben der immunsuppressiven bzw. immunmodulatorischen Therapie auch nasale, inhalative und orale Medikamente (Antihistaminika, Leukotrien-Rezeptorantagonisten) erhalten.

Inhalative Medikation

Die orale Therapie sollte bei bestehendem Asthma immer von einer hochdosierten inhalativen Glucocorticoid-Behandlung (1000 µg Fluticason/Tag oder Äquivalent) be-

gleitet werden. Da zugleich eine obstruktive Ventilationsstörung besteht, sind zudem langwirksame Beta-Agonisten und Leukotrien-Rezeptorantagonisten indiziert. Die Prinzipien der Therapie richten sich nach den Empfehlungen für Asthma bronchiale [44].

Intranasale Medikation

Da zudem oft eine chronische Rhinosinusitis bis hin zum Riech- und Geschmacksverlust besteht, sollte ergänzend zu den übrigen Maßnahmen auch ein nasales Glucocorticoid (1- bis 2-mal täglich) in jedes Nasenloch appliziert werden (z. B. Fluticasonfuroat). Als besonders wirksam bei schwerer Rhinosinusitis hat sich die lokale Applikation des Kombinationspräparats Azelastin/Fluticason erwiesen.

Ergänzende orale Medikamente

Als ergänzende symptomatische Therapie sollen orale Antihistaminika und Montelukast erwogen werden, die eine sinnvolle Unterstützung darstellen können.

Therapiekontrollen

Therapiekontrollen sind alle drei bis sechs Monate erforderlich. Klinisch relevante Parameter sind die erforderliche Glucocorticoid-Dosis und der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Mimetika, ebenso wie die Häufigkeit von Hustenattacken und Notfallinterventionen. Die systemische Aktivität der EGPA lässt sich anhand der Eosinophilenzahl (oder ECP), des löslichen IL-2-Rezeptors (sIL-2R) und der IgG4-Konzentration beurteilen [19, 47] (Tab. 4). Das Ziel der Behandlung ist vor allem eine Normalisierung der Zahl an eosinophilen Granulozyten. Der ANCA-Titer hat dagegen keine Bedeutung für die Bewertung der Krankheitsaktivität.

Tab. 8. Überlebensrate, Rezidivrate und Risikofaktoren während des Langzeitverlaufs der EGPA

n	Beobachtungszeitraum [Monate]	Mortalität	Überlebensrate	Rezidivrate (≥ 1 Ereignis)	Risikofaktoren (Morbidität und Mortalität)	Literatur
101	72	10 %	6 Jahre: 93,1%	41,1%	Alter ≥ 65 Jahre Herzbeteiligung ANCA-Nachweis	Durel et al., 2016 [20]
150	92 ± 5	8 %	5 Jahre: 97 % 10 Jahre: 89 %	28 % (leichte) 14 % (schwere)	Herzbeteiligung	Moosig et al., 2013 [53]
118	81,3 ± 39,6	10,2% (davon 5 % durch EGPA)	7 Jahre: 90 %	41%	Alter ≥ 65 Jahre	Samson et al., 2013 [65]
383	66,8 ± 62,5	5,6 % (ANCA+) 12,5 % (ANCA-)	5 Jahre: 88,9 % 10 Jahre: 78,6 %	25,3 % (schwere) 18,7 % (leichte)	ANCA-Nachweis Hautvaskulitis	Comarmond et al., 2013 [9]
754	66,8 – 92	5,6 – 12,5 %	5 Jahre: 90–97 % 10 Jahre: 78–89 %	39–42 %	Alter ≥ 65 Jahre Herzbeteiligung ANCA-Nachweis kutane Vaskulitis	

Gleichzeitig sollte eine bestehende Organmanifestation im Hinblick auf eine Funktionsstörung oder eine Organschädigung überprüft werden (Tab. 5). Die periphere Mono- oder Polyneuropathie bleibt am längsten bestehen, bildet sich unter konsequenter Therapie nur langsam zurück und kann daher noch Monate bis Jahre nach Therapiebeginn Beschwerden bereiten. Für die Bewertung des Verlaufs bietet sich hier die Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit an. Im Verlauf sollten zudem alle zwölf Monate neben der Lungen- und Nierenfunktion bildgebende Verfahren vor allem zur Ermittlung einer möglicherweise subklinischen Herzerkrankung durchgeführt werden (Langzeit-EKG, Echokardiographie, Kardio-MRT).

Krankheitsverlauf

Mehrere Langzeitstudien zeigen, dass sich in über 80 % der Fälle eine Remission bei niedrig-dosierter Glucocorticoid-Therapie (<7,5 mg/Tag) erreichen lässt [9, 20, 53, 65]. Allerdings betrug die Rezidivrate leichterer und schwererer Formen mehr als 40 %. Die Mortalität variierte je nach Beobachtungszeitraum zwischen 5,6 und 12,5 % innerhalb von sechs bis neun Jahren. Dabei war diese bei ANCA-negativer EGPA höher als bei ANCA-positiver Erkrankung [9]. Andere Risikofaktoren für eine gesteigerte Morbidität und Mortalität waren ein Alter ≥ 65 Jahre, eine Herzbeteiligung sowie klinische Zeichen einer kutanen Vasculitis. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 90 und 97 %, die für zehn Jahre zwischen 78 und 89 %, selbst bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (siehe oben) (Tab. 8).

Interessenkonflikterklärung

CK hat Honorare für Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten von Chiesi, Hexal, AstraZeneca, Boehringer und GlaxoSmithKline. Außerdem Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Berlin-Chemie, Novartis, MEDA und ALK und Forschungsbeihilfe von Chiesi.

MF zeigt keine Interessenkonflikte an.

BS zeigt keine Interessenkonflikte an.

UC zeigt keine Interessenkonflikte an.

HS hat Forschungsbeihilfe von DFG (SFB-TR94) und BMBF erhalten.

TN hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Roche Pharma erhalten.

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): pathogenic and clinical basics, diagnostic framework and treatment strategies

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, formerly known as Churg-Strauss-Syndrom) is an allergic necrotizing granulomatous angiitis preferentially affecting the small vessels which is associated with extravascular granuloma and eosinophilia. The aetiology is unknown. The pathogenesis relates to both an eosinophil-associated tissue toxicity and an ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)-related granulomatous immune process. EGPA commonly presents with upper airway tract and lung involvement, which often progresses over many years and eventually requires systemic glucocorticoid treatment. As the disease progresses extrapulmonary manifestations such as vasculitic skin lesions, peripheral neuropathy (mononeuritis multiplex), eosinophilic myocarditis, and glomerulonephritis develop. A peripheral eosinophilia is found in almost all cases while pANCA may be present in up to 40 % of the patients.



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Leiter der Abt. Pneumologie & Allergologie/Immunologie, beschäftigt sich seit Jahren mit schwerem Asthma und der EGPA (Churg-Strauss). Er ist Mitherausgeber des

Standardwerkes „Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis.“ (Thieme)

The diagnosis is based on six criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) including (1) eosinophilia ($> 10\%$), (2) extravascular tissue eosinophils on biopsy, (3) paranasal sinus abnormalities, (4) severe asthma, (5) migrating lung infiltrates, and (6) mono- or polyneuropathy. In addition, application of these criteria requires the histological evidence of vasculitis or surrogates features of vasculitis. When four or more of these criteria are met, vasculitis can be classified as EGPA with a sensitivity of 85 % and a specificity of 99.7 %.

In terms of differential diagnostics, other vasculitic disorders, eosinophil-associated diseases as well as severe persistent asthma and an immunodeficiency must be ruled out.

Long-term treatment is based either on (1) an immunosuppressive standard therapy including a combination of glucocorticoids and immunosuppressants (e.g. methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine), or (2) an immunomodulation using biologics (e.g. interferon, mepolizumab). In addition (3) an organ-directed treatment (e.g. inhaled glucocorticoids, beta-2-agonists, leukotriene receptor antagonists, theophylline) is often required. In severe and rapidly progressive disease with poor prognosis (five-factor score ≥ 1) high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide are indicated. Alternatively, rituximab should be considered.

Key words: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg-Strauss syndrome, ANCA (anti-neutrophil cytoplasm antibody)-associated vasculitis, eosinophilia, pathology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnoses, immunosuppressive treatment, immunomodulatory therapy, anti-IL-5-antibodies, interferon-alpha, rituximab

Literatur

- Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.
- Armentia A, Fernandez A, Sanchez P, et al. Asthma and vasculitis. Response to intravenous immunoglobulins. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993;21:47–52.
- Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR alpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007;92:1173–9.
- Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865–71.
- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277–301.
- Churg A, Brallas M, Cronin SR, et al. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995;108:320–3.
- Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001;14:1284–93.
- Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686–93.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270–81.
- Cordier JE, Cottin V, Guillemin L, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Presse Med* 2013;42:507–10.
- Corren J. Anti-interleukin-5 antibody therapy in asthma and allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:565–70.

12. Costabel U, Kroegel C. Eosinophile Pneumonien und hypereosinophiles Syndrom. In: Kreuter M, Costabel U, Kirsten D, Herth D (Hrsg.). Handbuch seltener Erkrankungen. 1. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2016: 227–35.
13. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016;48:1429–41.
14. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev* 2017;1:1–9.
15. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, et al. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheum* 2016;68:702–12.
16. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:3496–503.
17. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, et al. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1649–54.
18. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–9.
19. DeJaco C, Oppl B, Monach P, et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS One* 2015;10:e0121737.
20. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, et al. Long-term follow-up of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:374–87.
21. Flament T, Marchand-Adam S, Gatault P, et al. What are the characteristics of asthma patients with elevated serum IgG4 levels? *Respir Med* 2016;112:39–44.
22. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666–75.
23. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015;26:545–53.
24. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17–28.
25. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26–37.
26. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19–27.
27. Guilpain P, Auclair JF, Tamby MC, et al. Serum eosinophil cationic protein: a marker of disease activity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:392–9.
28. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:620–6.
29. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677–82.
30. Healy B, Bibby S, Steele R, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:571–6; e1–6.
31. Herrmann K, Gross WL, Moosig F. Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S62–5.
32. Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S23–34.
33. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
34. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S52–6.
35. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
36. Josselin-Mahr L, Werbrouck-Chiraux A, Garderet L, Cabane J. Efficacy of imatinib mesylate in a case of Churg-Strauss syndrome: evidence for the pathogenic role of a tyrosine kinase? *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:378–9.
37. Keine M, Csernok E, Muller A, et al. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:469–73.
38. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336–43.
39. Kroegel C, Virchow JC Jr, Luttmann W, et al. Pulmonary immune cells in health and disease. The eosinophil leukocyte. Part I. *Eur Respir J* 1994;7:519–43.
40. Kroegel C, Reißig A, Mock B. Eosinophilic pneumonia. Chapter 58. In: Gibson J, Geddes D, Costabel U, Sterk P (Eds.). *Respiratory Medicine*. 3rd edition. London – New York: Harcourt Health Science, 2002: 1643–59.
41. Kroegel C, Costabel U. Eosinophile Pneumonie und eosinophile Gastroenteritis. In: Przybilla B, Bergmann K-Ch, Ring J (Eds.). *Praktische allergologische Diagnostik*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2000: 311–20.
42. Kroegel C, Mock B, Machnik A, Henzgen M. Medikamenten-induziertes Churg-Strauss-Syndrom. Eine neue Krankheitsentität? *Arzneimitteltherapie* 2001;19:285–95.
43. Kroegel C, Reißig A, Grahmann PR. Pulmonary eosinophilic disorders. In: Grassi C, Brambilla C, Costabel C, Stockley RA, et al. (eds.). *Pulmonary Diseases*. New York: MacGrawhill, 1999:239–52.
44. Kroegel C. Asthma. In: Kroegel C, Costabel U (Hrsg.). *Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2014: 145–89.
45. Levy Y, George J, Fabbri F, et al. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *South Med J* 1999;92:412–4.
46. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671–8.
47. Mahr F, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:16–23.
48. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094–100.
49. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *2010;28(Suppl 57):24–30*.
50. Metzler C, Hellmich B, Gause A, et al. Churg-Strauss syndrome – successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl 36):S52–61.
51. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75:396–401.
52. Mooney J, Spalding N, Poland F, et al. The informational needs of patients with ANCA-associated vasculitis-development of an informational needs questionnaire. *Rheumatology* 2014;53:1414–21.
53. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1011–7.
54. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011;155:341–3.
55. Muñoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin* 2015;1:165–9.
56. Muschen M, Warskulat U, Perniok A, et al. Involvement of soluble CD95 in Churg-Strauss syndrome. *Am J Pathol* 1999;155:915–25.
57. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:236–43.
58. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. *Joint Bone Spine* 2016;83:81–4.
59. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1104–5.
60. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:193–200.
61. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:804–8.
62. Reißig A, Förster M, Mock B, et al. Behandlung des Churg-Strauss-Syndroms mit Interferon-alpha. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1475–8.
63. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586–94.

64. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632–8.
65. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al.; French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60–9.
66. Schmitt WH, Linder R, Reinhold-Keller E, Gross WL. Improved differentiation between Churg-Strauss syndrome and Wegener's granulomatosis by an artificial neural network. *Arthritis Rheum* 2001;44:1887–96.
67. Schönemarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nature Rev Nephrol* 2014;10:25–36.
68. Seeliger B, Foerster M, Neumann T, et al. Interferon- α induced remission in three patients with eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (EGPA). A case study. *Respir Med Case Reports* 2013; 10:60–3.
69. Seeliger B, Foerster M, Happe J, et al. Interferon-alpha for induction and maintenance of remission in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A single-centre observational cohort study. *J Rheumatol* 2017, in Druck.
70. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:45–9.
71. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926–35.
72. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539–51.
73. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370–4.
74. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:80–7.
75. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012;71:390–3.
76. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607–12; e9.
77. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:186–200.
78. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708–13.
79. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009;136:507–18.
80. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)* 2017;17:60–4.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin
Dr. Heike Oberpichler bloggt für Sie:
Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.





Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (EGPA)

Fragen zum Thema

1. Was ist falsch? Bei EGPA handelt es sich um

- A. eine ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitis
- B. ein hypereosinophiles Syndrom
- C. die neue Bezeichnung des Churg-Strauss-Syndroms
- D. eine Unterform des M. Wegener

2. Epidemiologie. Was ist richtig?

- A. Die Inzidenz beträgt etwa 9 Fälle pro 100 000 Personen
- B. Die Prävalenz beträgt etwa 3 Fälle pro 1 Mio. Einwohner
- C. Das mittlere Manifestationsalter ist 38 bis 54 Jahre
- D. EGPA ist häufiger als M. Wegener

3. Was ist kein Kriterium der klinischen Definition?

- A. Ausschluss von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern
- B. Perenniales (Glucocorticoid-abhängiges) Asthma bronchiale
- C. Organfunktionsstörung
- D. Allergische Diathese

4. Klinische Präsentation. Was ist falsch?

- A. Bei der klassischen Präsentation leidet der Patient schon länger unter einem Asthma bronchiale
- B. Bei der klassischen Präsentation ist die Erkrankung auch in späteren Phasen auf die Atemwege beschränkt
- C. Die atypische Präsentation äußert sich in einer Herzinsuffizienz ohne Atemwegsbeteiligung
- D. Forme fruste tritt bei Reduktion der Glucocorticoid-Dosierung auf

5. Bildgebung. Was ist richtig?

- A. Auch nach hochauflösendem CT können andere Ursachen nicht ausgeschlossen werden
- B. Das MRT gilt als Standard der Bildgebung
- C. Die häufigste radiologisch nachweisbare Veränderung sind segmentale Infiltrate
- D. EGPA-assoziierte Veränderungen bilden sich auch unter Glucocorticoiden nicht vollständig zurück

6. Welcher Faktor gehört nicht zum Five Factor Score (FFS)?

- A. Herzbeteiligung
- B. Beteiligung des Gastrointestinaltrakts

- C. Beteiligung der Lunge
- D. Nachweis einer Proteinurie

7. Remission. Was ist falsch?

- A. Unter Remission einer EGPA versteht man die Symptombefreiheit ohne Hinweis auf eine Manifestation der Erkrankung an der Lunge oder einem extrapulmonalen Organ
- B. Eine Remissionsinduktion muss bei lebensbedrohlicher Manifestation unverzüglich (z. B. Herz) durchgeführt werden
- C. Die Remissionsinduktion umfasst in der Regel ein Jahr
- D. Die Erhaltungstherapie sollte mindestens 18 bis 24 Monate fortgeführt werden

8. Immunsuppressiva. Was ist richtig?

- A. Glucocorticoide sollten maximal sechs Monate in der Erhaltungstherapie fortgeführt werden
- B. Eine Pulstherapie mit Cyclophosphamid führt zu mehr Nebenwirkungen
- C. MTX sollte vor allem bei Patienten mit hohem FFS eingesetzt werden
- D. Azathioprin sollte vor allem bei Patienten mit einem FFS von 0 zur Einsparung der systemischen Glucocorticoid-Dosis eingesetzt werden

9. Was ist falsch? Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis konnte in Studien erzielt werden durch

- A. Mepolizumab
- B. Interferon alfa
- C. Rituximab
- D. Adalimumab

10. Therapiekontrollen

- A. sind monatlich erforderlich
- B. sind alle drei bis sechs Monate erforderlich
- C. sind alle 12 bis 24 Monate erforderlich
- D. müssen jedes Mal ein Kardio-MRT beinhalten

(Auflösung in Heft 1/2018)

Auflösung aus Heft 9/2017:

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



Punkte sammeln mit der AMT

Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (EGPA)

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 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung 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 Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Dezember 2017** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Antiinfektiva zur Therapie der Pneumonie

Caroline Isner, Stephan Achterberg, Norbert Suttorp und Martin Witzenrath, Berlin

Die Pneumonie ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten in Deutschland und weltweit. Während die ambulant erworbene Pneumonie des immunkompetenten Patienten in Deutschland in der Regel mittels etablierter Antiinfektiva gut behandelbar ist [7], stellt die rationale Therapie bei Reiserückkehrern aus Ländern mit hoher Inzidenz für multiresistente Erreger eine Herausforderung dar. Zudem muss bei nosokomialer Pneumonie, vor allem auf Intensivstationen, mit multiresistenten Erregern (MRE) gerechnet werden. Grundsätzlich sollten bei diesen Patienten mit erhöhtem Risiko für MRE gemäß der entsprechenden S3-Leitlinie [6] Piperacillin/Tazobactam oder Pseudomonas-wirksame Carbapeneme bzw. Cephalosporine, initial in Kombination mit einem Aminoglykosid oder einem Pseudomonas-wirksamen Fluorchinolon, zum Einsatz kommen, während Ceftazidim nur in Kombination eingesetzt werden soll. Bei Verdacht auf eine MRSA-Infektion soll eine gegenüber MRSA wirksame Substanz hinzugefügt werden. Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden [6]. Mit zunehmender Häufigkeit verlangt jedoch das lokale Erregerspektrum oder der individuell nachgewiesene Erreger aufgrund von Resistenzen nach einer darüber hinausgehenden Therapie. In diesen Fällen sind neue Antiinfektiva von Bedeutung. Die vorliegende Übersicht soll die wichtigsten neu zugelassenen und für die Therapie der schwierig zu behandelnden Pneumonie infrage kommenden Antiinfektiva vorstellen.

Arzneimitteltherapie 2017;35:429–37.

Zwischen 2012 und Mai 2017 wurden insgesamt elf Antiinfektiva in Deutschland neu zugelassen: Ceftarolin (2012), Fidaxomicin (2013), Bedaquilin (2014), Delamanid (2014), Telavancin (2014), Ceftobiprol (2014), Tedizolid (2015), Ceftolozan/Tazobactam (2015), Oritavancin (2016), Dalbavancin (2016) und Ceftazidim/Avibactam (2017). Vier dieser elf Antiinfektiva wurden für das Indikationsgebiet Pneumonie zugelassen: Ceftarolin, Ceftobiprol, Telavancin, Ceftazidim/Avibactam (Tab. 1). Während unter den erstgenannten Antibiotika das Spektrum um grampositive Erreger, vor allem Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) verbessert wurde, ist erst bei den zuletzt zugelassenen Antiinfektiva (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) die Wirksamkeit um das gramnegative Spektrum (v.a. multiresistente Enterobacteriaceae) erweitert worden. Das zunehmende Auftreten von MRSA Anfang der 2000er-Jahre hatte den Schwerpunkt der Forschung in Richtung MRSA-wirksame Substanzen gelenkt. Erst später wurde die Lücke gegen multiresistente gramnegative Bakterien als klinisches Problem offenbar und ein zusätzlicher Fokus der Antiinfektiva-Entwicklung. Weitere neun Antiinfektiva zur Behandlung der Pneumonie befinden sich noch im Zulassungsprozess (Solithromycin) bzw. in klinischen Studien der Phase III [22]. Im Folgenden werden die

vier zur Behandlung der Pneumonie zugelassenen Antibiotika übersichtsartig vorgestellt.

Ceftarolin

Ceftarolin ist ein intravenös zu applizierendes Cephalosporin der neuesten, noch nicht offiziell klassifizierten Generation (nach WHO/ATC „other cephalosporins“, auch „5. Generation“ genannt), das im Vergleich zu Cephalosporinen der 3. und 4. Generation ein verbessertes Spektrum gegen grampositive Erreger besitzt.

Erregerspektrum und Zulassung

Das aerobe gramnegative Spektrum ist vergleichbar mit dem von Ceftriaxon, welches gegenüber *Pseudomonas* spp. unwirksam ist. Das grampositive Spektrum umfasst *Staphylokokken*-Spezies (einschließlich Methicillin- und

Dr. med. Caroline Isner, Stephan Achterberg, Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Univ.-Prof. Dr. med. Martin Witzenrath, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, martin.witzenrath@charite.de

Tab. 1. Neue Antiinfektiva zur Therapie der Pneumonie

	Ceftarolin	Ceftobiprol	Telavancin	Ceftazidim-Avibactam	Ceftolozan-Tazobactam
Handelsname	Zinforo®	Zevtera®	Vibativ®	Zavicefta®	Zerbaxa®
Indikation	CAP, cSSTIs	CAP, HAP	HAP, VAP (MRSA)	cIAI, cUTI, HAP, VAP	cIAI, cUTI
Wirkungsmechanismus	PBP2a (mecA), PBP1a, 1b, 2a/b, 2x, 3	PBP2a (mecA), 2b, 1b, 2x, PBP5	Hemmung Transglykosylierung u. -peptidierung	PBP3, Ambler-Klasse A, C, einige D (inkl. ESBL), KPC, OXA-48, AmpC, Carbapenemasen (KPC)	PBP 1b, 1c, 2, und 3, einige ESBL (TEM, SHV, CTX-M, OXA), AmpC
Erreger	GPB, v.a. MRSA, VRSA, PRSP, GNB wie CTX	GPB, v.a. MRSA, VRSA, PRSP, GNB wie CAZ	GPB, v.a. MRSA, MRSE, PRSP, Enterokokken-Spezies	MDR-GNB (v.a. Carbapenemase-Bildner)	v.a. MDR-Pseudomonas aeruginosa, GNB (ESBL-Bildner)
Resistenzen	AmpC; ESBL	AmpC; ESBL	VRSA	Porinmutationen, hohe Effluxpumpenzahl, Metallo-Beta-Lactamasen (Ambler-Klasse B)	KPC, Metallo-Beta-Lactamasen, Porinmutationen, PBP-Modifikation, Effluxpumpenzahl
Dosis [mg]	600 i. v. q12 h, schwere Inf.: q8 h*	500 i. v. q8 h	10 mg/kg KG i. v. q24 h	2000/500 q8 h über 2 h	1000/500 q8 h über 1 h (2000/1000 q8 h über 1 h bei Pneumonie)
Dosisreduktion bei NI	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dosisreduktion bei LI	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wechselwirkung	Sehr gering	Gering	Gering	Gering	Gering
C_{max} [µg/ml]	21,3	29,2	108	90/15	69,1/18,4
AUC [µg/h/ml]	56,2	90	780	291/38	182/25
T_½ [h]	1,6–2,7	3	8	2,7/2,7	3/1
CL [l/h]	~9,6	0,29	1	6,9/13	4,10/6,73
V_{ss} [l]	~20	18	10	17/22	13,2/18,2
Tagestherapiekosten [€]	131,20	236,70	92,11/Dfl. à 750 mg	410,55	326,67
Herstellerpreis brutto					
Sonstiges				Rote-Hand-Brief 01/2015	

* Von Experten empfohlen

AUC: Area under the curve; CAP: ambulant erworbene Pneumonie; CAZ: Ceftazidim; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; CL: Clearance; cSSTIs: komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen; CTX: Cefotaxim; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamasen; GNB: gramnegative Bakterien; GPB: grampositive Bakterien; HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; MDR: multiresistente Erreger; MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus; MRSE: Methicillin-resistente Staphylococcus epidermidis; NI: Niereninsuffizienz; OXA: Oxacillinase; PBP: Penicillin-bindende Proteine; PRSP: Penicillin-resistente Streptococcus pneumoniae; LI: Leberinsuffizienz; T_½: Halbwertszeit; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie; VRSA: Vancomycin-resistente Staphylococcus aureus; V_{ss}: Verteilungsvolumen im steady-state.

Vancomycin-resistente Staphylokokken [MRSA, MRSE, VRSA], Linezolid- und Daptomycin-resistente Erreger) sowie Penicillin-resistente Streptococcus-pneumoniae-Stämme (PRSP). Ceftarolin besitzt eine ähnliche Wirksamkeit wie Amoxicillin-Clavulansäure gegen grampositive anaerobe Bakterien (v.a. der Mundhöhle). Wie alle Cephalosporine wirkt es stark bakterizid, indem es die Zellwandbiosynthese durch irreversible Bindung an Penicillin-bin-

dende Proteine (PBP 1–4) hemmt. Durch die Inhibition der D-Ala-D-Ala Transpeptidase wird die Quervernetzung des Mureingerüsts verhindert. Das erweiterte und einzigartige Wirkspektrum gegen MRSA und PRSP wird durch die sehr hohe Affinität zu den mutierten PBP2a (mecA) bzw. PBP1a, 1b, 2a/b, 2x und 3 erreicht [9]. Die Enterokokkenlücke bei Cephalosporinen wird durch seine Wirksamkeit gegen Ampicillin-sensible Enterokokken-Spezies geschlossen.

Ceftarolin wird allerdings wie Ceftriaxon durch AmpC- und Extended-Spectrum Beta-Lactamasen (ESBL) inaktiviert.

Ceftarolin ist für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) sowie komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSTIs) bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. Patienten mit MRSA-Pneumonie sowie mit im Krankenhaus erworbener (HAP) und beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) wurden in den Zulassungsstudien ausgeschlossen.

Studien

In zwei Phase-III-Zulassungsstudien [9] wurde eine Nicht-unterlegenheit von Ceftarolin (600 mg alle 12 Stunden) gegenüber Ceftriaxon (1 g alle 24 Stunden) bei der CAP mit einer Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen gezeigt (Heilungsrate 82,6 % bzw. 76,6 %). Bei Streptococcus pneumoniae wurde eine Heilungsrate von 86 % mit Ceftarolin und 69 % mit Ceftriaxon erreicht. Studien zur Zulassungserweiterung für den Einsatz bei Kindern, weitere Toxizitätsuntersuchungen und Beobachtungsstudien legen nahe, dass eine Änderung des Dosierungsintervalls bei Erwachsenen von 600 mg i. v. alle 12 Stunden auf alle 8 Stunden bei schweren Infektionen, infektiöser Endokarditis und Staphylococcus aureus-Bakteriämie sinnvoll ist [15]. Nach Einführung wurde Ceftarolin auch bei der nosokomialen sowie beatmungsassozierten Pneumonie untersucht [10]. Hierbei wurde es als Salvage-Therapie eingesetzt und erreichte eine Heilungsrate ähnlich wie in den Zulassungsstudien (79 %). Bei MRSA-Pneumonie wurde jedoch eine Heilungsrate von nur 58 % für die HAP und 57 % für die VAP erreicht. Auch die Therapie von MRSA-Sepsen mit Ceftarolin als Mono- und Kombinationstherapie wurde in einer retrospektiven, multizentrischen Observationsstudie analysiert [27]. Die Heilungsrate betrug insgesamt 68 % und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mono- und Kombinationstherapie (69,7 % bzw. 64,9 %). Ein direkter Vergleich mit Vancomycin oder Linezolid bei der HAP/VAP wurde bisher nicht untersucht.

Pharmakokinetik

Das Prodrug Ceftarolininfosamil wird nach parenteraler Gabe rasch durch die Plasmaphosphatase in Ceftarolin umgewandelt. Es zeigt eine lineare Pharmakokinetik und eine relativ kurze Halbwertszeit von 1,6 Stunden nach einmaliger Gabe bzw. 2,7 Stunden nach mehrmaliger Gabe. Das Verteilungsvolumen von Ceftarolin beträgt etwa 20 Liter und entspricht dem anderer intravenös zu applizierender Cephalosporine. Die Plasmaproteinbindung beträgt 20 %. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere (65 % des aktiven Metaboliten), sodass eine Dosisanpassung bei einer GFR < 50 ml/min vorgenommen werden sollte. Die

Wirkstoffmenge wird nach 4-stündiger Dialyse um 22 % reduziert. Die Liquorgängigkeit ist noch unbestimmt. Das Wechselwirkungspotenzial wird aufgrund der geringen Metabolisierung über das CYP450-Isoenzymssystem als sehr niedrig eingestuft. Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist deshalb nicht erforderlich.

Sicherheit

Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien zeigen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie für das Vergleichsantibiotikum Ceftriaxon. Allergische Reaktionen traten bei 1,9 % der Patienten auf. Obwohl der direkte Coombs-Test (Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozyten) unter Ceftarolin häufiger positiv war, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich einer arzneimittelinduzierten hämolytischen Anämie. Bei der Langzeitbehandlung mit Ceftarolin (> 15 Tage) kann es gehäuft zu schwerer Neutropenie kommen [11], weshalb regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen werden.

Rolle in der Therapie

Aufgrund des relativ niedrigen MRSA-Aufkommens in Deutschland (16,4 %) [17] sowie günstigeren Alternativen wird dieses Antibiotikum nur sehr selten eingesetzt. Aus klinischer Sicht erscheint der Einsatz von Ceftarolin sinnvoll, wenn Vancomycin und Linezolid bei einer MRSA-Pneumonie aufgrund von Unverträglichkeiten, unzureichenden Spiegeln bei maximal erlaubter Dosierung oder hoher MHK (z. B. Vancomycin-MHK ≥ 2 mg/l) nicht infrage kommen. Ceftarolin kann auch als Salvage-Therapie bei einer schweren, therapieresistenten MRSA-Blutstrominfektion und/oder -Endokarditis in Kombination mit Daptomycin erwogen werden [18, 25]. Es hat ebenfalls einen Stellenwert bei in Deutschland sehr selten vorkommenden polymikrobiellen Weichgewebsinfektionen mit MRSA sowie bei der Behandlung von PRSP, die in Deutschland extrem selten vorkommen (1,2 %) [17], jedoch bei Reiserückkehrern aus Hochinzidenzländern berücksichtigt werden müssen.

Ceftobiprol

Ceftobiprol ist ebenfalls ein intravenös zu applizierendes Cephalosporin der neuesten, noch nicht offiziell klassifizierten Generation (nach WHO/ATC „other cephalosporins“, auch „5. Generation“ genannt), welches ein ähnliches Erregerspektrum wie Ceftarolin aufweist mit hoher Aktivi-

tät gegen MRSA, VRSA und PRSP durch hohe Affinität vor allem zu PBP2a, 1b und 2x.

Im Unterschied zu Ceftarolin zeigt Ceftobiprol in vitro Wirksamkeit gegen viele Pseudomonas-aeruginosa-Stämme (64,6% sensibel), welche der von Ceftazidim ähnlich ist [8]. Wie Ceftarolin wird auch Ceftobiprol durch AmpC- und ESBL inaktiviert und ist schlecht wirksam gegen Proteus vulgaris und unwirksam gegen Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia und Stenotrophomonas maltophilia. Ceftobiprol ist zur Behandlung der CAP und HAP bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht zur Behandlung der VAP.

Studien

Die Wirksamkeit von Ceftobiprol (500 mg alle 8 Stunden) wurde in einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie der Phase III anhand von Patienten mit HAP und VAP untersucht [1, 8]. Hierbei zeigte sich Ceftobiprol gegenüber Ceftazidim (2 g i.v. alle 8 Stunden) plus Linezolid (600 mg i.v. alle 12 Stunden) nicht unterlegen hinsichtlich der Heilungsrate des gesamten Patientenkollektivs (49,9% bzw. 52,8%) sowie bei Patienten mit HAP (59,6% bzw. 58,8%), jedoch nicht bei Patienten mit VAP (23,1% bzw. 36,8%). Die 30-Tage-Gesamt- und Pneumonie-spezifische Mortalität war zwischen der Ceftobiprol- und Ceftazidim/Linezolid-Gruppe gleich (24,9% bzw. 25,4%). Ceftobiprol zeigte in dieser Studie eine gute Wirksamkeit gegen MRSA und Pseudomonas aeruginosa. In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie mit 638 hospitalisierten Patienten mit CAP erwies sich Ceftobiprol gegenüber Ceftriaxon mit und ohne Linezolid als nicht unterlegen hinsichtlich der Heilungsrate [14].

Pharmakokinetik

Ceftobiprolmedocaril-Natrium ist ein Prodrug und wird nach parenteraler Gabe rasch durch das hauptsächlich aus der Leber stammende Paraoxonaseisoenzym PON1 in Ceftobiprol umgewandelt. Dies könnte zu einer Limitation in der Umwandlung bei leberinsuffizienten Patienten führen. Ceftobiprol zeigt eine lineare Pharmakokinetik und eine Halbwertszeit von drei Stunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 18 Liter und entspricht dem anderer intravenös zu applizierender Cephalosporine. Die Plasmaproteinbindung beträgt 16%. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere (> 80% des aktiven Metaboliten), sodass eine Dosisanpassung bei einer GFR < 50 ml/min vorgenommen werden sollte. Ceftobiprol ist dialysierbar. Die Liquorgängigkeit des Ceftobiprol ist noch nicht bestimmt. Ceftobiprol hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial, kann aber die Konzentrationen von Wirkstoffen erhöhen, die über OAT-P1B1 und OATP1B3 eliminiert werden. Dazu gehören beispielsweise Statine (z. B. Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvas-

tatin), Bosentan und Glibenclamid. Aufgrund der geringen Metabolisierung über das CYP450-Isoenzymssystem ist eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz nicht erforderlich. Sicherheitsdaten der Zulassungsstudien zeigten ein Sicherheitsprofil, das dem anderer Cephalosporine ähnlich war.

Rolle in der Therapie

Ceftobiprol ist das erste in der EU zugelassene Cephalosporin, das als Monotherapie bei der Behandlung der CAP und HAP zugelassen wurde. Zusammenfassend stellt Ceftobiprol wie Ceftarolin eine Alternative bei der Behandlung der CAP und HAP dar, wenn MRSA-Stämme vermutet oder nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu Ceftarolin ist seine Wirkung gegen grampositive Erreger etwas schwächer, dafür aber etwas effektiver gegen viele Enterobacteriaceae-Arten.

Weshalb in der Zulassungsstudie Ceftobiprol bei der Behandlung der VAP signifikant schlechter als Ceftazidim/Linezolid abschnitt, ist unklar. In den Zulassungsstudien zur VAP fiel bei kleiner Fallzahl eine schlechtere Heilungsrate bei Patienten mit Nachweis von Pseudomonas aeruginosa unter Ceftobiprol auf (5/11 [45%] gegenüber 10/14 [71%]). Zum jetzigen Zeitpunkt empfehlen wir bei Verdacht oder beim Nachweis von Pseudomonas aeruginosa ein wirksameres Antibiotikum (z. B. Ceftazidim oder Cefepim) einzusetzen, bis prospektive Studien die Wirksamkeit von Ceftobiprol untersucht haben.

Telavancin

Telavancin ist ein intravenös zu applizierendes, semisynthetisches Lipoglykopeptid, das ausschließlich gegen aerobe und anaerobe grampositive Bakterien wirksam ist. Hierzu gehören Staphylokokken-Spezies einschließlich MRSA und MRSE, Streptokokken-Spezies einschließlich PRSP sowie Enterokokken-Spezies einschließlich einiger mit Van-B-Resistenz. Telavancin ist in vitro gegen Staphylococcus aureus-Stämme mit verminderter Vancomycin-Sensibilität (MHK > 1 bis < 4 mg/l) wirksam, jedoch nicht gegen Vancomycin-resistente Stämme (MHK ≥ 4 mg/l).

Telavancin besitzt eine konzentrationsabhängige Bakterizidie durch die folgenden zwei Mechanismen: Die Hemmung der Zellwandbiosynthese durch irreversible Bindung an Peptidoglykanvorläufer (einschließlich Lipid II), wodurch die Transglykosylierung (Polymerisation) und Transpeptidierung (Quervernetzung) verhindert wird, sowie durch Einbringen eines hydrophoben Elements in die Lipidmem-

bran, welches zu einer Depolarisation und Zerstörung der funktionellen Einheit der Membran führt.

Studien

Telavancin ist für die Therapie der HAP und VAP zugelassen, bei der eine Infektion mit MRSA vermutet oder nachgewiesen wurde. In zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien zeigte Telavancin (10 mg/kg i. v. alle 24 Stunden) eine Nichtunterlegenheit gegenüber Vancomycin (1 g i. v. alle 12 Stunden) bezüglich der Heilungsrate bei Patienten mit HAP und VAP durch grampositive Erreger [2, 19]. In den sekundären Endpunkten waren die Heilungsraten unter Telavancin höher bei Patienten mit monomikrobieller Staphylococcus-aureus-Infektion mit Vancomycin MHK > 1 mg/l. In einer Post-hoc-Analyse wurde gezeigt, dass die 28-Tage-Überlebensrate von Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml/min) in der Telavancin-Gruppe niedriger lag als in der Vancomycin-Gruppe (59 % bzw. 70 %). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Er zeigte sich deutlicher bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (47 % bzw. 61 %). In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Wirksamkeit von Telavancin gegenüber Vancomycin bei Patienten mit HAP und sekundärer Staphylococcus-aureus-Bakteriämie untersucht. Heilungsraten unter Telavancin und Vancomycin waren bei den betrachteten 53 Patienten annähernd gleich (41 % bzw. 40 %). Die Heilungsrate unter den sekundären MRSA-Bakteriämien fiel jedoch zugunsten von Telavancin aus (42 % bzw. 33 %), allerdings war dieser Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant. Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen liegen zurzeit noch nicht vor.

Pharmakokinetik

Telavancin folgt nach parenteraler Gabe einer linearen Kinetik in dem vorgesehenen Dosisbereich. Die Halbwertszeit beträgt acht Stunden und das relativ niedrige Verteilungsvolumen liegt bei 10 Litern (133 ml/kg KG). Die Plasmaproteinbindung (vorwiegend an Serumalbumin) beträgt 90 %. Telavancin wird zu 76 % renal eliminiert, woraus sich die Notwendigkeit der Dosisanpassung bei Patienten mit einer GFR von 30 bis 50 ml/min ergibt. Die Gabe bei Patienten mit einer Nierenfunktion < 30 ml/min wird in Europa als kontraindiziert angegeben. Die Zubereitung enthält Cyclo-dextrin, das bei niereninsuffizienten Patienten akkumulieren und toxisch sein kann. Telavancin ist gut gewebe- aber schlecht liquorgängig. Das Wechselwirkungspotenzial wird aufgrund der geringen Metabolisierung über das CYP450-Isoenzymssystem als sehr niedrig eingestuft und eine Dosisanpassung ist deshalb bei Leberinsuffizienz nicht erforderlich. Die gleichzeitige Gabe von QT-Zeit verlängernden

Substanzen sollte vermieden werden. Testergebnisse der Gerinnungsuntersuchung können verfälscht werden. Ein Rote-Hand-Brief aus 01/2015 weist auf bedeutende Risiken hinsichtlich Nephrotoxizität, QTc-Verlängerung und Reproduktionstoxizität hin.

Rolle in der Therapie

Auch Telavancin ist ein relativ neues Reserveantibiotikum zur Behandlung einer HAP oder VAP, die bekanntlich oder vermutlich durch MRSA-Stämme verursacht wird. Trotz gezeigter In-vitro-Empfindlichkeit sind die aktuellen klinischen Daten unzureichend, um die Wirksamkeit von Telavancin bei Glykopeptid-intermediär empfindlichen S.-aureus-Stämmen (GISA; Vancomycin MHK 2 bis < 4 mg/l) einschätzen zu können. Die verlängerte Halbwertszeit und dadurch einmal tägliche Gabe, sowie eine verbesserte In-vitro-Wirksamkeit gegenüber Staphylococcus aureus mit erhöhter MHK (> 1–2 mg/l) rechtfertigt aus Sicht des Klinikers keinen routinemäßigen Einsatz, vor allem im Hinblick auf das sehr niedrige Vorkommen von MRSA mit erhöhter MHK. Zudem besitzt Telavancin eine höhere Nephrotoxizität als Vancomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die intensivpflichtige Patienten mit schwerer HAP und VAP häufig entwickeln. Im Rote-Hand-Brief wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Telavancin für keine weitere Indikation angewendet werden darf.

Tedizolid

Tedizolid ist ein neues Oxazolidinon mit starker, ausschließlicher Aktivität gegen grampositive Erreger, einschließlich MRSA-Stämmen und Vancomycin-resistenten Enterokokken. Die Ergebnisse aus einer randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie der Phase III, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Tedizolid und Linezolid bei Patienten mit HAP und VAP untersucht, werden frühestens im Februar 2018 publiziert [5]. Daten aus zwei Zulassungsstudien der Phase III bei akuten Haut- und Weichgewebeeinfektionen belegen keine Unterlegenheit von Tedizolid gegenüber Linezolid bezüglich der Heilungsrate (81,6 % bzw. 79,4 %) und zeigen ein verbessertes Nebenwirkungsprofil mit signifikant weniger gastrointestinalen Symptomen und Thrombozytopenie [13, 16].

Ceftazidim/Avibactam

Ceftazidim/Avibactam (nach WHO/ATC „other cephalosporins“) ist die Kombination aus einem bereits bekannten Cephalosporin der 3. Generation, welches mit einem non-

Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert wurde. Die bisherigen Beta-Lactamase-Inhibitoren waren unwirksam gegenüber Enzymen der Ambler-Klasse A und C. Avibactam schließt nun eine große Lücke, indem es folgende Beta-Lactamasen inhibiert:

- Klasse A: Extended-Spectrum Beta-Lactamasen (ESBL): TEM, SHV, CTX-M und Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)
- Klasse C: AmpC-Cephalosporinasen
- Klasse D: Einige, nicht alle Carbapenemasen (Oxacillinasen): z. B. Oxa-48

Es ist unwirksam gegenüber Enzymen aus der Ambler-Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) und Bakterien, welche eine hohe Anzahl an Effluxpumpen und bestimmten Porinmutationen besitzen. Im grampositiven Bereich ergibt sich keine Spektrumserweiterung durch die Kombination mit Avibactam. Im Gegensatz zu anderen Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen wird das Erregerspektrum durch Avibactam nicht um anaerobe Bakterien erweitert.

Zulassung und Studien

Obwohl bisher klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftazidim/Avibactam nur bei komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen vorliegen, ist es auch für die Behandlung der HAP und VAP bei Erwachsenen zugelassen. Diese Zulassung basiert allein auf Erfahrungen mit Ceftazidim und auf Analysen von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Zusammenhängen. Es ist ebenfalls zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen. In zwei Phase-III-Zulassungsstudien bei komplizierten intraabdominellen Infektionen wurden bei der Behandlung von 1066 Patienten ähnliche Heilungsraten mit Ceftazidim/Avibactam plus Metronidazol wie mit Meropenem erzielt (81,6% bzw. 85,1%) [12]. Die Heilungsraten divergierten auch bei der Behandlung Ceftazidim-resistenter Infektionen nicht signifikant (83,0% bzw. 85,9%). Unerwünschte Nebenwirkungen waren in beiden Vergleichsgruppen ähnlich. In einer weiteren Phase-III-Studie wurden 1020 Patienten mit komplizierten Infektionen des Urogenitaltrakts (einschließlich Pyelonephritis), die durch gramnegative Bakterien verursacht waren, mit Ceftazidim/Avibactam oder Doripenem behandelt [23]. Einer der primären Endpunkte für die Wirksamkeit war die Eradikation der Bakterien. Hierbei zeigte sich Ceftazidim/Avibactam mindestens genauso wirksam wie Doripenem (77% bzw. 71%). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist noch nicht erwiesen.

Pharmakokinetik

Nach parenteraler Gabe zeigt Ceftazidim/Avibactam eine nahezu lineare Pharmakokinetik innerhalb des untersuchten Dosierungsbereichs (50–2000 mg). Es wurde keine nennenswerte Akkumulation nach Mehrfachgabe alle acht Stunden beobachtet. Die relativ kurze Halbwertszeit liegt nach intravenöser Gabe bei etwa zwei Stunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 18 bis 22 Liter. Die Plasmaproteinbindung beträgt weniger als 10% für Ceftazidim und 5 bis 8% für Avibactam. Die Elimination erfolgt zu 80 bis 90% über die Niere durch sowohl tubuläre Sekretion als auch glomeruläre Filtration. Eine Dosisanpassung sollte bei einer GFR < 50 ml/min vorgenommen werden. Ceftazidim und Avibactam können durch Dialyse reduziert werden. Die Entfernung von Avibactam in einer 4-Stunden-Dialyse beträgt etwa 55%. Die Gewebegängigkeit liegt bei 30%, die Liquorgängigkeit ist schlecht. Bei entzündeten Meningen steigt sie jedoch auf etwa 48%.

Das Wechselwirkungspotenzial wird aufgrund der geringen Metabolisierung über das CYP450-Isoenzymssystem und der nicht vorhandenen Inhibierung der größten renalen Transporter als sehr gering eingestuft. Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist deshalb nicht erforderlich. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 5% der behandelten Patienten auftraten, waren ein positiver direkter Coombs-Test, Übelkeit und Diarrhöen.

Rolle in der Therapie

Ceftazidim/Avibactam ist das erste unter den neueren Antibiotika, das sich gegen eine Vielzahl multiresistenter aerober, gramnegativer Bakterien (v. a. Carbapenemase-Bildner) richtet und aufgrund seiner guten Verträglichkeit eine vielversprechende Alternative zum nephrotoxischen Colistin darstellt. In den Zulassungsstudien zeigte es sogar Wirksamkeit gegen Ceftazidim-resistente Enterobacteriaceae, sodass davon auszugehen ist, dass Avibactam die Beta-Lactamase-Resistenz überwindet. Es sollte ausschließlich zur Therapie multiresistenter Enterobakterien eingesetzt werden (v. a. gegen KPC). Aufgrund seiner Neueinführung Anfang 2017 fehlt noch die klinische Erfahrung mit diesem Antibiotikum, die aufgrund des hohen Bedarfs bei der Therapie multiresistenter gramnegativer Erreger sicherlich bald folgen wird.

Ceftolozan/Tazobactam

Auch wenn Ceftolozan/Tazobactam (nach WHO/ATC „other cephalosporins“) bisher nur bei komplizierten intraabdominellen und komplizierten Harnwegsinfektionen

zugelassen wurde [20] und noch keine Zulassung für die Pneumonie vorliegt, sollte es aufgrund seines verbesserten Wirkspektrums gegen multiresistente gramnegative Bakterien, insbesondere Pseudomonas-Spezies, Erwähnung finden. Das intravenös zu applizierende Ceftolozan/Tazobactam ist ein neues Cephalosporin, welches mit einem bekannten Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert wurde.

Erregerspektrum

Ceftolozan hat in vitro eine etwa achtfach erhöhte Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa im Vergleich zu Cef tazidim [21, 24]. Gegen Ceftazidim-sensible Pseudomonas-aeruginosa-Stämme ist es Piperacillin/Tazobactam und Imipenem überlegen und noch aktiv gegen Ceftazidim- und einige Imipenem- und Meropenem-resistente Pseudomonas-aeruginosa-Stämme, je nach Resistenzmechanismus (v. a. gegen AmpC-Bildner, Hochregulierer von Effluxpumpen [MexXY, MexAB] und Herunterregulierer von Membranporinen, OprD). Der Zusatz von Tazobactam trägt zwar nicht zu einer verbesserten Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa bei, erweitert jedoch das Spektrum auf einige ESBL-bildende Bakterien (TEM, SHV, CTX-M, OXA) und Streptokokken-Spezies einschließlich Streptococcus pneumoniae (in vitro). Gegen Staphylokokken und Enterokokken ist es unwirksam. Im Gegensatz zu Ceftazidim/Avibactam ist es wirksam gegen Bacteroides fragilis, gegen die meisten anderen Anaerobier aber ist es unwirksam, weshalb es bei intraabdominellen Infektionen ebenfalls mit Metronidazol kombiniert werden sollte. Es hat keine Aktivität gegen die meisten Carbapenemasen (KPC) und alle Metallo-Beta-Lactamasen. In den Zulassungsstudien zeigte Ceftolozan/Tazobactam ähnliche Heilungsraten wie die Vergleichstherapien Meropenem bzw. Levofloxacin bei der Behandlung komplizierter intraabdomineller- und Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritiden) [20, 24]. Die Heilungsraten lagen sogar noch höher bei Patienten mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae (95,8% für Ceftolozan/Tazobactam bzw. 88,5% für Meropenem). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen waren auch hier in allen Therapiegruppen ähnlich. Am häufigsten traten Übelkeit, Diarrhöen und Kopfschmerzen auf.

Pharmakokinetik

Nach parenteraler Gabe zeigt Ceftolozan/Tazobactam im untersuchten Dosierungsbereich bis 3/1,5 g/Tag eine dosisproportionale, lineare Pharmakokinetik. Es wurde kein nennenswerter Anstieg der Plasmaspiegel nach mehrfacher i. v. Gabe alle acht Stunden über zehn Tage beobachtet. Die Halbwertszeit liegt nach intravenöser Gabe bei etwa drei Stunden für Ceftolozan und etwa einer Stunde für Tazobactam. Die geringe Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 16% bis 21% bzw. 30%. Wie bei den meisten anderen

Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie
CAZ	Ceftazidim
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen
cSSTIs	Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen
CTX	Cefotaxim
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen
CYP450	Cytochrom P450
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamasen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GISA	Glykopeptid-intermediär empfindliche Staphylococcus aureus
GNB	Gramnegative Bakterien
GPB	Grampositive Bakterien
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
MDR	Multiresistente Erreger
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistente Staphylococcus epidermidis
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PRSP	Penicillin-resistente Streptococcus pneumoniae
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie
VRSA	Vancomycin-resistente Staphylococcus aureus
WHO	World Health Organization

Cephalosporinen ist das Verteilungsvolumen eher gering (13,5 [21%]/18,2 l [25%] nach Gabe von 1/0,5 g i. v.). Die Elimination erfolgt rasch zu 95% bzw. 80% als unveränderte Substanz über die Niere. Durch Hydrolyse des Beta-Lactam-Rings von Tazobactam entsteht der pharmakologisch inaktive Tazobactam-Metabolit M1. Die Dosierung muss bei einer GFR von 30 bis 50 ml/min um die Hälfte und zwischen 15 und 29 ml/min um ein Viertel reduziert werden, das Dosierungsintervall von acht Stunden bleibt jedoch unverändert. Ceftolozan/Tazobactam kann mittels Hämodialyse eliminiert werden. Hierdurch werden ungefähr 66% von Ceftolozan, 56% von Tazobactam sowie 51% des M1-Metaboliten von Tazobactam eliminiert. Zur Gewebegängigkeit liegen bisher keine ausreichenden Daten vor. Die Liquorgängigkeit ist nicht untersucht. Eine Studie mit 51 Patienten zeigt eine gute Penetration in die epitheliale Lungenflüssigkeit [3], wobei jedoch eine deutlich erhöhte Dosierung bei nosokomialer Pneumonie erforderlich

zu sein scheint [26]. Das Wechselwirkungspotenzial wird als sehr gering eingestuft, da keine Metabolisierung in der Leber stattfindet. Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist deshalb nicht erforderlich.

Rolle in der Therapie

Die Stärke von Ceftolozan/Tazobactam liegt vor allem in seinem erweiterten Spektrum gegen multiresistente *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme, aber auch gegen ESBL-produzierende Enterobacteriaceae. Da es auch bei einigen, aber nicht allen Carbapenem-resistenten *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen, wirksam ist, sollte automatisch eine In-vitro-Testung bei klinisch relevanten Stämmen durch das mikrobiologische Labor erfolgen, sodass keine Zeitverzögerung entsteht. Es bietet eine gute Alternative zu Carbapenemen bei schweren Infektionen mit ESBL-Bildnern, wobei es aufgrund des hohen Preisunterschieds zurzeit nur wenige Kliniker den günstigeren Carbapenemen vorziehen werden. Höhere Dosierungen (3 g i. v. alle 8 Stunden) von Ceftolozan/Tazobactam werden aktuell in Phase-III-Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie untersucht. Ergebnisse aus dieser Studie werden frühestens im Februar 2018 erwartet [4].

Diskussion

Die Markteinführung der vorgestellten Antiinfektiva ist zweifelsfrei als erfolgreicher Fortschritt für die Therapie schwieriger zu behandelnder Pneumonien zu werten. Allerdings ist die Anzahl neuer Antiinfektiva überschaubar, und es sind wenige weitere Marktzulassungen in absehbarer Zukunft zu erwarten. Dies steht im Gegensatz zu der zunehmenden Relevanz multiresistenter Erreger und zur wachsenden öffentlichen und politischen Aufmerksamkeit für die Gefahr, die unserer Gesellschaft durch den Verlust erfolgreicher antiinfektiver Therapiemöglichkeiten droht. Hierfür gibt es verschiedene Gründe. Der gewichtigste dürfte sein, dass einerseits die Entwicklungskosten für Antiinfektiva auch aufgrund hoher Zulassungshürden relativ hoch sind und andererseits die zu erwartenden Gewinne für die nur kurzfristig einzusetzenden Medikamente im Vergleich zu medikamentösen Therapien chronischer Erkrankungen relativ niedrig sind. Die öffentliche und politische Aufmerksamkeit muss daher in konstruktive Maßnahmen münden, die Neuentwicklungen antiinfektiver Therapien fördern. Gleichzeitig sind wir Ärzte gefordert,

Dr. med. Caroline Isner, Oberärztin, Leiterin des Antibiotic Stewardship der Charité, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Herr Stephan Achterberg, Apotheker, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Martin Witzenrath, stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie und Leiter des Arbeitsbereiches Pulmonale Inflammation der Charité – Universitätsmedizin Berlin

mit den uns zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten verantwortungsvoll umzugehen.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dr. J. Lienau für das Lektorat. Die Erstellung der Arbeit wurde unterstützt durch das Forschungskonsortium CAPSyS „Systemmedizin der ambulant erworbenen Pneumonie“ (e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin, Bundesministerium für Bildung und Forschung, FKZ 01ZX1304B).

Interessenkonflikterklärung

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

New anti-infective drugs for the treatment of pneumonia

Pneumonia is one of the most common infectious diseases in Germany and worldwide. While community-acquired pneumonia in immunocompetent patients in Germany is usually efficiently treated by established anti-infective agents, treating travelers returning from countries with high incidence of multidrug resistant (MDR) pathogens remains a challenge. Further, patients with nosocomial pneumonia, especially those in ICUs (intensive care units), are at high risk of infection with multidrug resistant pathogens.

According to the local pathogen and resistance profile, the respective anti-infective drug is selected. In cases where drug resistant pathogens are detected or suspected, new anti-infective agents are needed. The aim of this brief review is to give a short overview of the most important, newly approved anti-infective drugs suitable for medicating hard-to-treat pneumonia patients.

Key words: Pneumonia; anti-infective agents; multidrug resistant pathogens

Literatur

1. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014;59:51–61.
2. Barriere SL. The ATTAIN trials: efficacy and safety of telavancin compared with vancomycin for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Future Microbiol* 2014;9:281–9.
3. Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, Rodvold KA, et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2463–9.
4. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilator-Associated Pneumonia (MK-7625A-008) (ASPECT-NP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070757> (Zugriff am 31.03.2017).
5. ClinicalTrials.gov. Tedizolid Phosphate (TR-701 FA) vs Linezolid for the Treatment of Nosocomial Pneumonia (MK-1986-002). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02019420?term=NCT02019420> (Zugriff am 31.03.2017).
6. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, et al. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy]. *Pneumologie* 2012;66:707–65.
7. Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, et al. [Management of adult community-acquired pneumonia and prevention – Update 2016]. *Pneumologie* 2016;70:151–200.
8. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftobiprole activity against over 60,000 clinical bacterial pathogens isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3882–8.
9. File TM, Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51:1395–405.
10. Kaye KS, Udeani G, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Hosp Pract* 2015;43:144–9.
11. LaVie KW, Anderson SW, O’Neal HR, Jr, Rice TW, et al. Neutropenia associated with long-term ceftaroline use. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:264–9.
12. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2016;62:1380–9.
13. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:696–705.
14. Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr, Strauss RS, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:240–6.
15. Polenakovik HM, Pleiman CM. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: case series and review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:450–5.
16. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, et al. Tedizolid phosphate vs. linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309:559–69.
17. Robert Koch Institut. Datenbank: Resistenzübersicht. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx> (Zugriff am 31.03.2017).
18. Rose WE, Schulz LT, Andes D, Striker R, et al. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5296–302.
19. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, Kanafani ZA, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011;52:31–40.
20. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 2015;60:1462–71.
21. Tato M, Garcia-Castillo M, Bofarull AM, Canton R, et al. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:502–10.
22. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Neue Antibiotika: Den Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien wahren. <https://www.vfa.de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html> (Zugriff am 31.03.2017).
23. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016;63:754–62.
24. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949–56.
25. Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, Pogliano J, et al. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:66–73.
26. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol* 2016;56:56–66.
27. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Casapao AM, et al. Multicenter observational study of ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02015–6.

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

Unser Newsblog: Pharmakotherapie

Unsere Redakteurin
Dr. Maja Christ bloggt für Sie:
Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

Antiretrovirale Therapie mit Eintabletten-Präparaten

Ralf Stahlmann und Hartmut Lode, Berlin

Etwa 30 Jahre nach Einführung des ersten Virustatikums zur antiretroviralen Therapie stehen jetzt mehr als zwei Dutzend Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung. Heute werden zunehmend Präparate eingesetzt, die drei Substanzen in einer Tablette enthalten; sechs entsprechende Präparate sind im Handel. Die älteste Kombination ist Atripla[®], das Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil enthält. Ähnlich zusammengesetzt ist Eviplera[®]: Efavirenz wurde hier durch das besser verträgliche Rilpivirin ersetzt. Mit Stribild[®] wurde erstmals eine Kombination mit einem Integrase-Inhibitor verfügbar. Die Zubereitung enthält die antiretroviral wirksamen Substanzen Elvitegravir, Tenofovir-Disoproxil und Emtricitabin. Zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist außerdem der Enzyminhibitor Cobicistat enthalten. Im Triumeq[®] werden die zwei Nucleosidderivate Lamivudin und Abacavir mit Dolutegravir, einem anderen Integrase-Inhibitor, kombiniert. Die beiden neuesten Dreifachkombinationen Genvoya[®] und Odefsey[®] entsprechen Stribild[®] und Eviplera[®], jedoch wird in beiden Tenofovir-Alafenamid, ein optimiertes Prodrug von Tenofovir, verwendet. Die Entwicklung der Kombinationspräparate zur einmal täglichen Einnahme dokumentiert die Fortschritte, die in den vergangenen zehn Jahren gemacht wurden. Das größte Problem im Zusammenhang mit der HIV-Epidemie bleibt jedoch ungelöst: Es ist kein Arzneimittel in Sicht, das die Eradikation des Erregers ermöglicht und somit zur Heilung des Patienten führt.

Arzneimitteltherapie 2017;35:438–50.

Meilensteine in der Entwicklung der antiretroviralen Therapie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie ist gut wirksam und verträglich.

Ein Raucher, der mit den heute üblichen Kombinationen behandelt wird, verliert wahrscheinlich mehr Lebensjahre durch das Rauchen als durch die HIV-Infektion [14].

Die regelmäßige Einnahme der Arzneimittel – also eine hohe Compliance oder Adhärenz des Patienten – gehört bei der HIV-Infektion (HIV: humanes Immundefizienzvirus) zu den wesentlichen Voraussetzungen einer dauerhaft erfolgreichen Therapie. Da zahlreiche Studien gezeigt haben, dass die Zuverlässigkeit der Einnahme umso besser ist, je weniger Tabletten genommen werden müssen, stellen die Kombinationspräparate mit drei Wirkstoffe in einer Tablette einen wesentlichen Fortschritt bei der Behandlung der Erkrankung dar. Inzwischen sind sechs verschiedene Fixkombinationen im Handel. Die pharmakologischen Eigen-

schaften ihrer Inhaltsstoffe und die relevanten klinischen Studien sollen im Fokus dieser Übersichtsarbeit stehen (Tab. 1).

Als erstes Arzneimittel zur antiretroviralen Therapie wurde 1987 das Nucleosid Zidovudin (= Azidothymidin, AZT) zugelassen. Die früher empfohlenen hohen Dosen waren schlecht verträglich, zudem ist eine Monotherapie nicht nachhaltig wirksam, weil das HI-Virus rasch resistent wird. Resistenz gegen Nucleosid-Analoga kann durch strukturelle Veränderung in der reversen Transkriptase hervorgerufen werden oder die bereits eingebauten Nucleosid-Analoga werden aus der DNA wieder entfernt, sodass kein Abbruch der DNA-Synthese erfolgt. Diese Thymidin-Analoga-Mutationen (TAM) verursachen Resistenzen gegen alle verfügbaren nucleosidischen Hemmstoffe der reversen Transkriptase [15].

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Reichsstraße 2, Ärztehaus (1. Stock), Am Theodor-Heuss-Platz, 14052 Berlin

Tab. 1. Kombinationspräparate zur einmal täglichen antiretroviralen Therapie mit drei antiviralen Wirkstoffen in einer Tablette

	Nukleoside (NRTI, Inhibitoren der RT)			Nukleotide (NRTI, Inhibitoren der RT)		Andere Wirkstoffe (NNRTI, nicht-nukleosidische Inhibitoren der RT)		Integrase-Inhibitoren (INST)		Zusätzliche Wirkstoffe (CYP-Inhibitor)
	Emtricitabin (FTC) 200 mg	Lamivudin (3TC) 300 mg	Abacavir (ABC) 600 mg	Tenofovir-Disoproxil (TDF) 245 mg*	Tenofovir-Alafenamid (TAF) 10/25 mg*	Efavirenz (EFV) 600 mg	Rilpivirin (RPV) 25 mg	Elvitegravir (EVG) 150 mg	Dolutegravir (DTG) 50 mg	Cobicistat (COB) 150 mg
Atripla® (2008)	FTC			TDF		EFV				
Eviplera® (2011)	FTC			TDF		RPV				
Stribild® (2013)	FTC			TDF				EVG		COB
Triumeq® (2014)	3TC		ABC					DTG		
Genvoya® (2015)	FTC			TAF (10 mg)				EVG		COB
Odefsey® (2016)	FTC			TAF (25 mg)		RPV				

CYP: Cytochrom-P450; RT: reverse Transkriptase

*Die beiden Tenofovir-Prodrugs liegen als Salze der Fumarsäure vor.

245 mg Tenofovir-Disoproxil entsprechen 300 mg Tenofovir-Disoproxil-Fumarat; 10 mg bzw. 25 mg Tenofovir-Alafenamid entsprechen 11 mg bzw. 28 mg Tenofovir-Alafenamid-Fumarat

Ein wesentlicher Fortschritt wurde erst in den 90er-Jahren mit der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) erreicht, die früher als HAART (Highly active antiretroviral therapy) bezeichnet wurde. Durch die Kombination von drei Wirkstoffen lässt sich die virale Resistenzentwicklung dauerhaft verhindern. In den vergangenen Jahrzehnten sind mehr als 30 Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion in den Handel gekommen, sodass heute diverse Dreierkombinationen mit Stoffen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen verordnet werden können.

Die Bedeutung der Adhärenz bzw. Compliance des Patienten ist in der Therapie von Infektionskrankheiten seit langem bekannt. Bereits vor 60 Jahren wurden die Nachteile einer oralen Antibiotikatherapie beschrieben [16].

“...one of the disadvantages of the oral route is that a large share of the responsibility for carrying out the prescribed therapy rests with the patient.”

Bei chronischen Infektionen, wie der HIV-Infektion, ist die orale Behandlung auf Dauer jedoch praktisch alternativlos. Angesichts der Notwendigkeit zur lebenslangen Therapie und der raschen Resistenzentwicklung der Viren bei subinhibitorischen Konzentrationen der Wirkstoffe ist eine möglichst optimale Adhärenz des Patienten von erheblicher Bedeutung.

Daher ist die Entwicklung von Präparaten mit drei Wirkstoffen in einer Tablette oder Kapsel, die nur einmal täglich genommen werden muss, als ein wesentlicher Fortschritt zu bewerten [12]. In aktuellen Leitlinien werden die fixen Kombinationspräparate daher als eine Option für die Initialtherapie empfohlen [6, 13].

Atripla® – der Pionier mit drei Hemmstoffen der reversen Transkriptase

Mit Atripla® steht seit 2008 erstmals ein Präparat zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung, das wegen der langen Halbwertszeit seiner Inhaltstoffe nur einmal täglich eingenommen werden muss. In der Filmtablette werden drei Hemmstoffe der reversen Transkriptase kombiniert: Efavirenz (600 mg), Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir-Disoproxil (245 mg). Die hier verwendete Kombination aus dem Nukleosid-Analogen Emtricitabin und dem Nukleotid-Analogen Tenofovir – die mittlerweile ebenfalls als Zweierkombination unter dem Handelsnamen Truvada® erhältlich ist – hat sich bewährt und bildet auch die Grundlage für vier der fünf weiteren Kombinationspräparate zur einmal täglichen Anwendung (Tab. 1 und 2).

Emtricitabin zeigt enge Verwandtschaft zu Lamivudin – in beiden liegt ein modifizierter, schwefelhaltiger Zuckeranteil vor, der im Gegensatz zum natürlichen Zuckerbaustein nicht D-, sondern L-konfiguriert ist. Dies bewirkt, dass diese Stoffe deutlich schlechter durch die mitochondria-

Tab. 2. Eigenschaften der Kombinationspräparate zur einmal täglichen antiretroviralen Therapie [mod. nach 12]

	Vorteile	Nachteile	Interaktionen, Praktische Hinweise
Atripla® (2008) EFV TDF FTC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lange Erfahrung mit dieser Kombination ■ Tenofovir und Emtricitabin wirken auch bei Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Präparat ist nur bei vorbehandelten Patienten indiziert ■ EFV verursacht relativ häufig neuropsychiatrische Nebenwirkungen (Cave: Patienten mit Depression, Psychose etc.) und Exantheme (leichte bis mittlere Ausprägung) sowie einen Anstieg der Blutlipide ■ EFV besitzt ein teratogenes Potenzial (Relevanz für den Menschen jedoch unklar) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht bei Patienten mit $Cl_{CR} < 50$ ml/min ■ Einnahme am Abend wird empfohlen, um ZNS-Wirkungen abzuschwächen ■ Einnahme nüchtern, da Nahrung die Resorption verbessert und unerwünschte Wirkungen häufiger sein können
Eviplera® (2011) RPV TDF FTC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bessere Verträglichkeit als EFV (neuropsychiatrische Wirkungen, Exantheme, Blutlipide) ■ Tenofovir und Emtricitabin wirken auch bei Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kombination wird nicht empfohlen bei Patienten mit hohen HIV-RNA-Werten ($> 100\,000$/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht bei Patienten mit $Cl_{CR} < 50$ ml/min ■ Rilpivirin verursacht QT-Verlängerung in <i>supratherapeutischen</i> Dosen; Cave bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern ■ RPV wird im sauren Milieu resorbiert (Cave: Protonenpumpenhemmer, Antazida) ■ Tabletten müssen mit Nahrung genommen werden
Stribild® (2013) EVG/COB TDF FTC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bessere Verträglichkeit als EFV (neuropsychiatrische Wirkungen, Exantheme, Blutlipide) ■ Tenofovir und Emtricitabin wirken auch bei Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zusatz von Cobicistat erforderlich, um die Kinetik von Elvitegravir zu verbessern ■ Cobicistat hemmt die Sekretion von Creatinin in der Niere (s. Text) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht bei Patienten mit $Cl_{CR} < 70$ ml/min ■ Arzneimittelinteraktionen <ul style="list-style-type: none"> - CYP-Inhibition durch COB (Ursache von Interaktionen mit zahlreichen Arzneistoffen) - Komplexbildung mit di- und trivalenten Kationen (nicht zusammen mit Antazida) ■ Einnahme zusammen mit Nahrung (sonst u. U. zu niedrige Spiegel)
Triumeq® (2014) DTG ABC 3TC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dolutegravir-basierte Therapien waren überlegen im Vergleich zu Efavirenz- oder Darunavir-basierten Regimen, sie waren Raltegravir-basierten Regimen nicht unterlegen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwerwiegende Exantheme vor allem bei Patienten mit dem HLA-Allel B5701 ■ Dolutegravir hemmt die Sekretion von Creatinin in der Niere (s. Text) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht bei Patienten mit $Cl_{CR} < 50$ ml/min ■ Vor Beginn der Therapie: Untersuchung, ob das HLA-Allel B5701 vorliegt ■ Arzneimittelinteraktionen (relativ wenige): <ul style="list-style-type: none"> - Komplexbildung mit di- und trivalente Kationen (nicht zusammen mit mineralischen Antazida) ■ Einnahme mit einer Mahlzeit oder nüchtern

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

	Vorteile	Nachteile	Interaktionen, Praktische Hinweise
Genvoia® (2015) EVG/COB TAF FTC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tenofovir-Alafenamid verursacht weniger unerwünschte renale Wirkungen und eine geringere Abnahme der Knochendichte als Tenofovir-Disoproxil ■ Tenofovir und Emtricitabin wirken auch bei Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zusatz von Cobicistat erforderlich, um die Kinetik von Elvitegravir zu verbessern. ■ Cobicistat hemmt die Sekretion von Creatinin in der Niere (s. Text) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht bei Patienten mit $Cl_{CR} < 30$ ml/min ■ Arzneimittelinteraktionen: <ul style="list-style-type: none"> - CYP-Inhibition durch COB (Ursache von Interaktionen mit zahlreichen Arzneistoffen) - Komplexbildung mit di- und trivalenten Kationen (nicht zusammen mit mineralischen Antazida) ■ Einnahme zusammen mit Nahrung (sonst u. U. zu niedrige Spiegel)
Odefsey® (2016) RPV TAF FTC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tenofovir-Alafenamid verursacht weniger unerwünschte renale Wirkungen und eine geringere Abnahme der Knochendichte als Tenofovir-Disoproxil ■ Tenofovir und Emtricitabin wirken auch bei Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kombination wird nicht empfohlen bei Patienten mit hohen HIV-RNA-Werten ($> 100\,000$/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht bei Patienten mit $Cl_{CR} < 30$ ml/min ■ Rilpivirin verursacht QT-Verlängerung in <i>supratherapeutischen</i> Dosen; Cave bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern ■ RPV wird im sauren Milieu resorbiert (Cave: Protonenpumpenhemmer, Antazida) ■ Tabletten müssen mit Nahrung genommen werden

Cl_{CR} : Creatinin-Clearance; CYP: Cytochrom-P450;

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; COB: Cobicistat; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; ; RPV: Rilpivirin;

TAF: Tenofovir-Alafenamid; TDF: Tenofovir-Disoproxil

le Polymerase- γ in die DNA eingebaut werden und damit eine hohe Selektivität zur reversen Transkriptase aufweisen. Emtricitabin ist ein am Cytosin in 5-Stellung fluoriertes Derivat des Lamivudins (Abb. 1). Der strukturelle Unterschied ist gering, aber er beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften. Während Lamivudin mit einer Halbwertszeit von etwa fünf bis sieben Stunden aus dem Plasma eliminiert wird, liegt die Halbwertszeit von Emtricitabin bei acht bis zehn Stunden. Eine Voraussetzung für die Wirkung dieser Analoga ist ihre intrazelluläre Phosphorylierung. Die intrazelluläre Halbwertszeit des Emtricitabin-Triphosphats in Monozyten liegt bei 39 Stunden, aufgrund dieser langen Verweildauer ist die einmal tägliche Anwendung möglich.

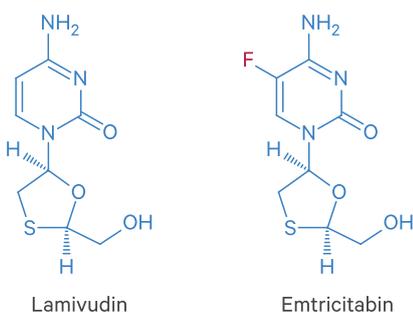


Abb. 1. Emtricitabin ist ein am Cytosin in 5-Stellung fluoriertes Derivat des Lamivudins

Einige pharmakokinetische Parameter zu den Wirkstoffen der beschriebenen Präparate wurden in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tenofovir ist ein Nukleotid-Analogon, das sich vom Adenin ableitet; es weist im Gegensatz zu den Nukleosid-Analoga eine Phosphonatgruppe im Molekül auf und die bei Nukleosiden notwendige primäre Phosphorylierung entfällt: das Tenofovir-Diphosphat entspricht in seiner biologischen Aktivität den Triphosphaten der Nukleoside. Es wird ebenfalls nur langsam mit einer Halbwertszeit von mehr als 60 Stunden aus den Zellen freigesetzt. Da es zu hydrophil ist, um aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen zu werden, liegt es in Form des Disoproxils – einem „Einschleus-ester“ – vor, der im Blut durch Esterasen rasch gespalten wird und so zu hohen Tenofovir-Konzentrationen führt. Die hohen Tenofovir-Spiegel wirken unter anderem an der Niere und können dort unerwünschte Wirkungen hervorrufen (Abb. 2). Die Mechanismen, die dem nephrotoxischen Potenzial zugrunde liegen, sind nicht im Einzelnen geklärt. Die klinischen Erfahrungen zeigen jedoch, dass die Wirkung individuell sehr variabel ist. In aktuellen Arbeiten wurde der Wirkstoff als Substrat des Efflux-Transporters ABCC11 (=MRP8) identifiziert. Eine schwache Aktivität dieses Transporters könnte für eine Anreicherung von Tenofovir in den Zellen des proximalen Tubulus ver-

Tab. 3. Pharmakokinetische Eigenschaften der Inhaltsstoffe der Kombinationspräparate

	Lamivudin (3TC)	Abacavir (ABC)	Emtricitabin (FTC)	Tenofovir-Disoproxil (TDF)	Tenofovir-Alafenamid (TAF)	Efavirenz (EFV)	Rilpivirin (RPV)	Elvitegravir (in Stribild®) (EVG)	Dolutegravir (DTG)
Bioverfügbarkeit [%] nach oraler Gabe	85	80	90	25	kA	40	kA	kA	kA
Einfluss von Mahlzeiten auf die AUC	Gering	Gering	Kein Einfluss	↑ (ca. 40%)	↑ (ca. 50%)	↑ (ca. 30%)	↑ (ca. 70%)	↑ (ca. 36%) 20% Fett ↑ (ca. 91%) 50% Fett	↑ (ca. 65%)
Eliminationshalbwertszeit* [h]	5–7	1,5**	10	12–18 (Tenofovir)	0,5 (TAF) 32 (Tenofovir)	52–76	48	13	14
Proteinbindung [%]	16–36	50	< 4	Plasma: < 1% Serum: 7,2% (Tenofovir)	80 (TAF)	> 99	> 99	98–99	> 99
Metabolismus	5–10%	Glucuronidierung, Alkoholdehydrogenase	13%	Nicht bekannt	1-Carboxylesterase (CES) in der Leber; Cathepsin A in PBMC	CYP3A4 CYP2B6 CYP2A6	Glucuronidierung UGT1A1 CYP3A4	CYP3A4 Glucuronidierung UGT1A1/3	Glucuronidierung UGT1A1
Renale Exkretion der Muttersubstanz [%]	70	2	85	< 1 (Elimination renal als Tenofovir)	< 1 (Elimination renal als Tenofovir)	< 1	< 1	< 1	< 1

*Die Elimination der Triphosphate aller Nucleoside erfolgt langsamer als die Elimination der Ausgangsstoffe.

**Abacavir ist ein Prodrug, das relativ rasch zum aktiven Carbovir bzw. Carbovir-Triphosphat metabolisiert wird.

CYP: Cytochrom-P450; kA: keine Angaben; PBMC: mononukleären Zellen im peripheren Blut

verantwortlich sein [24]. Ein neueres Prodrug ist Tenofovir-Alafenamid (TAF), das niedriger dosiert werden kann und weniger Einfluss auf die Nierenfunktion hat (Abb. 2). Die beiden neueren Kombinationen, die diesen Wirkstoff enthalten, werden weiter unten beschrieben.

Resistenz kann gegenüber Emtricitabin oder Tenofovir auftreten; bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution in der reversen Transkriptase und bei Tenofovir aufgrund einer K65R-Substitution im Enzym. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation sind kreuzresistent gegenüber Lamivudin, bleiben aber empfindlich gegenüber Tenofovir und anderen Nucleosiden.

Emtricitabin und Tenofovir zeigen auch Aktivität gegen das Hepatitis-B-Virus. Wenn Atripla® oder andere Arzneimittel mit diesen Inhaltsstoffen bei HIV-Patienten mit einer HBV-Koinfektion abgesetzt werden, kann es zu schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis kommen. Daher müssen die Patienten mindestens vier Monate nach Ende der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Laboruntersuchungen überwacht werden.

Efavirenz – ein nicht-nucleosidischer Hemmstoff – ist der dritte Bestandteil in Atripla®. In einer vergleichenden

Studie wurde 1999 die Überlegenheit dieses Arzneistoffs im Vergleich zu dem Protease-Inhibitor Indinavir gezeigt. Seitdem ist Efavirenz zu einem Standardmittel der antiretroviralen Therapie geworden. Es weist in vitro eine hohe Aktivität gegen HIV-1 auf; nach oraler Gabe wird es gut resorbiert und mit einer relativ langen Halbwertszeit hepatisch eliminiert. Allerdings sind auch einige Nachteile mit der Therapie verbunden. Typisch für Efavirenz sind ZNS-Störungen, die sich als Schwindel und Benommenheit (dizziness) manifestieren. Sehr häufig kommt es zu Schlafstörungen mit Alpträumen. Zwar bilden sich die Symptome im Laufe der Behandlung zurück, bei etwa jedem fünften Patienten persistieren sie aber. Efavirenz kann ferner eine schmerzhafte Gynäkomastie verursachen. Der Arzneistoff wird über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme metabolisiert (CYP3A4, CYP2B6, CYP2A6). Sowohl eine Inhibition (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) als auch eine Induktion (CYP3A4, CYP2B6) dieser Enzyme ist bekannt. Zahlreiche mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln müssen daher beachtet werden. Efavirenz besitzt ein teratogenes Potenzial und sollte daher bei Frauen vor der Menopause nicht bzw. nur bei strikter Kontrazeption angewandt werden.

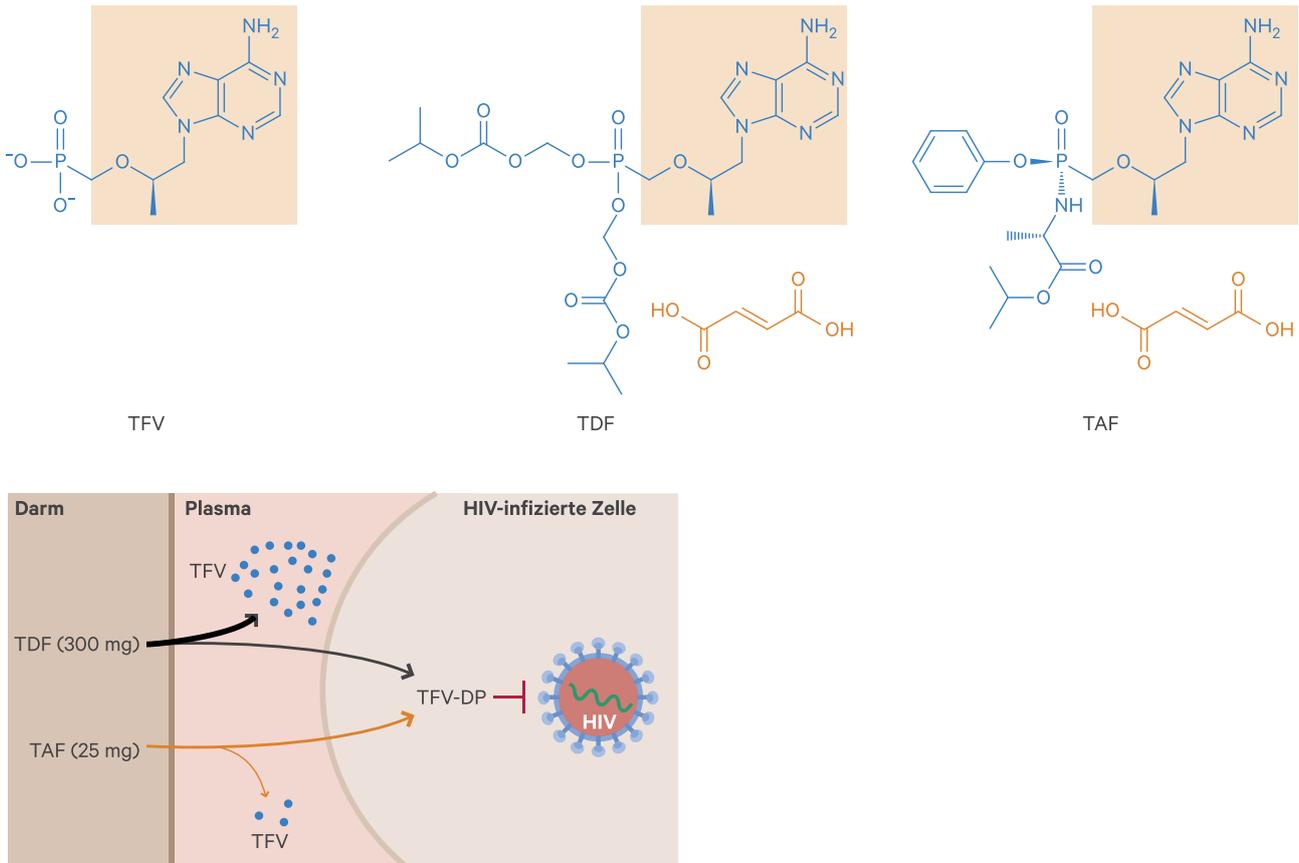


Abb. 2. Intra- und extrazelluläre Konzentrationen von Tenofovir nach Verabreichung zwei verschiedener Prodrugs [mod. nach 19]
 TFV: Tenofovir; TFV-DP: Tenofovir-Diphosphat; TAF: Tenofovir-Alafenamid-Fumarat; TDF: Tenofovir-Disoproxil-Fumarat

Grundlage für den jahrelangen Erfolg des Präparats Atripla® war eine vergleichende Studie mit insgesamt 517 HIV-positiven Erwachsenen. Die klinische Wirksamkeit war besser als in der Vergleichsgruppe, die neben einmal täglich verabreichtem Efavirenz mit einer Kombination aus Zidovudin und Lamivudin (=Combivir®) zweimal täglich behandelt worden war. Bei 84% der Atripla-Patienten wurde das Virus unter einen Wert von 400 Kopien/ml Blut reduziert; in der Vergleichsgruppe war dies nur bei 73% der Fall. Auch unter den Aspekten der Resistenzentwicklung und der Abbruchrate war die Atripla®-Kombination überlegen. In dieser Gruppe wurde die Therapie von 4% der Patienten abgebrochen, gegenüber 9% in der Vergleichsgruppe [11].

Obwohl die Patienten zuvor keine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, ist die Indikation für eine Therapie mit Atripla® eingeschränkt. Laut Fachinformation ist Atripla® zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion indiziert, falls keine Resistenzen vorliegen. Atripla® wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 50 ml/min). Die Anwendung der inzwischen „klassischen“ Dreierkombination geht seit einigen Jahren zurück, denn die neueren Arzneimittel überzeugen vor allem durch eine bessere Verträglichkeit.

Eviplera® – Efavirenz wurde durch Rilpivirin ersetzt

Eine dem Präparat Atripla® entsprechende Dreierkombination mit Rilpivirin anstelle von Efavirenz wird in Europa seit 2011 unter dem Handelsnamen Eviplera® angeboten (in den USA: Complera™). Rilpivirin war ebenso wirksam wie Efavirenz, erwies sich jedoch als der deutlich besser verträgliche Arzneistoff. Exantheme und ZNS-Symptome traten seltener auf. Bei Patienten mit hoher Viruslast bei Behandlungsbeginn (>100 000 Kopien/ml) kam es allerdings in der Rilpivirin-Gruppe häufiger als bei den Efavirenz-behandelten Patienten zu einem Therapieversagen durch virale Resistenz. Sowohl die Resistenz gegen nicht-nukleosidische Transkriptase-Inhibitoren als auch gegen Nukleosid-Analoga war häufiger.

Rilpivirin wird nicht empfohlen bei Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie mehr als 100 000 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Blut gemessen werden.

In aktuellen Übersichten informiert die International Antiviral Society (www.aisusa.org) regelmäßig über die bisher in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Mutationen im HIV-Genom, die mit der Entwicklung resistenter Viren verbunden sind [28]. Insgesamt sind Mutationen an neun verschiedenen Positionen im Gen der reversen Transkriptase bekannt, die zu einem Austausch einer Aminosäure in der reversen Transkriptase führen und eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verursachen. Zum Beispiel kann die Aminosäure Glutamat in Position 138 des Proteins gegen Alanin, Glycin, Lysin, Glutamin oder Arginin ausgetauscht werden. Der Austausch einer einzigen Aminosäure – Tyrosin gegen Leucin in Position 188 – reduziert die Empfindlichkeit um das Sechsfache. Aus Veränderungen in zwei Positionen kann eine noch höhere Abnahme der Empfindlichkeit resultieren.

Stribild® – die erste Kombination mit einem Integrase-Inhibitor

Mit Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir stehen drei Hemmstoffe der HIV-Integrase zur Verfügung. Mit der Entwicklung dieser Wirkstoffe wurde es möglich, nach der reversen Transkriptase und der Protease ein drittes viruseigenes Enzym gezielt zu hemmen. Die Wirkstoffe unterscheiden sich deutlich in ihrer Struktur; gemeinsam ist jedoch ihre Eigenschaft, mit divalenten Kationen Chelatkomplexe zu bilden. Die Integration der viralen DNA in das Genom des Menschen verläuft in mehreren Schritten: Zunächst bindet das Enzym Integrase im Zytoplasma an die virale DNA (Präintegrationskomplex), in einem zweiten Schritt

schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus (3'-Prozessierung, Bildung neuer 3'-Hydroxyl-Gruppen), und schließlich wird der veränderte Präintegrationskomplex in den Zellkern transportiert und die Integrase katalysiert die kovalente Integration der viralen DNA in die Wirts-DNA („Strangtransfer“). Der zuletzt genannte Schritt wird durch die Integrase-Inhibitoren spezifisch gehemmt, sie werden daher auch als „Strangtransfer-Inhibitoren“ (INSTI) bezeichnet. In Zellkulturen wurde mit diesen Inhibitoren bereits bei nanomolaren Konzentrationen eine deutliche Hemmung der viralen Vermehrung beobachtet.

Integrase-Inhibitoren haben aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit zunehmend an Bedeutung in der antiretroviralen Therapie gewonnen.

Der erste verfügbare Integrase-Inhibitor Raltegravir muss zweimal täglich verabreicht werden, die beiden anderen liegen jedoch als Kombinationspräparate zur einmal täglichen Einnahme vor. In Stribild® wurde Elvitegravir mit Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil kombiniert.

Eine weitere in Stribild® enthaltene Substanz ist der neu entwickelte CYP3A4-Hemmstoff Cobicistat. Es erhöht die systemische Exposition von Elvitegravir, indem es die Bioverfügbarkeit verbessert, den Abbau hemmt und so die Halbwertszeit verlängert. Das Prinzip des Boosting ist von der Kombination aus Protease-Inhibitoren wie Lopinavir mit Ritonavir (= Kaletra®) bekannt. Obwohl Ritonavir in diesen Kombinationen in niedrigen, antiviral unwirksamen Dosen eingesetzt wird, ist die Einnahme mit gastrointestinaler Unverträglichkeit verbunden. Cobicistat weist eine sehr ähnliche chemische Struktur auf wie der Protease-Inhibitor Ritonavir, eine eigene antivirale Aktivität besitzt es jedoch nicht. Durch gezielte Änderungen der chemischen Struktur ist es gelungen, die Wirkung des Ausgangsmoleküls auf die Protease zu beseitigen, seine gegenüber metabolisierenden Enzymen inhibitorischen Eigenschaften jedoch zu optimieren. Bei Gabe von Ritonavir werden neben den Isoenzymen CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2 auch die Glucuronidierung sowie einige Effluxproteine, wie das Permeability-Glycoprotein (P-gp = MDR1 oder ABCB1), beeinflusst. Bei Cobicistat handelt es sich um einen selektiveren CYP3A4-Inhibitor, mit einer schwachen Wirkung auf CYP2D6. Zum Wirkprofil von Cobicistat gehört allerdings die Hemmung von zwei Transportproteinen, dem P-gp und dem Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Protein (MATE-1 = SLC47A1). Hieraus ergibt sich für Cobicistat eine Reihe von möglichen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen und physiologischen Vorgängen. Durch Hemmung des

Creatinin-Transports via SLC47A1 in der Niere kommt es zu einem Anstieg von Creatinin im Plasma. Wenn diese Werte zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) herangezogen werden, resultiert eine scheinbare Einschränkung der Nierenfunktion. Eine gezielte Untersuchung der GFR mit Iohexol zeigte jedoch, dass die Nierenfunktion durch Cobicistat nicht beeinträchtigt wird. Ähnliche Veränderungen des Serumcreatinins sind auch mit anderen Arzneimitteln wie Trimethoprim, Cimetidin oder Dolutedarivir beschrieben worden [26].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Stribild® wurde in zwei Doppelblindstudien bei mehr als 1400 nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten untersucht. In der ersten Studie wurden die Studienteilnehmer einmal täglich mit Stribild® oder mit der Fixkombination Atripla® (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-Disoproxil) behandelt [22]. Bei den mit Elvitegravir behandelten Patienten zeigte sich bereits in den ersten Wochen eine rasche Rückbildung der Virämie (Abb. 3).

In der zweiten, ähnlich angelegten Studie erhielten die Patienten anstatt von Efavirenz den Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor Atazanavir (Reyataz®). Nach einem und nach etwa zwei Jahren erfolgte die Auswertung der virologischen Ansprechrate. Im Vergleich mit dem Atazanavir-basierten Regime lag nach 96 Wochen bei 83 % bzw. 82 % ein virologisch gesichertes Ansprechen vor [20]; in der anderen Phase-III-Studie lagen die Erfolgsraten bei 84 % und 82 % [29].

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die mit der Elvitegravir-haltigen Kombination Stribild® oder der Efavirenz-haltigen Kombination Atripla® 96 Wochen lang behandelt wurden. Es muss berücksichtigt werden, dass es sich um „unerwünschte Ereignisse“ handelt und der Kausalzusammenhang mit den Medikamenten nicht gesichert ist. Die Daten dieser umfangreichen Doppelblindstudie gestatten aber einen Vergleich zwischen den beiden Kombinationen. Die am häufigsten registrierten Symptome waren Übelkeit und Diarrhö. Übelkeit wurde häufiger von den mit Elvitegravir behandelten Patienten angegeben. Die Häufigkeit entsprach den Angaben nach 48 Wochen Therapiedauer. Dagegen waren Schwindel (dizziness), Exanthem und Schlafstörungen in der Efavirenz-Gruppe häufiger. Über die gesamte Behandlungsdauer wurde die Therapie von 4,9 % (Stribild®) bzw. 6,8 % (Atripla®) der Patienten abgebrochen [22, 29].

Bei Tenofovir-behandelten Patienten kann es zu Nierenfunktionsstörungen kommen. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist daher bei Patienten, die mit Stribild behandelt werden, notwendig. Lactatazidose, schwere Hepatomegalie mit Steatose und Lipodystrophie sind in seltenen Fällen mit Tenofovir und Emtricitabin assoziiert. Verglichen mit dem Nüchternzustand bewirkt die Einnahme von

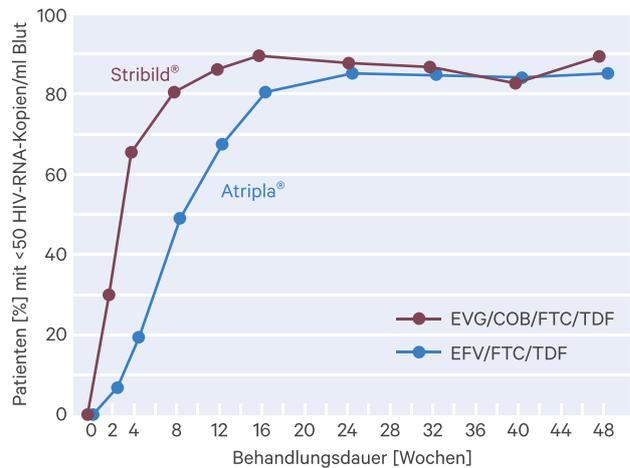


Abb. 3. Beseitigung der Virämie durch eine Therapie mit Elvitegravir (EVG) (Stribild®) im Vergleich mit Efavirenz (EFV) (Atripla®), jeweils in Kombination mit Emtricitabin (FTC) und Tenofovir-Disoproxil (TDF) [mod. nach 22] COB: Cobicistat

Tab. 4. Unerwünschte Ereignisse (UE) bei langfristiger Therapie mit einem Elvitegravir- oder Efavirenz-basierten Kombinationspräparat (Stribild® bzw. Atripla®) [mod. nach 29]

Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit der UE [% der Patienten] in den unterschiedlichen Regimen nach 96 Wochen	
	Stribild® Elvitegravir-basiert (n = 348)	Atripla® Efavirenz-basiert (n = 352)
Unerwünschte Ereignisse		
Diarrhö	25	24
Übelkeit	22	15
Kopfschmerzen	16	11
Alpträume	15	28
Schlaflosigkeit	11	16
Exanthem	7	14
Depression	12	14
Schwindel	7	26
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten		
Renale Störungen	2	0
Depression	0,3	1,1
Schwächegefühl	0,3	0,6
Alpträume	0	0,6
Ängstlichkeit	0	0,6
Schlaflosigkeit	0	0,6
Exanthem	0	1,4

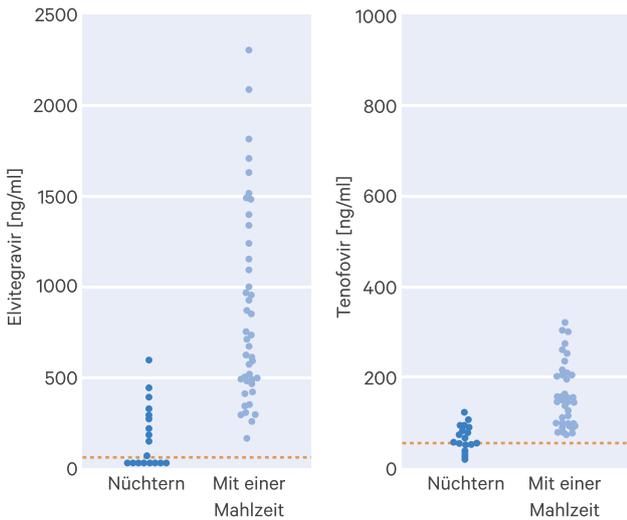


Abb. 4. Plasmakonzentrationen von Elvitegravir und Tenofovir nach Einnahme von Stribild® mit einer Mahlzeit oder nüchtern (Talspiegel)
Die gestrichelten Linien markieren die mindestens erforderlichen antiviral wirksamen Konzentrationen [mod. nach 4]

Stribild® zu einer Mahlzeit eine höhere systemische Verfügbarkeit von Elvitegravir und Tenofovir. **Abbildung 4** zeigt die hohe Variabilität der Talspiegel der beiden Wirkstoffe bei einer Gruppe von 75 Patienten, die das Arzneimittel nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen hatten. Bei Nüchterneinnahme lagen einige Spiegel in einem unwirksamen Bereich und erhöhten das Risiko für ein Therapieversagen [4].

Triumeq® – die bisher einzige Kombination ohne Tenofovir und Emtricitabin

Das Präparat Triumeq® enthält die drei Wirkstoffe Lamivudin, Abacavir (zusammen auch in Kivexa®) und Dolutegravir (Tivicay®). Es handelt sich um die einzige Kombination zur einmal täglichen Therapie, die nicht Emtricitabin und ein Prodrug von Tenofovir enthält. Da Dolutegravir günstige pharmakokinetische Eigenschaften aufweist, ist ein zusätzlicher Wirkstoff als Booster nicht notwendig. Dolutegravir löst sich langsamer als andere Integrase-Inhibitoren vom Integrase-DNA-Komplex. Daraus leiten sich theoretisch Vorteile hinsichtlich der Resistenzrisiken ab. Die relativ hohe Schwelle für eine Resistenz des Virus wurde auch bei In-vitro-Experimenten und während der klinischen Prüfung beobachtet. Dolutegravir wird hauptsächlich durch Glucuronidierung über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A metabolisiert [10, 18].

Abacavir ist ein Prodrug von Carbovir – einem Guanosin-Analogon mit guter antiretroviraler Aktivität. Da Carbovir nach oraler Gabe nicht ausreichend bioverfügbar ist, wurde das Prodrug Abacavir entwickelt. Es wird intrazellulär durch Phosphorylierung des Ribose-ähnlichen Anteils und

Desaminierung der Base in Carbovir-Triphosphat umgewandelt, das als Hemmstoff der reversen Transkriptase wirkt und einen Strangabbruch verursacht, nachdem es in die DNA eingebaut wurde.

Abacavir kann lebensbedrohliche, potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen. Diese sind durch Fieber und/oder Hautausschlag charakterisiert und mit weiteren Symptomen verbunden, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer solchen Hypersensitivitätsreaktion. Dabei handelt es sich um das gleiche Allel, das im Zusammenhang mit hepatischen Reaktionen auf Flucloxacillin beschrieben wurde. Das Odds-Ratio liegt in diesen Fällen bei 80, für die Abacavir-Assoziation wurde ein Wert von über 900 ermittelt [25].

Vor Beginn einer Abacavir-Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.

Abacavir-haltige Arzneimittel müssen sofort abgesetzt werden, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Ein gewisses Risiko bleibt jedoch bestehen, weil Hypersensitivitätsreaktionen auch bei Patienten auftreten können, die nicht Träger dieses Allels sind.

Laut Fachinformation soll bei einer Verordnung von Triumeq® versucht werden, alle modifizierbaren Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zu minimieren. Hintergrund dieser Empfehlung sind mehrere Beobachtungsstudien, die in den vergangenen zehn Jahren einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und der Einnahme von Abacavir gezeigt haben. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten jedoch einige Inkonsistenzen, sodass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt nach wie vor in der Diskussion ist. In diesem Zusammenhang sind aktuelle Daten von Interesse, die eine Wirkung von Abacavir auf die Anlagerung von Thrombozyten an Endothelzellen zeigen – einem entscheidenden Schritt bei der Entstehung von Thromben. Dabei wirkt das Nukleosid nicht direkt auf die Thrombozyten, sondern aktiviert das Endothel über purinerge Rezeptoren (ATP-P2X₇), welche die Interaktion zwischen P-Selectin und ICAM-1 auf dem Endothel und Integrin-Rezeptoren auf den Thrombozyten induzieren [1]. Die Kombination der drei in Triumeq® enthaltenen Substanzen wurde unter anderem im direkten Vergleich mit Atripla® untersucht. In einer Doppelblindstudie mit insgesamt mehr als 800 Patienten zeigte das Dolutegravir-haltige

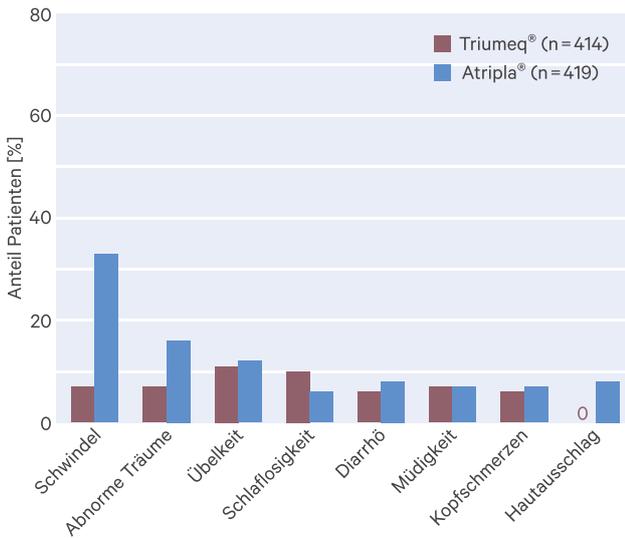


Abb. 5. Unerwünschte Ereignisse bei antiretroviraler Therapie mit Triumeq® oder Atripla® (Single-Studie) [mod. nach 5]

Regime eine bessere klinische Wirksamkeit im Vergleich zum älteren Efavirenz-basierten Präparat. Nach 48 Wochen waren bei 88 % der Teilnehmer weniger als 50 RNA-Kopien/ml Blut nachweisbar im Vergleich zu 81 % in der Atripla®-Gruppe. Auch die Verträglichkeit war günstiger; allerdings wurden wegen des bekannten Risikos für schwere Hautreaktionen unter Abacavir bei Patienten mit HLA-B*5701-Allel nur Teilnehmer eingeschlossen, die negativ für dieses Allel waren (Abb. 5). Die Therapieabbruchrate war niedrig. Wegen unerwünschter Wirkungen wurde in der SINGLE-Studie die Therapie im Dolutegravir-Arm (plus Abacavir und Lamivudin) bei 2 % der Teilnehmer abgebrochen; in der Vergleichsgruppe mit Efavirenz (plus Tenofovir und Emtricitabin) waren es 10 %. Exantheme und neuropsychiatrische Symptome waren in der Efavirenz-Gruppe häufiger, in der Dolutegravir-Gruppe klagten die Patienten häufiger über Schlaflosigkeit [5, 27].

Dolutegravir wird in einer Phase-II-Reaktion glucuronidiert und nur zu einem geringen Maße über Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen abgebaut. Trotzdem müssen einige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beachtet werden. Dolutegravir hat – wie die beiden anderen Integrase-Inhibitoren – eine hohe Affinität zu di- oder trivalenten Kationen. Magnesium- oder Aluminium-haltige Antazida reduzieren die Dolutegravir-Spiegel um mehr als 70 %. Sie müssen daher mit zeitlichem Abstand von Dolutegravir genommen werden (mindestens zwei Stunden danach oder sechs Stunden davor). Auch Enzym-induzierende Arzneistoffe wie Tipranavir, Rifampicin und bestimmte Antiepileptika wie zum Beispiel Carbamazepin können wahrscheinlich zu einer Abnahme der Konzentrationen der genannten Substanzen führen. Von einer gleichzeitigen Anwendung von Johanniskraut-Präparaten wird strengstens

abgeraten. Dolutegravir hemmt den renalen organischen Kationentransporter 2 (OCT2) und den Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE-1). Es kann daher die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über diese Transporter eliminiert werden, erhöhen. Hierzu gehört beispielsweise Metformin.

Genvoya® – eine neue Dreierkombination mit Tenofovir-Alafenamid anstatt Tenofovir-Disoproxil

Da die langfristige Einnahme von Tenofovir-Disoproxil zu Veränderungen der Nierenfunktion und der Knochendichte führen kann, ist eine Verbesserung der Therapie-Verträglichkeit wünschenswert. Mit Tenofovir-Alafenamid steht ein Prodrug zur Verfügung, das deutlich niedriger dosiert werden kann. Die pharmakologischen Grundlagen für den neuen Wirkstoff sind seit mehr als 15 Jahren bekannt [8, 19]. Die einmal tägliche Gabe von 25 mg (= 28 mg als Fumarat) entspricht weitgehend einer Behandlung mit einmal täglich 245 mg Tenofovir-Disoproxil (= 300 mg als Fumarat). Der Wirkstoff wird zur Behandlung der HIV-Infektion in Kombination mit anderen Virustatika angeboten. Es ist in Genvoya® enthalten, das ansonsten Stribild® entspricht. Hier wird es mit 10 mg dosiert, da die Inhibition des P-gp durch Cobicistat die Bioverfügbarkeit verbessert und eine derartig niedrige Dosierung erlaubt. Eine höhere Dosierung von 25 mg ist im Odefsey® enthalten, dessen Zusammensetzung dem bereits länger bekannte Eviplera® entspricht.

Freies Tenofovir wird aus dem Blut über die Transporter für organische Anionen (OAT) in die Tubuluszellen aufgenommen, die Sekretion in den Urin erfolgt über die Multidrug-Resistance-Proteine MRP4 und MRP8. Da durch die Anreicherung in den proximalen Tubuluszellen toxische Wirkungen resultieren können, sollte die Konzentration des Virustatikums im Plasma und damit auch im Nierengewebe niedrig gehalten werden. Anders als freies Tenofovir ist das Alafenamid kein Substrat für OAT1 und OAT3 und wird nicht in die Tubuluszellen transportiert. Die AUC-Werte von freiem Tenofovir im Plasma liegen nach 10-tägiger Verabreichung von 300 mg TDF bei 1918 ng×h/ml, aber nur bei 65 ng×h/ml nach Gabe von 8 mg TAF (Abb. 2). Bei Alafenamid (TAF) erfolgt die Freisetzung erst intrazellulär, zum Beispiel in den CD4⁺-Zellen und anderen mononukleären Zellen im peripheren Blut (PBMC) durch die Aktivität der primär in Lymphozyten enthaltenen lysosomalen Protease Cathepsin A. So gelingt es, hohe Konzentrationen in diesen Zellen zu erreichen und die Konzentrationen ansonsten relativ niedrig zu halten. Die intrazellulären Konzentrationen des biologisch aktiven Diphosphats (TFV-DP) waren nach Verabreichung von nur 8 mg TAF etwa gleich hoch wie nach Gabe von 300 mg TDF.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die gleichen Gruppen, die in diesem Wirkstoff zur Derivatisierung eingesetzt wurden, ein Alanin-ähnlicher Rest und ein Phenolrest, finden sich auch in Sofosbuvir (Sovaldi®), einem anderen Nukleotidanalogen, das zur Therapie der Hepatitis C angewandt wird.

In zwei umfangreichen Phase-III-Studien konnte die therapeutische Gleichwertigkeit der beiden Tenofovir-Varianten gezeigt werden. Die Kombinationspräparate Stribild® (enthält 245 mg TDF) und Genvoya® (enthält 10 mg TAF) wurden einmal täglich über 48 Wochen verabreicht. Zu diesem Zeitpunkt war die Anzahl der HIV-1-RNA-Kopien bei 90 % bzw. 92 % der insgesamt 1733 Patienten niedriger als 50 pro ml Blut. Die Verträglichkeit war tendenziell günstiger: die Abnahme der Creatinin-Clearance war geringer, ebenso die Reduktion der Knochendichte und es zeigte sich ein geringerer Anstieg der Proteinurie [23].

In einer aktuellen Auswertung bestätigen sich die Ergebnisse der beiden Studien sowohl hinsichtlich der Wirkung als auch mit Blick auf die unerwünschten Wirkungen nach einer Gesamttherapiedauer von 144 Wochen. Eine Resistenzentwicklung mit virologisch bedingtem Therapieversagen trat bei jeweils 12 Patienten (= 1,4 %) nach der fast dreijährigen Behandlung auf. Elf Patienten (1,3 %), die das

Alafenamid-Prodrug erhalten hatten, beendeten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse; in der Vergleichsgruppe (Disoproxil-Prodrug) waren es 29 (3,3 %), davon zwölf wegen renaler Störungen. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einem deutlichen Anstieg des Parathormons (PTH), der jedoch in der Gruppe mit Tenofovir-Alafenamid geringer ausfiel als in der Vergleichsgruppe (+47 % vs. +72 %). Das neue Prodrug hatte einen geringeren Einfluss auf die Knochendichte (Hüfte und Wirbelsäule) als Tenofovir-Disoproxil, wie **Abbildung 6** zeigt. Die Abbildung macht auch deutlich, dass die nephrotoxischen Effekte deutlich reduziert sind. Eine klinisch bedeutsame Reduktion der Creatinin-Clearance, definiert als ein Abfall um 25 % oder mehr vom Ausgangswert, trat seltener auf (17,6 % vs. 33,4 %). Auch nach langfristiger Therapie zeigten sich im Mittel nur sehr geringe Änderungen bei der glomerulären Filtrationsrate und der Proteinurie [3].

Der Einsatz von Tenofovir-Alafenamid reduziert somit im Vergleich zu Tenofovir-Disoproxil toxische Effekte an der Niere.

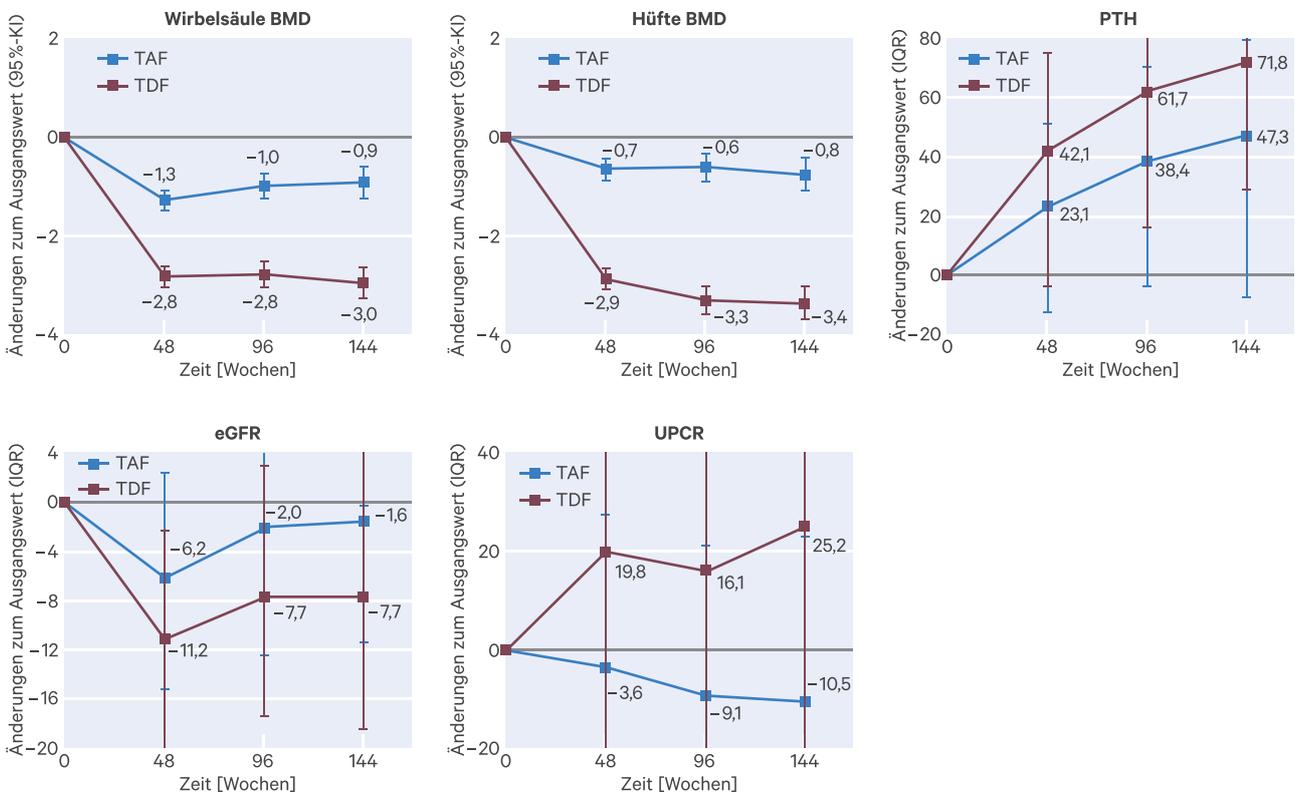


Abb. 6. Veränderungen der Knochendichte, des Parathormons und der Nierenfunktion nach Behandlung mit Tenofovir-Disoproxil (TDF) oder Tenofovir-Alafenamid (TAF) in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen [mod. nach 3]
 BMD: bone mineral density (Knochendichte); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IQR: interquartile range (Quartilsabstand); KI: Konfidenzintervall; PTH: Parathormon; UPCR: urine protein to creatinine ratio (Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin)

Odefsey® – von Atripla zwei Schritte in Richtung besserer Verträglichkeit

Odefsey® ist das sechste Kombinationspräparat zur einmal täglichen Verabreichung mit drei Virustatika in einer Tablette. Das Arzneimittel enthält Rilpivirin (25 mg), Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir-Alafenamid (25 mg) und stellt damit das Ergebnis einer zweistufigen Weiterentwicklung von Atripla® dar. Zunächst wurde Efavirenz gegen Rilpivirin (= Eviplera®) und in einem zweiten Schritt das Disoproxil-Prodrug von Tenofovir gegen Alafenamid ausgetauscht. Beide Maßnahmen bedeuten einen Schritt in Richtung besserer Verträglichkeit. Die gesamte Wirkstoffmenge konnte durch diese Veränderungen von 1100 mg auf 250 mg reduziert werden.

Odefsey® ist die kleinste Tablette unter den Kombinationspräparaten [17].

Das Kombinationspräparat wurde in klinischen Studien nicht direkt mit anderen Kombinationen verglichen. In zwei Doppelblindstudien wurden bei virologisch supprimierten HIV1-infizierten Patienten die Wirksamkeit und die Sicherheit der Umstellung von Atripla® (EFV/FTC/

TDF) oder Eviplera® (RPV/FTC/TDF) auf Odefsey® untersucht. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei etwa 700 Zellen/ml. In Woche 48 war die Umstellung auf Odefsey® in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV1-RNA-Werts von weniger als 50 Kopien/ml im Vergleich zu Patienten, die in den jeweiligen Studien bei den zunächst verabreichten Kombinationen blieben, nicht unterlegen (Gilead, 2016, SmPC Odefsey; www.ema.europa.eu).

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels wird darüber hinaus durch klinische Studien belegt, in denen die bekannten Wirkstoffe in anderer Kombination eingesetzt wurden, wie zum Beispiel in Genvoya®. Eine Bioäquivalenzstudie zeigte, dass nach Einnahme von Odefsey® ähnliche Wirkstoffspiegel von Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid im Blut erreicht werden wie nach Einnahme von Genvoya® – das anstatt Rilpivirin Elvitegravir enthält – und ähnliche Wirkstoffspiegel von Rilpivirin wie nach Verabreichung von Edurant® (Rilpivirin 25 mg). Odefsey® ist ebenso wie andere Rilpivirin-haltige Kombinationen nur bei Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV1-RNA-Kopien/ml indiziert.

Zulassung für Symtuza®

Symtuza® (800 mg Darunavir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin, 10 mg Tenofovir-Alafenamid) hat im September 2017 die Zulassung zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und 40 kg Körpergewicht erhalten. Das Eintabletten-Regime wird einmal täglich mit dem Essen genommen.

Die Wirksamkeit wurde in der Phase-II-Studie GS-US-299-0102 (n = 153) gegen eine Kombination aus Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil getestet. Unter Symtuza® erreichten 75 % der Patienten nach 24 Wochen eine Reduktion der Viruslast unter 50 Kopien/ml; in der Vergleichsgruppe waren es 74 %.

Die Sicherheit des Präparats bei *pädiatrischen* Patienten wurde mit zwei kleineren Studien (12 und 50 Patienten) belegt, in denen die Teilnehmer jeweils Komponenten von Symtuza® erhielten.

Ansonsten basiert der Einsatz von Symtuza® auf den Daten der Einzelkomponenten, die alle bereits als Einzel- oder Kombinationspräparate zugelassen sind.

Mehr Informationen von der Einführungspresskonferenz finden Sie in der nächsten Ausgabe der AMT!



Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode, Leiter des Research Center Charlo-
ttenburg for Outpatient Studies (RCCOS) und Gastprofessor am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist Autor von mehr als 500 wissenschaftlichen Publikationen und

Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Gesellschaften auf dem Gebiet der Inneren Medizin, Pneumologie, Infektiologie und Mikrobiologie.



Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Arzt für Pharmakologie und Toxikologie und Gastprofessor für Toxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zu den Schwerpunkten seiner wissenschaftlichen Arbeiten zählen reproduktionstoxikologische und immuntoxikologische Fragestellungen.

Im Fokus stehen dabei die toxischen, unerwünschten Wirkungen von Antiinfektiva. Er leitet den weiterbildenden Masterstudiengang Toxikologie der Charité und ist Mitherausgeber der Zeitschrift für Infektionstherapie.

Fazit

Ausgehend vom Atripla® konnten mehrere Präparate entwickelt werden, in denen drei antiretrovirale Wirkstoffe in einer Tablette kombiniert wurden. Alle heute verfügbaren Arzneimittel stellen Kombinationen aus zwei nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase dar, die mit einem nicht-nukleosidischen Transkriptase-Inhibitor oder einem Integrase-Inhibitor kombiniert werden. Die beiden neuesten Dreifachkombinationen zeigen, dass der Austausch von Tenofovir-Disoproxil gegen Tenofovir-Alafenamid einen weiteren Fortschritt in der antiretroviralen Therapie darstellt. Veränderungen der Knochendichte und der Nierenfunktion lassen sich so auch bei langfristiger Therapie häufig vermeiden.

Bisher steht noch keine fixe Kombination mit einem Protease-Inhibitor zur Verfügung. Eine entsprechende Zubereitung aus Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren. Eine Kombinationstherapie, die zu einer völligen Beseitigung des HI-Virus führt, und damit eine Heilung bewirken würde, ist leider auch nach 30 Jahren intensiver Entwicklungsarbeit nicht in Sicht.

Interessenkonflikterklärung

RS und HL geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen

Antiretroviral therapy with single tablet regimens

Some 30 years after the launch of the first antiretroviral agent more than two dozen antivirals are available to treat infections with the human immunodeficiency virus (HIV). Today single-pill combination regimens with three antivirals are used increasingly. Six corresponding drugs are on the market. The oldest combination is Atripla®, a combination of efavirenz, emtricitabine and tenofovir disoproxil. A similar combination is Eviplera® (USA: Complera®), efavirenz, however, has been replaced by rilpivirine to improve tolerability. Stribild® was the first combination with an integrase inhibitor. This agent contains elvitegravir, tenofovir disoproxil and emtricitabine. A further constituent is the pharmacoenhancer cobicistat, which boosts serum levels of elvitegravir. Triumeq® is a combination of the two nucleosides lamivudine and abacavir with dolutegravir, another integrase inhibitor. The two newest triple combinations are Genvoya® and Odefsey® corresponding to Stribild® and Eviplera®, but tenofovir alafenamide, an improved prodrug of tenofovir, was used in both drugs instead of tenofovir disoproxil. Development of the single-pill combination drugs highlights the progress, which was made over the last ten years. However, the biggest problem in connection with the HIV epidemic so far remains unsolved: a drug with the potential to eradicate the virus is not in sight.

Key words: Antiretroviral therapy, single-pill combination; HIV

Literatur

- Alvarez A, Rios-Navarro C, Blanch-Ruiz MA, Collado-Diaz V, et al. Abacavir induces platelet-endothelium interactions by interfering with purinergic signalling: A step from inflammation to thrombosis. *Antiviral Res* 2017;141:179–85.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74–8.
- Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs. tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine

- (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: Week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:211–18.
- Cattaneo D, Baldelli S, Minisci D, Meraviglia P, et al. When food can make the difference: The case of elvitegravir-based co-formulation. *Int J Pharm* 2016;512:301–4.
- Comi L, Maggiolo F. Abacavir + dolutegravir + lamivudine for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2097–106.
- DAIG 2015, Deutsche AIDS-Gesellschaft und Österreichische AIDS-Gesellschaft <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1> (Zugriff am 7. April 2017).
- Gutierrez Mdel M, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:431–45.
- Eisenberg EJ, He GX, Lee WA. Metabolism of GS-7340, a novel phenyl monophosphoramidate intracellular prodrug of PMPA, in blood. *Nucleosides Nucleic Acids* 2001;20:1091–8.
- Fachinfo Odefsey, Glilead, Januar 2017 (www.fachinfo.de).
- Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Labarga P, De Mendoza C, et al. Dolutegravir, abacavir and lamivudine as HIV therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1051–7.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251–60.
- Gandhi M, Gandhi RT. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2014;371:248–59.
- Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016;316:191–210.
- Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS* 2015;29:221–9.
- Johnson VA, Calvez V, Günthard HF, Paredes R, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med* 2013;21:6–14.
- Mohler DN, Wallin DG, Dreyfus EG. Studies in the home treatment of streptococcal disease. I. Failure of patients to take penicillin by mouth as prescribed. *N Engl J Med* 1955;252:1116–8.
- Ogbuagu O. Rilpivirine, emtricitabine and tenofovir alafenamide: single-tablet combination for the treatment of HIV-1 infection in selected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:1113–26.
- Osterholzer DA, Goldman M. Dolutegravir: a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2014;59:265–71.
- Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2016;125:63–70.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Def Syndr* 2013; 62:483–6.
- Saag MS. New and investigational antiretroviral drugs for HIV infection: mechanisms of action and early research findings. *Top Antivir Med* 2012;20:162–7.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439–48.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606–15.
- Tun-Yhong W, Chinpaisal C, Pamonsinlapatham P, Kaewkitichai S. Tenofovir disoproxil fumarate is a new substrate of ATP-binding cassette subfamily C member 11. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01725–16.
- Usui T, Naisbitt DJ. Human leukocyte antigen and idiosyncratic adverse drug reactions. *Drug Metab Pharmacokinet* 2017;32:21–30.
- Hentig N. Clinical use of cobicistat as a pharmacoenhancer of human immunodeficiency virus therapy. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;8:1–16.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, et al.; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807–18.
- Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, et al. 2017 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2017;24:132–3.
- Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:96–100.

Klinische Studie

Schwere Plaque-Psoriasis



Auch Kinder erfolgreich therapieren

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz

Der Tumornekrosefaktor-Inhibitor Adalimumab ist für die Behandlung von Psoriasis zugelassen. In der im Lancet veröffentlichten Phase-III-Studie wurde die Effizienz und Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis im Vergleich zu Methotrexat untersucht.

Die Behandlung von Kindern mit Psoriasis ist bis heute kompliziert und es stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Die UVB-Phototherapie und Medikamente wie Methotrexat, Ciclosporin und Acitre-

tin sind auf schwere oder wiederkehrende Fälle von pädiatrischer Psoriasis beschränkt [1, 2]. Eine neue Möglichkeit bieten Inhibitoren des Tumornekrosefaktors. Im Jahr 2015 wurde der Inhibitor Adalimumab von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für Kinder ab vier Jahren, die unter schwerer Plaque-Psoriasis leiden, zugelassen.

Die Autoren der Studie überprüften, ob sich Adalimumab für die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis bezüglich Effizienz und Sicherheit eignet und sogar Methotrexat überlegen ist.

Tab. 1. Studiendesign [nach Papp 2017 et al.]

Erkrankung	Psoriasis
Studienziel	Überprüfung der Effizienz und Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Double-Dummy
Eingeschlossene Patienten	114 Patienten im Alter von ≥ 4 bis < 18 Jahren, Körpergewicht von mindestens 13 kg, mit einer Plaque-Psoriasis, die seit mindestens 6 Monaten besteht.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0,8 mg/kg Adalimumab (max. Dosis 40 mg) subkutan in Woche 0, ab Woche 1 alle zwei Wochen (n = 38) ■ 0,4 mg/kg Adalimumab (max. Dosis 20 mg) subkutan in Woche 0, ab Woche 1 alle 2 Wochen (n = 39) ■ 0,1 bis 0,4 mg/kg Methotrexat oral einmal wöchentlich (max. Dosis: 25 mg/ Woche) (n = 37) Danach entweder Langzeit-Follow-up oder Entzug des Medikaments für maximal 36 Wochen (bei Therapieansprechen) oder eine erneute Behandlung über 16 Wochen bei Verlust der Krankheitskontrolle
Primäre Endpunkte	Anteil der Patienten, bei denen eine Verbesserung des PASI-Score um 75% (PASI75) und eine Verbesserung des PGA auf 0 (keine Psoriasis) oder 1 (minimale Psoriasis) nach 16 Wochen eintritt
Sekundäre Endpunkte	Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an CDLQI und PedsQL
Sponsor	AbbVie
Studienregisternummer	NCT 01251614

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PedsQL: Pediatric quality of life inventory; PGA: Physician Global Assessment

Studiendesign

Die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie erfolgte in 38 Kliniken 13 verschiedener Länder und schloss 114 Patienten im Alter von 4 bis 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis ein, die auf eine topische Therapie nicht ansprachen. Die Psoriasis wurde als schwer definiert, wenn Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllten: Einen Physician Global Assessment (PGA) Score von mindestens 4; mehr als 20% der Körperoberfläche oder mehr als 10% mit großen Läsionen sind betroffen; einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score von mindestens 20 oder mindestens 10 plus eine resistente psoriatische Arthritis, einen Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) Score von mehr als 10 oder die zusätzliche klinisch relevante Beteiligung von Gesicht, Genitalien, Händen oder Füßen. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert (Tab. 1) und erhielten im Zeitraum von zunächst 16 Wochen:

- 0,8 mg/kg Adalimumab subkutan alle zwei Wochen (n = 38)

- 0,4 mg/kg Adalimumab subkutan alle zwei Wochen (n = 39)
- 0,1 bis 0,4 mg/kg p.o. Methotrexat wöchentlich (n = 37)

Die Autoren definierten als primären Endpunkt denjenigen Anteil der Patienten, der nach 16 Wochen eine Verbesserung des PASI-Scores um 75 % (PASI75) und einen PGA-Score von 0 bis 1 erreichte. Sekundärer Endpunkt war die Verbesserung des PASI-Scores um 90 % bis 100 % (PASI90, PASI100) und eine erhöhte Lebensqualität der Patienten, gemessen an CDLQI und PedsQL (Pediatric quality of life inventory). Auch die Sicherheit der Therapie wurde über die Studie hinweg geprüft.

Ergebnisse

Zwischen Dezember 2010 und Februar 2015 wurden 114 Patienten in die drei Behandlungsarme randomisiert. Nach 16 Wochen Behandlung hatten mehr Studienteilnehmer einen PASI75 in der Adalimumab-Gruppe (0,8 mg/kg) (22/38; 58 %) als in der Methotrexat-Gruppe (12/37; 32 %; p=0,027) erreicht. In der zweiten Adalimumab-Gruppe (0,4 mg/kg) kamen 17 von 39 Patienten (44 %) auf einen PASI75. Die Behandlung war mit Adalimumab (0,8 mg/kg) bezüglich des PGA-Scores erfolgreicher als mit Methotrexat oder mit einer niedrigeren Adalimumab-Dosis: 23 von 38 (61 %) Teilnehmern erreichten nach 16 Wochen PGA 0 oder 1 mit Adalimumab (0,8 mg/kg), in der Methotrexat-Gruppe waren es 15 von 37 Patienten (41 %, p=0,083), mit 0,4 mg/kg Adalimumab erlangten 16 von 39 (41 %) einen PGA von 0 bis 1. Die Ergebnisse waren zwischen der Adalimumab- (0,8 mg/kg) und der Methotrexat-Gruppe zwar nach 16 Wochen nicht signifikant – bei der Überprüfung zwischen Woche vier und elf ergaben die statistischen Tests jedoch signifikante Werte (p ≤ 0,021). Auch bei den sekundären Endpunkten überzeugte der Tumornekrosefaktor-Inhibitor: Nach 16 Wochen hatten

mehr Patienten der Adalimumab-Gruppen einen PASI90 oder PASI100 im Vergleich zu Methotrexat. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Die Verbesserung der Lebensqualität bezüglich PedsQL war mit Adalimumab (0,8 mg/kg) besser als mit Methotrexat (p=0,005) (Tab. 2).

Bei insgesamt 84 (74 %) der 114 Patienten kam es zu unerwünschten Ereignissen. Zu den häufigsten zählten Infektionen (45 % bei Adalimumab 0,8 mg/kg, 56 % bei Adalimumab 0,4 mg/kg und 57 % bei Methotrexat). Die Sicherheitsprofile ähnelten sich in den verschiedenen Gruppen. Es gab drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Fazit der Studienautoren

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schwerer Plaque-Psoriasis mit 0,8 mg/kg Adalimumab ist bezüglich PASI75-Scores effizienter als die Therapie mit Methotrexat. Die Patienten berichteten unter Adalimumab-Therapie auch über einer Verbesserung der Lebensqualität. Es gab keine neuen Sicherheitsrisiken.

Quelle

Papp K, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2017;390:40–9.

Literatur

1. American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of

psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011;65:137–74.

2. Cordoro KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. Skin Therapy Lett 2008;13:1–3.

Kommentar

Die Psoriasis ist seit Jahren als Systemerkrankung bekannt. 2014 hat die WHO die Schuppenflechte als eine schwerwiegende nichtübertragbare Erkrankung anerkannt. In einer Resolution wurde bestätigt, dass viele Menschen durch die verspätete Diagnosestellung und mangelhafte Behandlungsmöglichkeiten sowie ungenügenden Zugang zur Gesundheitsversorgung unnötig an der Schuppenflechte leiden.

Bekannt ist auch, dass durch eine frühzeitige Intervention ein Großteil der Symptome der komplexen Erkrankung vermieden wird. So können Begleiterkrankungen wie metabolisches Syndrom oder Depression, die durch die systemische Entzündung bei der Psoriasis vermehrt vorliegen und bereits im Kindesalter bekannt sind, frühzeitig behandelt oder sogar verhindert werden.

Sobald es sich um eine mittelschwere oder schwere Psoriasis handelt, sollte deshalb systemisch behandelt werden. Hier stehen gerade im Kindesalter nur wenige zugelassene Systemtherapeutika zur Verfügung.

Von den neuen Biologika wird als Therapieoption erwartet, dass diese

Tab. 2. Sekundäre Endpunkte in Woche 16

	Methotrexat (n = 37)	Adalimumab 0,4 mg/kg (n = 39)	Adalimumab 0,8 mg/kg (n = 38)	p-Wert
PASI90	8 (22 %)	12 (31 %)	11 (29 %)	0,466
PASI100	1 (3 %)	4 (10 %)	7 (18 %)	0,056
CDLQI-Änderung	-5,0 (7,1) (n = 36)	-4,9 (6,2) (n = 38)	-6,6 (6,2)	0,304
PedsQL-Änderung	1,9 (10,4) (n = 36)	9,5 (12,3) (n = 38)	10,8 (15,4)	0,005

Die Daten werden als Gesamtzahl (%) oder Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.

Klinische Studie

nicht nur die Psoriasis, sondern auch die Komorbidität positiv beeinflussen. Empfehlenswert ist natürlich immer, über den Einsatz der Biologika oder Systemtherapeutika vorwiegend bei

jüngeren Kindern mit einem Pädiater gemeinsam zu entscheiden. Die Studie unterstreicht die gute Wirksamkeit von Adalimumab auch im Kindesalter. Weitere Studien mit

neueren Therapieoptionen wie zum Beispiel Anti-IL-17-Antagonisten haben bereits auch im deutschsprachigen Raum begonnen.

Rezension

Praktisch und spannend für Cannabis-Verordner

Prof. Dr. Martin Storr, Starnberg

Das Thema Cannabis in der Medizin polarisiert sehr stark. Zahlreiche Argumente sprechen für einen kontrollierten Einsatz in der Medizin, zahlreiche Argumente sprechen aber auch dagegen. Unter den gewichtigsten Punkten, die dafür sprechen, findet sich die Kontrolle der medizinischen Cannabis-Verwendung. Patienten brauchen ihr Cannabis nun nicht mehr selbst anzubauen. Dagegen spricht, dass der Wirksamkeitsnachweis dieser Cannabis-basierten Therapien nicht auf den sonst so vehement geforderten wissenschaftlichen Evidenzen und Überlegenheiten beruht, sondern hier von der Politik ein medizinischer Zulassungsbypass geschaffen wurde. Auf die evidenzbasierte Medizin folgt nun scheinbar die Politik-basierte Medizin.

Unabhängig von der kontroversen medizinischen Bewertung sind die Verordner mit der Situation konfrontiert, dass Cannabis-Präparate, seien es standardisierte Extrakte oder seien es semi-standardisierte Cannabisblüten, verschreibbar sind und von Patienten nachgefragt oder eingefordert werden. Die Verordnungshilfe Cannabis, die nun schon in der 2. Auflage erschienen ist, informiert sehr detailliert über die

Geschichte der medizinischen Verwendung von Cannabis und ebenso ausführlich über den aktuellen Stand der rechtlichen Grundlagen solcher Verordnungen. Dem interessierten Leser wird ein umfassender Überblick über den aktuellen Forschungsstand zum Endocannabinoid-System ermöglicht und die Wirkungsweisen und Wirkorte von Cannabinoiden und deren Pharmakokinetik werden sehr gut verständlich und spannend erläutert. Mögliche Indikationen der medizinischen Verwendung von Cannabis werden ebenso wie mögliche Nebenwirkungen ausführlich und kritisch diskutiert und ermöglichen dem Leser selbst zu entscheiden, bei welchen Indikationen ein Therapieversuch mit Cannabis möglich wäre und bei welchen Indikationen die Datenlage zu dünn ist.

Ausgesprochen hilfreich sind in dieser Verordnungshilfe die Kapitel zur Auswahl der geeigneten Präparationen und deren korrekte Anwendung sowie die Hilfestellungen zur Beantragung der Kostenerstattung durch die Krankenkassen. Praktische Bildbeispiele zur Rezepterstellung runden den positiven Eindruck dieses Ratgebers ab. Dieser Ratgeber ist geeignet für Jeden, der sich zur medizinischen



Cannabis

Verordnungshilfe für Ärzte

Von Franjo Grotenhermen und Klaus Häußermann. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2017, 2., aktualisierte Auflage. XI, 57 Seiten, 21 Farabbildungen, 16 farbige Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 19,80 Euro. ISBN 978-3-8047-3759-4. E-Book 19,80 Euro. ISBN 978-3-8047-3769-3.

Verordnung von Cannabis informieren will und Jeden, der tatsächlich zur Verschreibung schreiten möchte.

Aus Forschung und Entwicklung

Riesenzellarteriitis



Tocilizumab führt bei der Therapie der Riesenzellarteriitis zur Einsparung von Cortison

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

In einer randomisierten Studie führte der Interleukin-6-Rezeptor-alpha-Hemmer Tocilizumab zu einer signifikanten Einsparung von Prednison und reduzierte das Auftreten von erneuten Schüben der Riesenzellarteriitis. Die Studie wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Hintergrund

Die Riesenzellarteriitis ist eine typische Erkrankung älterer Menschen. Klinisch kommt es zu heftigen, weitgehend therapierefraktären, anfangs einseitigen, später auch beidseitigen Kopfschmerzen und bei Befall der Gefäße der Sehnerven auch zu Sehstörungen bis zur Erblindung. Bei mehr als der Hälfte der Patienten liegt eine Polymyalgia rheumatica mit entsprechenden Muskel- und Gelenkschmerzen vor. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Standardtherapie besteht in der anfangs hoch dosierten Gabe von Cortison, das dann unter Monitoring des C-reaktiven Proteins über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten langsam ausgeschlichen wird. Bei der Hälfte der Patienten kommt es allerdings zu einem Rezidiv der Erkrankung, wenn die Konzentration von Cortison unter die Cushing-Schwelle sinkt. Bei diesen Patienten und auch bei Patienten, die wegen unerwünschter Arzneimittelwir-

kungen Cortison nicht langfristig einnehmen können, besteht die Notwendigkeit anderer immunsuppressiver Therapien. Tocilizumab ist ein Interleukin-6-Rezeptor-alpha-Hemmer, der eine Zulassung für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis hat.

Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Studie, in die 251 Patienten mit Riesenzellarteriitis eingeschlossen wurden (Tab. 1). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1:1:1. Die Patienten erhielten entweder subkutan Tocilizumab (RoActemra®) in einer Dosis von 162 mg einmal pro Woche (Arm A) oder alle zwei Wochen (Arm B) über einen Zeitraum von 52 Wochen, kombiniert mit Prednison über 26 Wochen, oder Placebo kombiniert mit Prednison über 26 (Arm C) oder 52 Wochen (Arm D). Die Prednison-Dosis wurde langsam ausgeschlichen.

Tab. 1. Studiendesign [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Riesenzellarteriitis
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab bei Riesenzellarteriitis
Studientyp/Phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	251
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tocilizumab s.c. qw + 26 Wochen Prednison (Arm A, n = 100) ■ Tocilizumab s.c. q2w + 26 Wochen Prednison (Arm B, n = 49) ■ Placebo + 26 Wochen Prednison (Arm C, n = 50) ■ Placebo + 52 Wochen Prednison (Arm D, n = 51)
Primärer Endpunkt	Anhaltende Remission der Erkrankung ohne Glucocorticoide nach 52 Wochen verglichen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Studienregis-ter-Nr.	NCT01791153 (ClinicalTrials.gov)

qw: wöchentlich; 2qw: jede zweite Woche; s.c.: subkutan

Der primäre Endpunkt der Studie war die anhaltende Remission der Erkrankung ohne Glucocorticoide nach 52 Wochen verglichen mit der Placebo-Gruppe, in der über 26 Wochen nur mit Prednison behandelt wurde. Der sekundäre Endpunkt war die Rate der Remissionen für die einzelnen Tocilizumab-Behandlungsgruppen verglichen mit Placebo und 52 Wochen Prednison-Gabe.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ergebnisse

Der Einschluss der 251 Patienten erfolgte zwischen Juli 2013 und April 2015. Die Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt und zwischen 70 und 78 % der Patienten waren weiblich. Bei etwa der Hälfte war die Diagnose einer Riesenzellarteriitis erstmals gestellt worden, bei der anderen Hälfte handelte es sich um Rezidive der Erkrankung. Bei jeweils der Hälfte der Patienten lag die tägliche Prednison-Dosis unter und über 30 mg. Bei Zweidrittel der Patienten war die Diagnose durch eine Temporalis-Biopsie gestellt worden.

Bei den Patienten in den Placebo-Gruppen betrug die anhaltende Remission 14 % (Prednison über 26 Wochen) beziehungsweise 18 % (Prednison über 52 Wochen). Die entsprechenden Remissionsraten betragen 56 % für die Patienten, die wöchentlicher mit Tocilizumab behandelt

wurden, und 53 % bei den Patienten, die Tocilizumab jede zweite Woche erhielten. Die kumulative mediane Prednison-Dosis über 52 Wochen betrug 1862 mg in den beiden Tocilizumab-Gruppen (Arm A und B), 3296 mg in Arm C und 3818 mg in Arm D.

Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse betrug 15 % in der Tocilizumab-Gruppe und 22 bis 25 % in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen.

Kommentar

Diese relativ große Studie bei Patienten mit Riesenzellarteriitis zeigt, dass durch eine Langzeittherapie mit Tocilizumab Prednison schneller ausgeschlossen werden kann. Zudem kommt es signifikant seltener zu einem Wiederaufflammen des Krankheitsbildes als bei einer reinen Prednison-Therapie.

Die Behandlung wurde relativ gut vertragen. Für den klinischen Alltag sind allerdings die Therapiekosten ein erhebliches Problem. Bei den in den Studien angewandten Dosierungen würden die Jahrestherapiekosten zwischen 15000 und 19000 Euro betragen. Darüber hinaus ist Tocilizumab für diese Indikation nicht zugelassen. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Prednison ansprechen oder bei denen Kontraindikationen bestehen, wird daher mit hoher Wahrscheinlichkeit weiterhin eine immunsuppressive Therapie mit dem deutlich preiswerteren Methotrexat durchgeführt werden.

Quelle

Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317–28.

Sekundär progrediente multiple Sklerose



Simvastatin reduziert die Hirnatrophie und verbessert zum Teil kognitive Funktionen

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

In einer randomisierten Studie, deren Ergebnisse 2014 und 2017 publiziert wurden, führte eine 24-monatige Behandlung mit hoch dosiertem Simvastatin bei Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose zu einer Reduktion der Hirnatrophie sowie des Behinderungsgrades und verbesserte einige kognitive neuropsychiatrische Parameter und die Lebensqualität.

Hintergrund

Es gibt verschiedene Verlaufsformen der multiplen Sklerose (MS). Die häufigste Form ist die schubförmige MS mit Remissionen. Eine seltene Form ist die primär progrediente MS. Bei

einem Teil der Patienten mit schubförmiger MS kann diese sekundär in eine progrediente MS übergehen, bei der eine langsame Verschlechterung der neurologischen Ausfälle besteht und es aufgepfropft immer noch zu einzelnen

Tab. 1. Studiendesign [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Sekundär progrediente multiple Sklerose
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin zur Reduktion der Hirnatrophie
Studientyp/Phase	Intervention/Phase II
Studiendesign	Randomisiert, parallel, verblindet, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	140
Intervention	■ Simvastatin 80 mg (n = 70) ■ Placebo (n = 70)
Primärer Endpunkt	Zerebrale Atrophie und Entzündungen (mittels quantitativer MRT-Analyse)
Sponsor	Imperial College London
Studienregis-ter-Nr.	NCT00647348 (ClinicalTrials.gov)

MRT: Magnetresonanztomographie

Krankheitsschüben kommen kann. Die immunmodulatorische Therapie, die bei der schubförmigen MS gut wirksam und etabliert ist, ist bei der sekundär progredienten MS deutlich weniger wirksam. Einige der Immunsuppressiva sind sogar unwirksam. Daher besteht eine dringende Notwendigkeit, weitere therapeutische Ansätze zu finden. Simvastatin ist nicht nur ein Cholesterinsenker, sondern hat auch pleiotrope Effekte im Zentralnervensystem. Deswegen wurde in England im Jahr 2008 eine randomisierte Studie zum Nutzen einer hohen Dosis von Simvastatin bei Patienten mit sekundär progredienter MS begonnen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, die zwischen 2008 und 2011 durchgeführt wurde und in die Patienten mit einer sekundär progredienten MS eingeschlossen wurden (Tab. 1). Sie erhielten über einen Zeitraum von zwei Jahren entweder 80 mg Simvastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war das Ausmaß der Hirnatrophie, gemessen mit wiederholten Kernspintomographien. Sekundäre Endpunkte waren kognitive Funktionen, gemessen mit dem National Adult Reading Test, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Graded Naming Test, Birt Memory and Information Processing Battery und Visual Object and Space Perception Battery. Die Funktion des

Frontalhirns wurde mit dem Frontal Assessment Battery and Paced Auditory Serial Addition Test erfasst und psychiatrische Auffälligkeiten mit der Hamilton Depression Rating Scale und dem Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. Die Lebensqualität wurde mit der 36-Item Short Form Survey Version 2 untersucht. Die Untersuchungen erfolgten nach 12 und 24 Monaten.

Ergebnisse

In dem ersten Teil der Studie, der 2014 publiziert wurde, wurden 140 Teilnehmer eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 51 Jahre alt und 70 % waren Frauen. Etwa 20 % hatten noch in den letzten 24 Monaten erkennbare Schübe. Die MS bestand im Mittel seit 20 Jahren. Die sekundär progrediente Verlaufsform bestand im Mittel seit sechs bis sieben Jahren. In den MRT-Aufnahmen ergab sich eine signifikant reduzierte Zunahme der Hirnatrophie in der Simvastatin-Gruppe und eine 43 %ige Reduktion der noch auftretenden MS-Schübe.

In der zweiten Analyse, die 2017 publiziert wurde, zeigten 45 % der Patienten beim Studieneinschluss bereits eine gestörte Funktion der Frontalhirnfunktion und zwischen 10 % und 33 % der Patienten Einschränkungen des verbalen und nichtverbalen Gedächtnisses. Über die Zeit hinweg verschlechterten sich beide Funk-

tionen signifikant. Für die meisten kognitiven Parameter ergab sich kein Nutzen von Simvastatin. Die Lebensqualität war allerdings in Bezug auf die physische Komponente des SF-36 der Simvastatin-Gruppe signifikant besser.

Kommentar

Die MS-STAT-Studie an 140 Patienten mit sekundär progredienter MS zeigt einen signifikanten Effekt einer hohen Dosis von Simvastatin im Vergleich zu Placebo für das Fortschreiten der Hirnatrophie, für die Reduktion der noch verbleibenden Krankheitsschübe und für die Lebensqualität. Auf den Gesamtbehinderungsgrad und eine Vielzahl von kognitiven Parametern hatte die Therapie keinen Einfluss. Obwohl Simvastatin sehr gut vertragen wurde, sind die absoluten Therapieeffekte so gering, dass es zweifelhaft ist, ob diese Therapie den Patienten tatsächlich nützt.

Quellen

- Chataway J, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:2213–21.
- Chan D, et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:591–600.

Therapiehinweise

Neuropathische Schmerzen



Langzeittherapie mit Opioiden bei Polyneuropathie führt zu Problemen

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

In einer großen retrospektiven populationsbezogenen Kohorten-Studie aus den Vereinigten Staaten wurden Patienten mit Polyneuropathien untersucht, deren Schmerzen mit Opioiden behandelt wurden. Die Opioid-Gabe in der Langzeittherapie führte nicht zu einer Verbesserung des funktionellen Status und ging mit einer höheren Rate an Depressionen, Opioid-Abhängigkeit und Überdosierungen von Opioiden einher.

Hintergrund

Viele Patienten mit einer chronischen Polyneuropathie – insbesondere Patienten mit einer diabetischen Polyneuropathie – leiden unter chronischen brennenden, bei Nacht akzentuierten Schmerzen. Diese neuropathischen Schmerzen können mit trizyklischen Antidepressiva, Membranstabilisatoren wie Carbamazepin oder Pregabalin oder mit retardierten Opioiden behandelt werden. Eine Langzeittherapie mit Opioiden ist allerdings nicht unkritisch, da es auch bei dem Einsatz retardierter Substanzen zu einer Gewöhnung, einer Dosissteigerung und einer Opioiden-Abhängigkeit kommen kann. Daher sind Daten aus dem klinischen Alltag bezüglich der Langzeittherapie von neuropathischen Schmerzen mit Opioiden wichtig.

Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive populationsbasierte Kohorten-Studie der Mayo-Klinik in den USA

(Tab. 1). Erfasst wurden Einwohner des Landkreises Olmsted in Minnesota. Für alle ambulant behandelten Patienten gibt es eine gemeinsame Datenbank, die das Verschreiben rezeptpflichtiger Arzneimittel erfasst. Eingeschlossen wurden Patienten mit Polyneuropathien, die zwischen 2006 und 2010 eine Schmerztherapie wegen neuropathischer Schmerzen bei Polyneuropathie erhielten. Die Verlaufsbeobachtung erstreckte sich bis November 2016. Die Einnahme eines Opioids wurde dann gezählt, wenn die Einnahme an mindestens 90 konsekutiven Tagen erfolgte. Als Vergleich dienten Patienten mit einer Schmerztherapie mit Opioiden ohne Polyneuropathie. Erfasst wurden der funktionelle Status, Nebenwirkungen und die Sterblichkeit.

Ergebnisse

In die Studie wurden 2892 Patienten aufgenommen, bei denen die Opioid-Therapie wegen einer Polyneuropathie

Tab. 1. Studiendesign [Hoffman EM et al.]

Erkrankung	Polyneuropathie
Studienziel	Prävalenz der Langzeit-Opioid-Anwendung bei Polyneuropathie / Assoziation mit funktionalem Status und Nebenwirkungen
Studientyp/Phase	Retrospektive populationsbasierte Kohorten-Studie
Eingeschlossene Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2892 Patienten mit Polyneuropathie ■ 14 435 Patienten ohne Polyneuropathie
Intervention	Diverse Opiode
Sponsor	Mayo Foundation for Medical Education and Research/ National Institutes of Health (NIH)

erfolgte. 545 dieser Patienten wurden mehr als 90 Tage behandelt. In der Kontrollgruppe befanden sich 14 435 Patienten, die mit Opioiden behandelt wurden, 780 von ihnen länger als 90 Tage. Das am häufigsten verschriebene Opioid war Oxycodon. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt. Zwischen 50 und 80 % erhielten weitere Medikamente zur Schmerztherapie. Der funktionelle Status, das heißt das Ausüben alltäglicher Aufgaben wie das Zubereiten von Essen, Körperhygiene und das Gangbild wurden durch die Langzeittherapie mit Opioiden nicht positiv beeinflusst. Wurden in der Gruppe der Patienten, die wegen einer Polyneuropathie behandelt wurden, die Patienten verglichen, die das Opioid weniger als 90 Tage erhielten, mit denen, die das Opioid an mehr als 90 Tagen erhielten, fand sich ein erhöhtes Risiko für eine Depression

(44 versus 63 %; Hazard-Ratio [HR] 1,97), für eine Opioid-Überdosierung (0,3 versus 2,6 %; HR 8,29) und für eine Opioid-Abhängigkeit (1,4 versus 7,2 %; HR 5,59). Diese Registerergebnisse legen nahe, dass sehr wahrscheinlich eine Langzeittherapie mit Opioiden bei Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie häufiger mit einer Depression assoziiert ist und ein höheres Risiko für eine Dosissteigerung der Opioiden und eine Opioid-Abhängigkeit mit sich bringt.

Kommentar

Die retrospektive Registerstudie aus den Vereinigten Staaten ist sehr wichtig. Sie zeigt, dass offenbar eine Opioid-Langzeittherapie von neuropathischen Schmerzen bei Polyneuropathie

nicht zu einer Funktionsverbesserung im Alltag führt. Außerdem birgt sie ein nicht unerhebliches Risiko für eine Depression, eine Dosissteigerung der Opioiden und eine Opioid-Abhängigkeit. Bis vor 15 Jahren wurde die Verschreibung von Opioiden bei nicht Tumor-assoziierten Schmerzen sehr restriktiv gehandhabt. Nachdem aber eine Reihe von Studien gezeigt hatte, dass Opioiden auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam sind – sei es im Rahmen einer Polyneuropathie oder einer postzosterischen Neuralgie –, werden Opioiden zunehmend therapeutisch eingesetzt. Dies führt, insbesondere in den Vereinigten Staaten, wo Opioiden einen hohen Anteil des Marktes bei Drogenabhängigen ausmachen, zu zunehmenden

Problemen. Der Einsatz von Opioiden in der Langzeittherapie sollte auf Patienten beschränkt werden, bei denen die übliche Schmerztherapie mit trizyklischen Antidepressiva oder Carbamazepin bzw. Pregabalin nicht wirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Wenn Opioiden verschrieben werden, müssen die Patienten engmaschig kontrolliert werden, insbesondere um Dosissteigerungen rechtzeitig zu erfassen.

Quelle

Hoffman EM, et al. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. JAMA Neurol 2017;74:773–9.

Schmerztherapie



Wirksamkeit von nichtsteroidalen Antirheumatika bei Knie- und Hüftgelenksarthrose-Problemen

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

In einer Netzwerk-Metaanalyse von 76 randomisierten Studien zur Schmerztherapie bei Patienten mit Knie- und Hüftgelenksarthrose zeigt sich, dass Paracetamol einer Behandlung mit Placebo nicht überlegen ist. In der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika hatte Diclofenac in einer Dosis von 150 mg am Tag die beste Wirksamkeit.

Hintergrund

Mit zunehmendem Alter nehmen Arthrose und Arthritis an Hüft- und Kniegelenken an Häufigkeit zu. Basis der medikamentösen Therapie sind Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika. Diese werden zumindest so lange eingesetzt, bis eine mangelnde Wirksamkeit einen operativen

Gelenkersatz notwendig macht. Für den behandelnden Arzt ist die Information wichtig, welche Medikamente bei diesen Patienten am besten wirksam sind.

Studiendesign

Die Schweizer und Kanadischen Autoren führten eine Netzwerk-

Tab. 1. Studiendesign [Da Costa et al.]

Erkrankung	Arthrose – Schmerztherapie
Studienziel	Wirksamkeit von Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika
Studientyp/Phase	Meta-Analyse
Eingeschlossene Studien	76 randomisierte Studien
Eingeschlossene Patienten	58 451
Intervention	Diclofenac; Ibuprofen; Etoricoxib; Rofecoxib; Paracetamol; weitere versus Placebo
Sponsor	Schweizer Nationalfond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung; Arco Foundation, Schweiz

Metaanalyse durch, bei der sie randomisierte Studien analysierten, die nichtsteroidale Antirheumatika, Paracetamol oder Placebo für die Behandlung von Knie- und Hüftgelenkschmerzen untersuchten

(Tab. 1). Eingeschlossen wurden Studien, die zwischen 1980 und Februar 2015 durchgeführt wurden. Die klinischen Endpunkte waren Schmerz und Funktion und Alltag.

Ergebnisse

Die Autoren identifizierten 8973 Manuskripte und fanden 76 randomisierte Studien mit insgesamt 58 451 Patienten, die die Einschlusskriterien für eine Metaanalyse erfüllten. Alle untersuchten Analgetika waren einer Behandlung mit Placebo für den Endpunkt Schmerzintensität überlegen. Die weitere Auswertung erfolgte dahingehend, ob ein minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Studien bestand. Dies war definiert als 0,37 Standardabweichungen gegenüber Placebo. Für sechs der Behandlungen fand sich eine klinisch bedeutsame Reduktion der Schmerzen im Vergleich zu Placebo, nämlich Diclofenac 150 mg pro Tag, Etoricoxib (Arcoxia®) 30, 60 und 90 mg am Tag und Rofecoxib 25 mg und 50 mg am Tag. Der Vertrieb von Rofecoxib wurde allerdings in Deutschland 2004 eingestellt, da es unter der Therapie zu einer Zunahme

von kardiovaskulären Ereignissen gekommen war.

Die Wirksamkeit der untersuchten nichtsteroidalen Antirheumatika nahm mit der Dosis zu, wobei sich eine lineare Beziehung nur für Naproxen fand. Eine Untersuchung über längere Zeiträume ergab keinen Hinweis darauf, dass nichtsteroidale Antirheumatika im Laufe der Zeit an Wirksamkeit verloren. Paracetamol war in der Metaanalyse nur in sehr hohen Tagesdosen von 4000 mg einer Behandlung mit Placebo überlegen.

Kommentar

Diese große Metaanalyse zeigt bei Gelenkschmerzen durch Arthrose genauso wie bei chronischen Rückenschmerzen, dass Paracetamol entweder nicht wirksam ist oder in so hohen Dosen gegeben werden muss, dass langfristig eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zu befürchten ist. Unter den nichtsteroidalen Antirheumatika waren Etoricoxib und Diclofenac am besten wirksam. In letzter Zeit hat sich auch die Diskussion über die potenziell gefährlichen Eigenschaften der Coxibe bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen re-

lativiert. Eine große randomisierte Studie in den Vereinigten Staaten hatte keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse für Celecoxib gezeigt (PRECISION-Studie) [1]. Außerdem haben offenbar sowohl Coxibe wie nichtsteroidale Antirheumatika ein etwas erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dieses Risiko muss allerdings relativiert werden, wenn man berücksichtigt, dass unbehandelte Patienten mit Schmerzen sich weniger bewegen können und damit Bewegung und Sport als präventive Maßnahme entfallen.

Quelle

Da Costa BR, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390:e21–33.

Literatur

1. Nissen SE, et al.; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29.

Schlaganfallprävention



Idarucizumab zur Aufhebung der Dabigatran-Wirkung

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

Mit Idarucizumab steht ein Gegenmittel zur Verfügung für Patienten, die unter Dabigatran eine schwerwiegende Blutungskomplikation erleiden oder sich einem dringenden chirurgischen oder interventionellen Eingriff unterziehen müssen.

Hintergrund

Dabigatran ist seit mehreren Jahren zur Schlaganfallprävention bei Pati-

enten mit Vorhofflimmern und zur Therapie und Prävention tiefer Beinvenenthrombosen zugelassen. Wie

bei allen Antikoagulanzen besteht ein Blutungsrisiko und Notfalloperationen sind bei antikoagulierten Patienten grundsätzlich ein Problem. Aus diesem Grund wurde Idarucizumab entwickelt, ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der nach intravenöser Gabe Dabigatran mit hoher Potenz bindet und neutralisiert. In der RE-VERSE-AD-Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine offene Studie, bei der Patienten mit schwerwiegenden nicht beherrschbaren Blutungen oder Patienten, die notfallmäßig

Tab. 1. Studiendesign von RE-VERSE AD [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Blutungen
Studienziel	Aufhebung der Antikoagulation von Dabigatran mit Idarucizumab
Studientyp/Phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, offen, einarmig
Eingeschlossene Patienten	503
Intervention	Idarucizumab <ul style="list-style-type: none"> ■ Gruppe A: Patienten mit schwerwiegenden Blutungen (n = 301) ■ Gruppe B: Patienten, die eine Operation/Intervention benötigten (n = 202)
Primärer Endpunkt	Aufhebung der Antikoagulation
Sponsor	Boehringer Ingelheim
Studienregis-ter-Nr.	NCT02104947 (ClinicalTrials.gov)

operiert werden mussten oder eine invasive Prozedur benötigten und die mit Dabigatran behandelt werden, mit 5 g intravenösem Idarucizumab therapiert wurden (Tab. 1). Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Gerinnungsparameters der verdünnten Thrombinzeit (diluted thrombin time, DTT) und der Ecarin-Zeit. Sekundäre Endpunkte waren die Wiederherstellung der Hämostase und Sicherheitsparameter.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 503 Patienten eingeschlossen, 301 Patienten hatten

eine schwerwiegende Blutungskomplikation und 202 benötigten eine dringende Operation oder eine Intervention. Bei allen Patienten war die verdünnte Thrombinzeit nach der Gabe von Idarucizumab normalisiert. In der Gruppe A hatten 137 Patienten eine schwerwiegende gastrointestinale Blutung und 98 eine intrakranielle Blutung. Bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen kam es nach einer mittleren Zeit von 2,5 Stunden zu einem Stillstand der Blutung. Bei den Patienten mit intrakraniellen Blutungen betrug die Sterblichkeit 16%. Bei den Patienten in Gruppe B, bei denen eine Operation oder eine Intervention notwendig wurde, wurde diese innerhalb von 1,6 Stunden nach Gabe des Gegenmittels durchgeführt. Bei 93% der Patienten wurde die periprozedurale oder intraoperative Hämostase vom Operateur als normal angegeben. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Kommentar

Die RE-VERSE-AD-Studie zeigt sehr überzeugend, dass bei fast allen Patienten, die unter Dabigatran eine Komplikation erleiden oder operiert werden müssen, Idarucizumab innerhalb kürzester Zeit die Wirksamkeit von Dabigatran aufhebt. Besonders erwähnenswert ist, dass die Mortalität von intrakraniellen Blutungen in der RE-VERSE-AD-Studie nur 16% betrug, während sie in der RELY-Studie [1] zwischen 40 und 46% lag, zu einem Zeitpunkt, als Idarucizumab noch nicht zur Verfügung stand. Wichtig ist allerdings auch,

dass Idarucizumab spezifisch für Dabigatran ist und bei Patienten, die mit Faktor-Xa-Hemmern behandelt werden, nicht wirksam ist. Darüber hinaus kann Idarucizumab natürlich nicht Blutungskomplikationen, die durch die zusätzliche Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bedingt sind, antagonisieren. Die Gabe von Idarucizumab entbindet auch nicht davon, alle anderen Maßnahmen zur Blutstillung wie die Kompression der Blutungsstelle oder endoskopische Eingriffe zu nutzen. In der RE-VERSE-AD-Studie wurden keine Patienten mit Idarucizumab behandelt, die einen ischämischen Insult erlitten hatten und Kandidaten für eine Thrombolyse waren. Dies wird allerdings in der Zwischenzeit in Deutschland routinemäßig so gehandhabt [2].

Quelle

Pollack CV, Jr., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. N Engl J Med 2017;377:431–41.

Literatur

1. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
2. Kermer P, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. Int J Stroke 2017;12:383–91.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Chronisch-obstruktive Bronchitis



Broncholytika top – Corticoide eher hopp

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Jena

Zwei große Studien haben die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der chronisch-obstruktiven Bronchitis maßgeblich beeinflusst. Die SUMMIT-Studie ergab, dass eine Inhalationstherapie mit Fluticason oder Vilanterol in Mono- oder in Kombinationsbehandlung bei COPD-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die kardiovaskuläre Sterblichkeit nicht beeinflusst. Die FLAME-Studie unterstrich den Nutzen der Bronchodilatation für alle COPD-Schweregrade und relativierte die Bedeutung inhalativer Glucocorticoide.

SUMMIT: Effekt der Therapie auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sind häufig mit kardiovaskulärer Morbidität und Letalität assoziiert. Mehr COPD-Patienten sterben an kardiovaskulären Erkrankungen und Lungenkrebs als an den COPD-bedingten Funktionsstörungen. Um die Lebenserwartung dieser Patienten zu verlängern, muss also die kardiovaskuläre Sterblichkeit gesenkt werden. Daher wurde in der SUMMIT (study to understand mortality and morbidity) untersucht, welchen Effekt die COPD-Behandlung auf die kardiovaskuläre Letalität hat [7].

Die prospektive, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie wurde in 1368 Zentren in 43 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer COPD und entweder einer diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankung oder – bei über 60-Jährigen – einem hohen kardiovaskulären Risiko. Randomisiert inhalierten die Patienten

- einmal täglich Placebo (n = 4111),
- das Glucocorticoid Fluticasonfuroat (n = 4135),

- den langwirkenden Beta₂-Agonisten Vilanterol (n = 4118) oder
- die Kombination aus Fluticason plus Vilanterol (n = 4121).

Die Studie war Endpunkt-gesteuert, sie dauerte so lange, bis 1000 Patienten gestorben waren. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Tod. Sekundäre Endpunkte waren z. B. Abfall des FEV₁ (forcierten expiratorischen Volumens) und ein aus kardiovaskulären Ereignissen zusammengesetzter Endpunkt.

Der primäre Endpunkt war negativ: Das Sterberisiko unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Abb. 1). Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Kombinationstherapie die Gesamtsterblichkeit um relativ 12 % (p = 0,137), Fluticason allein um 9 % (p = 0,284) und Vilanterol allein um 4 % (p = 0,655). Auch der zusammengesetzte sekundäre Endpunkt mit kardiovaskulären Ereignissen war zwischen den Therapiegruppen und Placebo nicht unterschiedlich. Der Abfall der FEV₁ wurde durch die Kombinations- und die Fluticason-Therapie signifikant verringert, nicht jedoch durch Vilanterol allein. Mäßig schwere und schwere Exazerbationen nahmen in allen drei Behandlungsgruppen ab.

Studie mit starker Power

Im begleitenden Editorial [1] wird darauf hingewiesen, dass die Studie aufgrund des Designs und der großen Patientenzahl eine starke Power hat. Weitere Stärken sind der spezifische Einschluss von Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten und die unabhängige Beurteilung der Todesursachen. Als Schwäche sieht der Editorialist an, dass in der Studie die Anwendung lang wirkender Muscarin-Antagonisten nicht erlaubt war, obwohl sie die Therapie der ersten Wahl bei dieser Patientenklientel sind. Nur bei Exazerbationen konnte Tiotropium zusätzlich gegeben werden. Ferner bemängelt er die zu kurze Dauer der Studie, die keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen zu Krankheitsprogression erlaubten. Weil die Anwendung von Fluticason allein oder in Kombination mit einer erhöhten Pneumonieinzidenz assoziiert waren, blieben entsprechend den GOLD-Leitlinien lang wirkende Bronchodilatoren die Therapie der Wahl bei Patienten mit COPD GOLD B unabhängig vom Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten.

FLAME: Glucocorticoide versus Bronchodilatoren

In der randomisierten, doppelblinden FLAME-Studie wurde mit 1680 Patienten über 52 Wochen die Wirksamkeit

- der Kombination aus dem lang wirkenden Beta-Agonisten (LABA) Indacaterol plus dem lang wirkenden Muscarin-Antagonisten (LAMA) Glycopyrronium im Vergleich zu
- der Kombination aus dem LABA Salmeterol und dem inhalativen Glucocorticoid (ICS) Fluticason untersucht [9].

Die Studie war auf Nichtunterlegenheit angelegt. Primärer Endpunkt war die jährliche Rate an Exazerbationen in der Per-Protokoll-Gruppe. Hier erwies sich die LABA/LAMA-Kom-

bination als nicht unterlegen im Vergleich zur LABA/ICS-Kombination, sie zeigte sogar mit 11 % weniger Exazerbationen eine signifikante Überlegenheit (3,59 versus 4,03 Exazerbationen/Jahr, $p=0,003$). Mit 71 Tagen dauerte es in der LABA/LAMA-Gruppe auch länger bis zur ersten Exazerbation als in der Vergleichsgruppe mit 51 Tagen ($p < 0,001$). Die Rate mäßig schwerer bis schwerer Exazerbationen war unter LABA/LAMA um 17 % ebenfalls signifikant geringer als mit LABA/ICS. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich. Pneumonien traten unter LABA/LAMA in 3,2 % der Fälle, unter LABA/ICS in 4,8 % auf.

Kommentar

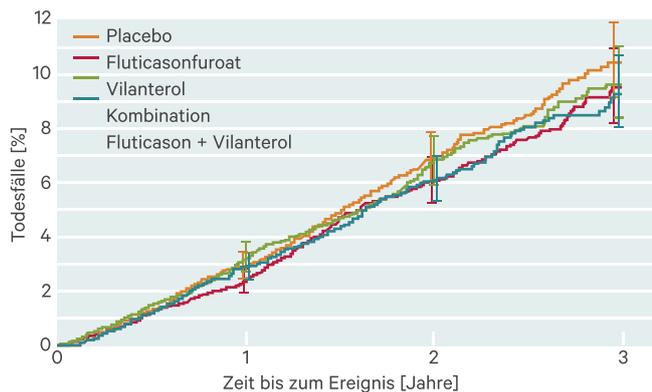
Die *SUMMIT-Studie* beschäftigte sich mit der grundsätzlichen Frage, ob eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden (ICS) und einem LABA die Sterblichkeit der COPD beeinflussen kann. Ähnlich wie bei der TORCH-Studie aus dem Jahr 2007 [2] zeigte sich zwar ein Trend zu einer verminderten Sterblichkeit, jedoch

erreichen die Ergebnisse nicht die angestrebte Signifikanz. Damit bleiben auch die günstigen Effekte der Kombination mit Fluticason und Vilanterol auf die sekundären Endpunkte, wie das postbronchodilatatorische FEV₁ und die Häufigkeit moderater oder schwerer Exazerbationen, nicht interpretierbar. In Anbetracht der hohen Patientenzahl der Studie dürfte somit das Überleben zumindest bei Patienten mit schwerer COPD und kardiovaskulärer Komorbidität nicht grundsätzlich zu beeinflussen sein. Ein zweiter Aspekt der Ergebnisse der *SUMMIT-Studie* bezieht sich auf das Verständnis der COPD als Systemerkrankung. Bislang gilt die Auffassung, dass die mit der COPD assoziierte Entzündung in der Lunge gleichzeitig auch zu einer systemischen Entzündung führt („spill over“), die ihrerseits für die extrapulmonalen Manifestationen der COPD, einschließlich Arteriosklerose, Schlaganfall oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich ist. Der fehlende Effekt der antientzündlichen Behandlung auf die kardiovaskuläre Komplikationen der COPD legt

nahe, dass die inhalative Therapie keinen Einfluss auf COPD-assoziierte systemische Vorgänge hat oder dass ein inhalatives Glucocorticoid nicht die geeignete antientzündliche Substanzklasse darstellt. Eine andere Erklärung wäre, dass sich die systemische und pulmonale Entzündung unabhängig voneinander entwickeln oder beide nicht ursächlich im Zusammenhang stehen.

Im Gegensatz zur *SUMMIT-Studie* adressiert die *FLAME-Studie* die Frage, ob eine Glucocorticoid-haltige (ICS/LABA) oder eine rein bronchodilatatorische (LAMA/LABA) inhalative Therapie eine vergleichbare Wirkung bei COPD besitzen [9]. Die damals aktuellen Empfehlungen wiesen eine Bronchodilatation entweder mit LABA oder mit LAMA oder beide als Basistherapie bei allen Schweregraden der COPD aus. Die zusätzliche Gabe von ICS, insbesondere in der fixen Kombination ICS/LABA, wurde nur für symptomatische COPD-Patienten mit einem hohen Risiko für häufige Exazerbationen und/bei schwerer Atemflusslimitation (FEV₁ < 50 % des Sollwertes) und/oder häufigen Infekten in den vorausgegangenen Jahren (> 2/Jahr) empfohlen [8]. Im klinischen Alltag wurden und werden allerdings ICS außerhalb der Empfehlungen oft auch bei Patienten mit besserer Lungenfunktion und wenigen Exazerbationen eingesetzt [6]. Diese Überbehandlung ist jedoch nicht belanglos, sondern erhöht beispielweise das Risiko einer Pneumonie [2].

Nach der *FLAME-Studie* reduziert die LABA/LAMA-Kombination die Zahl der Exazerbationen signifikant deutlicher als die LABA/ICS-Kombination. Die Rate aller Exazerbationen als primärer Endpunkt von leicht bis schwer wurde um 11 %, von moderaten bis schweren Exazerbationen sogar um 17 % gesenkt und zugleich



Lebende Patienten				
Placebo	4111	3465	1715	469
Fluticasonfuroat	4135	3499	1734	490
Vilanterol	4118	3466	1734	486
Kombination				
Fluticason + Vilanterol	4121	3484	1718	485

Abb. 1. Primärer Endpunkt der *SUMMIT-Studie*: Sterberisiko von COPD-Patienten bei Behandlung mit Fluticason, Vilanterol oder Fluticason plus Vilanterol [7] Die Fehlerbalken stellen das 95%-Konfidenzintervall dar.

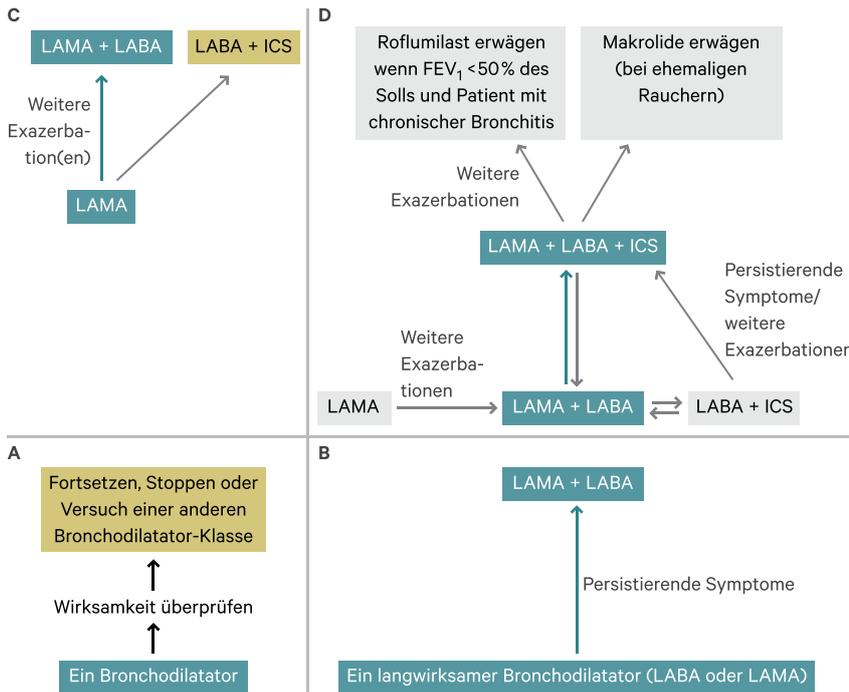


Abb. 2. Pharmakologische Behandlungsalgorithmen nach GOLD-Einteilung (grüne Pfeile zeigen die bevorzugten Strategien) [3]
 FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen; ICS: inhalatives Glucocorticoid; LABA: lang wirksamer Beta-Agonist; LAMA: lang wirksamer Muscarin-Antagonist.

die Latenz bis zur ersten moderaten und schweren Exazerbation verlängert. Von der LABA/LAMA-Kombinationstherapie profitierten alle Patienten-Gruppen gleichmäßig und zwar unabhängig von Alter und Geschlecht, vom Schweregrad der Erkrankung oder der Atemwegsobstruktion, der Vorbehandlung oder der vorausgegangenen Exazerbationshäufigkeit und dem Raucherstatus. Die FLAME-Studie unterstreicht damit die Bedeutung der Bronchodilatation für alle Schweregrade der COPD und relativiert ebenso wie die vorausgegangenen Studien WISDOM [4] und OPTIMO [5] die Bedeutung der ICS bei der COPD-Behandlung gegenüber der alleinigen Bronchodilatation, zumindest im Hinblick auf die Zahl der Exazerbationen. Die Studien sollten Ärzte ermutigen, bei COPD-Patienten unter ICS ein Auslassversuch zu erwägen.

GOLD-Empfehlungen 2017

In der vereinfachten Vierfeldertafel der aktuellen Empfehlungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (Abb. 2) werden nur noch die Exazerbationen und der Symptomgrad berücksichtigt. Die medikamentöse Behandlung richtet sich nicht mehr nach der Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁).

- Bei hoher Exazerbationsrate (≥ 2 oder Krankenhauseinweisung) erfolgt die Zuordnung zu den Feldern C oder D; bei niedriger Exazerbationsrate zu A und B.
- Bei starker Symptomatik (Modified British Medical Research Council [mMRC] ≥ 2 ; COPD Assessment Test [CAT] ≥ 10) erfolgt die Behandlung über die Felder B oder D; bei weniger starken Symptomen über A oder C.

Inhalative Glucocorticoide spielen bei der Erhaltungstherapie nur noch in

den Gruppen C und D eine Rolle. In der Gruppe C wird die Kombination LABA/LABA als primäre Option vorgeschlagen. Auch in Gruppe D wird empfohlen, die Therapie mit LAMA/LABA zu beginnen. ICS sind Teil einer Eskalationsstrategie. Eine Initialtherapie mit LABA/ICS ist nur bei einem Asthma-COPD-Overlap-Syndrom eine Option. Patienten mit hohen Eosinophilenzahlen könnten aber vielleicht mehr von ICS profitieren.

Bei weiteren Exazerbationen unter LABA/LAMA/ICS sollte in Betracht gezogen werden, das ICS wieder abzusetzen.

Literatur

1. Brusselle G. Vilanterol fluticasone and mortality in comorbid COPD GOLD B. *Lancet* 2016;387:1791–2.
2. Calverley PM, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775–89.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report). <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
4. Magnussen H, et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir Med*. 2014;108:593–99.
5. Rossi A, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res*. 2014;15:77–89.
6. Seaman J, et al. Health care utilization history, GOLD guidelines, and respiratory medication prescriptions in patients with COPD. *Int J COPD* 2010;5:89–97.
7. Vestbo J, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817–26.
8. Vestbo J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65.
9. Wedzicha JA, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222–34.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

ESC 2017

Highlights vom Kardiologenkongress

ESC

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Des Lebens ungemischte Freude ward bekanntlich keinem Irdischen zuteil. Diese Lebenserfahrung mussten auch die Besucher des diesjährigen Europäischen Kardiologenkongresses (26.–30.08.2017) in Barcelona machen. Auch diesmal wurden zahlreiche neue Studien präsentiert, wobei sicherlich nicht alle Hoffnungen in Erfüllung gegangen sind. Aber auch negative Studien sind ein wichtiger Fortschritt. Insgesamt überwogen zweifelsohne aber die positiven Botschaften aus dem Bereich der Kardiologie.

Inflammation als neues Target

Im Mittelpunkt des Interesses standen sicherlich die beiden großen Studien zum Thema Sekundärprävention, nämlich die COMPASS- und die CANTOS-Studie. In beiden Studien untersuchte man Post-Infarkt-Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK). Die tägliche Erfahrung mit KHK-Patienten zeigt, dass die Atherothrombose eine chronisch progrediente Erkrankung darstellt. Mit anderen Worten: Nach dem Infarkt ist vor dem Infarkt; denn trotz großer Fortschritte mit modernen Thrombozytenfunktionshemmern und Lipidsenkern besteht ein hohes Restrisiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis. Somit ist es geboten, nach neuen, noch effektiveren medikamentösen Präventionsstrategien zu suchen. Dies gelang in der COMPASS-Studie mit Acetylsalicylsäure (ASS) plusniedrigdosiertem Rivaroxaban (2,5 mg 2 × / Tag). Mit dieser Kombination konnte im Vergleich zu ASS die MACE-Ereignisrate sowohl bei der KHK als auch bei der PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) um 24 % reduziert werden.

Im Rahmen der CANTOS-Studie wurde ein in der Kardiologie bisher vollkommen unbekanntes Therapieprinzip untersucht, nämlich ein in der Rheuma-Therapie bewährter monoklonaler Antikörper mit Namen Canakinumab, der gegen das bei der Inflammation eine orchestrierende Rolle spielende Interleukin 1-beta gerichtet ist. Dieser Antikörper führte bei KHK-Patienten mit erhöhtem hs-CRP als Marker für eine subklinische Inflammation zu einer signifikanten Abnahme der Ereignisrate um 15 %. Es konnte auch eine antitumoröse Wirkung dokumentiert werden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass nicht nur das LDL-Cholesterin, sondern auch die Inflammation einen eigenständigen Risikofaktor darstellt und dies im Rahmen der medikamentösen Prävention berücksichtigt werden sollte. Lesen Sie mehr auf Seite 467.

Bessere Prognose durch Katheterablation

Was das Vorhofflimmern betrifft, so konnte jetzt erstmals im Rahmen der CASTLE-AF-Studie bei herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden, dass die Katheterablation nicht nur sym-

ptomatisch wirksam ist, sondern auch die Prognose quo ad vitam verbessert und den Krankheitsverlauf der Herzinsuffizienz günstig beeinflusst. In einer anderen Studie zeigte sich, dass sich Patienten nach einer Katheterablation des Vorhofflimmerns wohler fühlen als unter Antiarrhythmika, obwohl bei der Rhythmuskontrolle zwischen beiden Verfahren kein signifikanter Unterschied bestand (CAPTAF-Studie).

PCSK9-Inhibition durch RNA

Bevor sich die PCSK9-Inhibitoren richtig etabliert haben, bekommen sie bereits Konkurrenz, und zwar in Form von Substanzen wie Inclisiran, die mit der RNA interagieren (RNAi). Damit kann die Bildung von PCSK9 auf der Ebene der RNA vollständig blockiert werden. Dieses innovative Therapiekonzept ist, wie die ORION-Studie zeigt, bezüglich LDL-Senkung ebenso stark wirksam wie die PCSK9-Inhibitoren. Die Substanz muss allerdings nur zweimal im Jahr gegeben werden.

Tradition versus Evidenz

In der Medizin wird manches eher von der Tradition und weniger von der Evidenz getragen. Dazu gehört die unkritische Gabe von Sauerstoff bei allen Infarktpatienten, also auch bei solchen ohne Hypoxämie. In der DETO2X-AMI-Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass dies keinen Vorteil hat. Auch erwies sich die Intubation im Rahmen der Reanimation der einfachen Maskenbeatmung mittels Ambu-Beutel nicht überlegen (CAAM-Studie).

In der SCAAR-Studie konnte kein Benefit für eine prästationäre Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bei Infarktpatienten nachgewiesen werden.

Apixaban senkt Schlaganfallrisiko

ESC

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der Faktor-Xa-Hemmer Apixaban senkt das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer elektiven Kardioversion unterziehen, stärker im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mit Heparin und einem Vitamin-K-Antagonisten. Dies ergab die Phase-4-Studie EMANATE, deren Ergebnisse auf dem Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC) im August in Barcelona vorgestellt wurden.

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Sie ist mit erhöhtem Schlaganfall- und Sterberisiko assoziiert. Die Kardioversion zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus ist eine der wichtigsten Maßnahmen. In der Regel wird sie unter Antikoagulation mit Heparin und einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchgeführt, um Schlaganfälle und Embolien zu verhindern. Nach Post-hoc-Analysen der großen Studien RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE und ENGAGE-AF ist eine Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) bei Kardioversion ebenfalls mit geringen Ereignisraten assoziiert. Auch prospektive Studien mit Rivaroxaban (X-VeRT) und Edoxaban (ENSURE-AF) zeigten im Vergleich zu Heparin/VKA bei Patienten mit Kardioversion ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit bei niedrigen Ereignisraten.

EMANATE mit Apixaban

Nun wurden in der offenen EMANATE-Studie Wirksamkeit und Verträglichkeit des Faktor-Xa-Hemmers Apixaban (Eliquis®) mit der Standardtherapie aus Heparin und VKA verglichen.

Rund 1500 zuvor nicht antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern, die für eine rasche Kardioversion innerhalb von 48 Stunden anstanden, wurden eingeschlossen. Randomisiert erhielten sie Heparin und Warfarin (n = 747) oder Apixaban (2 × 5 mg/Tag) (n = 753), wobei zwei Stunden vor dem Eingriff eine zusätzliche Loading-Dose (10 mg) erlaubt war. Die Nachbeobachtungszeit betrug 30 ± 7 Tage.

In der Kontrollgruppe erlitten sechs Patienten, in der Apixaban-Gruppe kein Patient einen Schlaganfall (p = 0,0164). Bei drei Patienten unter Apixaban sowie sechs Patienten unter

Heparin/Warfarin trat eine schwere Blutung auf. Zwei Patienten unter Apixaban und ein Patient unter Heparin/Warfarin starben. Insgesamt waren die Komplikationsraten niedrig.

Alternative zu Heparin/VKA

Diskutant *Prof. Dr. Jens Nielsen, Aarhus*, wies darauf hin, dass die EMANATE-Studie für den Nachweis der Überlegenheit oder der Nichtunterlegenheit nicht ausreichend gepowert war. Hierfür wären rund 50 000 Teilnehmer erforderlich gewesen, was in der klinischen Praxis nicht machbar ist. Die Ereignisrate sei ähnlich wie in anderen Studien niedrig gewesen, statistische Vergleiche sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Die explorative Studie weist darauf hin, dass neue Antikoagulanzen eine wertvolle Alternative zu Heparin/VKA bei Patienten mit Vorhofflimmern seien, die sich einer Kardioversion unterziehen.

Quelle

Ezekowitz MD. Apixaban versus Heparin/Vitamin K Antagonist in anticoagulation-naïve patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: The EMANATE trial. ESC 2017, Barcelona, <http://spo.escardio.org/Session-Details.aspx?eevtid=1220&sessid=22248&ga=2.49184741.2116124547.1504357720-1595968931.1504357720#.Waq9g8hJa70>.

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Edoxaban bringt vulnerablen Patienten Vorteile

Simone Reisdorf, Erfurt

ESC

Die Phase-III-Studie zur Schlaganfallprävention mit Edoxaban bei Vorhofflimmern, ENGAGE-AF-TIMI 48, schloss viele multimorbide Patienten ein; der Faktor-Xa-Hemmstoff bewährte sich bei ihnen. Inzwischen liegen mehr als 30 Subgruppenanalysen zur Zulassungsstudie vor. Die Ergebnisse zeigen, dass gerade die vulnerablen Patientengruppen oftmals besonders deutlich profitieren. Sie wurden auf einem von der Firma Daiichi Sankyo unabhängigen unterstützten Symposium im Rahmen der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) 2017 in Barcelona vorgestellt.

Leitliniengerecht sollen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und zusätzlichen Risikofaktoren orale Antikoagulanzen erhalten, um Schlaganfällen und systemischen Embolien vorzubeugen. Dabei sollen Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) bevorzugt werden gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin und Phenprocoumon [4]; NOAK reduzieren das Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie, hämorrhagischen Schlaganfall, intrakranielle Blutung und die Gesamtmortalität [5]. Sie weisen zudem ein günstigeres Interaktionsprofil auf als VKA und sind einfacher zu managen, ohne engmaschige Laborkontrollen [1].

Aktuelle Studiendaten und ein Vergleich der Charakteristika der vier zugelassenen NOAK machen deutlich, dass der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban (Lixiana®) für eine breite Patientenklientel geeignet ist und einigen besonders vulnerablen Subgruppen eine erhöhte Therapiesicherheit bietet.

Bei multimorbiden Patienten intensiv untersucht

Edoxaban wurde in ENGAGE-AF in einem Patientenkollektiv untersucht, dessen mittlerer CHADS₂-Score mit 2,8 (von maximal 6) eher hoch war; lediglich die Zulassungsstudie von

Rivaroxaban schloss noch kränkere Patienten ein. Mehr als die Hälfte der Patienten in ENGAGE-AF hatte einen CHADS₂ von 3 bis 6; dies bedeutet einen hohen Anteil von Teilnehmern ab 75 Jahren oder/und mit kongestiver Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder bereits erlebtem Schlaganfall. Zur Erinnerung: Die mehr als 21 000 Patienten waren auf einmal täglich 60 mg Edoxaban, 30 mg Edoxaban oder Warfarin randomisiert. Bei Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis 59 ml/min), Körpergewicht unter 60 kg oder Begleittherapie mit einem starken P-gp-Induktor wie Verapamil oder Chinidin wurde die Edoxaban-Dosis auf 30 mg beziehungsweise 15 mg halbiert. Schlaganfälle und systemische Embolien wurden unter der höheren Edoxaban-Dosis tendenziell seltener beobachtet als unter Warfarin, obwohl die Patienten unter Warfarin gut eingestellt waren und sich im Mittel 68 % der Zeit im therapeutischen Zielkorridor befanden. In beiden Edoxaban-Gruppen gab es signifikant seltener schwere Blutungen als unter Warfarin [2].

Ältere Patienten haben vergleichbaren Nutzen wie jüngere

Eine präspezifizierte Subgruppenauswertung von ENGAGE-AF zeigt einen vergleichbaren Effekt von Edo-

xaban versus Warfarin hinsichtlich dem Verhindern von Schlaganfällen und systemischen Embolien sowie von ischämischen Schlaganfällen, unabhängig davon, ob die Patienten < 65, 65 bis 74 oder ≥ 75 Jahre alt waren. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in allen drei Altersgruppen unter Edoxaban reduziert, der Vorteil war jedoch bei den älteren Teilnehmern besonders ausgeprägt. Damit ist Edoxaban eines von zwei NOAK (neben Apixaban) mit nachweislich verringerter Rate an schweren Blutungen bei Patienten ab 75 Jahren.

Intrakranielle Hämorrhagien traten bei den jüngeren Patienten unter Edoxaban versus Warfarin ähnlich häufig auf. Bei den älteren und sehr alten Patienten waren sie dagegen unter Edoxaban signifikant reduziert. In der Studie wurden auch < 80-jährige versus ≥ 80-jährige Patienten sowie < 85-jährige versus ≥ 85-jährige Teilnehmer verglichen. Es gab zwischen diesen Altersgruppen jeweils hinsichtlich der untersuchten Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte keine signifikanten Unterschiede; die hochbetagten Patienten profitierten in vergleichbarem Maße von Edoxaban wie die jüngeren [3].

Effektiv bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bietet ein Faktor-Xa-Inhibitor wie Edoxaban Vorteile, da er – im Gegensatz etwa zu Dabigatran – nur zu einem relativ geringen Anteil renal eliminiert wird.

Für Edoxaban wurde eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung explizit untersucht: Fast jeder fünfte Teilnehmer von ENGAGE-AF hatte eine eingeschränkte eGFR und erhielt nur die Hälfte der Edoxaban-Dosis, also 30 statt 60 mg beziehungsweise 15 statt 30 mg. Eine Besonderheit von ENGAGE-AF war, dass die Dosis auch noch im Studienverlauf angepasst werden konnte,

wenn sich beispielsweise die Nierenfunktion eines Patienten änderte. Sowohl Patienten, die die Bedingungen für eine Reduktion der Edoxaban-Dosis erfüllten, als auch die übrigen Patienten, bei denen solche Begleitumstände nicht vorlagen, schnitten jeweils besser ab, wenn sie mit Edoxaban und nicht mit Warfarin behandelt wurden. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war bei den Patienten, deren Edoxaban-Dosis reduziert werden musste – also in einer besonders vulnerablen Gruppe

– gegenüber den Warfarin-Patienten sogar verringert [2].

Quelle

Prof. Dr. Jeffrey I. Weitz, Ontario, Kanada; Prof. Dr. Christoph Bode, Freiburg; Prof. Dr. Robert P. Giugliano, Boston, USA; Symposium „The changing landscape of oral anticoagulation for atrial fibrillation“, unabhängig unterstützt von Daiichi Sankyo im Rahmen der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC), Barcelona, 27. August 2017.

Literatur

1. Fachinformation Lixiana®. Stand Juli 2017.

2. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
3. Kato ET, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003432.
4. Kirchhof P, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962
5. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.

Sekundärprävention bei Post-Infarkt-Patienten

Die Inflammation ist ein wirksames Target



Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Mit einer antiinflammatorischen Therapie, nämlich dem monoklonalen gegen Interleukin 1-beta (IL-1β) gerichteten Antikörper Canakinumab, lässt sich nach den Ergebnissen der CANTOS-Studie die Sekundärprävention bei Post-Infarkt-Patienten verbessern. Die Studie wurde im Rahmen des diesjährigen Europäischen Kardiologenkongresses (ESC) vorgestellt und in einem von der Firma Novartis Pharma veranstalteten Pressegesprächs diskutiert.

Nach dem Infarkt ist vor dem Infarkt. Mit anderen Worten trotz optimaler Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern und Statinen besteht bei Post-Infarkt-Patienten immer ein erhöhtes Restrisiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis. Dies spricht dafür, dass neben dem LDL-Cholesterol noch andere Mechanismen insbesondere die Inflammation bei der Progression der koronaren Herzkrankheit (KHK) eine wichtige Rolle spielen.

hsCRP als Risikomarker

Die inflammatorische Hypothese der KHK wird schon seit vielen Jahren diskutiert. Schon in früheren Studien gab es Hinweise darauf, dass eine Korrelation zwischen hs-CRP

(hochsensitives C-reaktives Protein) und kardiovaskulären Ereignissen besteht. Dabei handelt es sich um einen subklinischen Entzündungsprozess, in dem IL-1β eine zentrale, genauer gesagt orchestrierende Rolle spielt. Im Rahmen des Entzündungsprozesses wird in der Leber CRP gebildet, das als inflammatorischer Marker dient, aber selbst keinen Risikofaktor darstellt. Vieles spricht jedoch dafür, dass die Entzündung einen eigenständigen Risikofaktor für die KHK darstellt, sodass es sinnvoll erscheint, Patienten mit einem gut eingestellten LDL-Wert zusätzlich antientzündlich zu behandeln, wenn das hs-CRP erhöht ist. Man muss davon ausgehen, dass bei jedem vierten KHK-Patienten der CRP-Wert > 3 mg/dl beträgt.

Tab. 1. Studiendesign der CANTOS-Studie

Erkrankung	Arteriosklerose und Herzinfarkt
Studienziel	Wirksamkeit von Canakinumab in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, Phase III
Patienten	10 061
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mg, 150 mg oder 300 mg Canakinumab alle drei Monate ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Nichttödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Todesfall mit kardiovaskulärer Ursache
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 01327846 (ClinicalTrials.gov)

CANTOS-Studie mit Canakinumab

Ob eine antiinflammatorische Therapie im Rahmen der Sekundärprävention wirksam ist, war eine Fragestellung der Studie CANTOS (Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes) [1]. Dabei wurden 10 061 Post-Infarkt-Patienten mit einer stabilen KHK und einem

hs-CRP ≥ 2 mg/dl, die optimal vorbehandelt waren (91 % waren unter einem Statin), Placebo-kontrolliert mit dem vollhumanen monoklonalen Antikörper Canakinumab (AZ885) behandelt, und zwar in verschiedenen Dosierungen (50 mg, 150 mg oder 300 mg alle drei Monate s. c.) (Tab. 1). Dieser Antikörper wirkt über die selektive Hemmung des IL-1 β anti-inflammatorisch. Dabei erwies sich nach entsprechender Nutzen-Risiko-Analyse die 150-mg-Dosis als am günstigsten. Das mediane Follow-up in der Studie betrug 3,7 Jahre.

Antiinflammatorische Strategie ist wirksam

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Inflammation ein Erfolg versprechendes Target zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt darstellt. Durch Canakinumab 150 mg wurde der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall (MACE) um relativ 15 % gesenkt (Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,76–0,96; $p = 0,07$). Dies ging mit einer Abnahme des hs-CRP von 39 % einher. Das Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt sank um relativ 24 % und das Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod oder Tod aus unbekannter Ursache wurde nicht signifikant um relativ 10 % reduziert. Beim sekundären Endpunkt MACE plus Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, die eine ungeplan-

te Revaskularisierung erforderlich machte, betrug die Risikoreduktion relativ 17 % (HR 0,83; 95%-KI 0,74–0,92; $p = 0,0006$). Das Risiko für eine Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris sank um relativ 36 % ($p < 0,021$) und das für eine koronare Revaskularisierung um relativ 32 % ($p < 0,001$). Die Zeit bis zum Eintritt eines tödlichen Ereignisses wurde statistisch nicht signifikant um 8 % verlängert.

Besonders stark profitierte die Subgruppe der Patienten, bei denen das hs-CRP unter 1,8 mg/dl gesenkt werden konnte. Hier fand sich eine MACE-Reduktion von relativ 27 %. Ansonsten waren die Ergebnisse in allen vordefinierten Subgruppen konsistent. Canakinumab erwies sich als metabolisch neutral, das heißt, Triglyceride, LDL- und HDL-Cholesterol wurden nicht beeinflusst und das Diabetesrisiko wurde durch den Antikörper nicht erhöht.

Weniger Malignome

Die Therapie mit dem Antikörper wurde sehr gut vertragen, die Gesamtrate an unerwünschten Wirkungen war mit der unter Placebo vergleichbar. Doch unter der 300-mg-Dosis wurden häufiger schwere Infektionen beobachtet (11,3 % vs. 10,2 %). Ansonsten war das Infektionsrisiko nur leicht erhöht (3,13 bei 150 mg Canakinumab vs. 2,86 bei Placebo pro 100 Patientenjahre). Der Gesichtspunkt des erhöhten Infektionsrisikos sollte aber bei Indikationsstellung

und auch der Therapiekontrolle immer berücksichtigt werden. Interessanterweise konnte durch 300 mg Canakinumab die Rate an Krebs-bedingten Todesfällen um relativ 51 % reduziert werden ($p = 0,0009$). Das Auftreten eines Lungenkarzinoms wurde um relativ 67 % ($p = 0,00008$) und die Todesrate beim Lungenkarzinom um relativ 77 % ($p = 0,0002$) gesenkt.

Fazit

Die Daten der CANTOS-Studie zeigen, dass die Hemmung der Inflammation mittels des gegen IL-1 β gerichteten monoklonalen Antikörpers Canakinumab eine wirksame Strategie zur Sekundärprävention bei Post-Infarkt-Patienten darstellt, die vorrangig bei Patienten mit nachgewiesener subklinischer Inflammation bei guter LDL-Cholesterol-Einstellung eingesetzt werden sollte.

Quelle

Prof. W. Koenig, München, Pressegespräch „Post MI: Es gibt mehr zu bedenken als LDL-C – Inflammation bei Atherosklerose“, veranstaltet von Novartis im Rahmen des ESC 2017, Barcelona, 27. August 2017.

Literatur

- Ridker PM, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; DOI:10.1016/S0140-6736(17)32247-X.

Hämophilie A

Emicizumab reduziert die Blutungsrate bei Patienten mit Inhibitoren

ISTH

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, der die Wirkung des Faktor VIII nachahmt. Damit steht ein neues Therapieprinzip für die Behandlung der Hämophilie A zur Verfügung, das sich insbesondere für Patienten mit Inhibitoren anbietet. Erste Ergebnisse des HAVEN-Studienprogramms mit diesem Präparat wurden im Rahmen eines von Roche Pharma GmbH und Chugai Pharma veranstalteten Pressegesprächs vorgestellt.

Die Substitution mit Faktor VIII bei Patienten mit einer Hämophilie A ist mit einigen Problemen assoziiert. Zum einen muss das Präparat zwei- bis dreimal wöchentlich intravenös appliziert werden. Zum anderen bildet das Immunsystem bei einigen Patienten unter der Therapie mit einem solchen Faktorenpräparat Inhibitoren. Das wiederum beeinträchtigt die Wirksamkeit oder hebt sie sogar vollständig auf. Dann ist

nur noch eine Bedarfstherapie mit Bypass-Medikamenten möglich.

Ein neues Wirkungsprinzip

Der bispezifische Antikörper Emicizumab stellt einen vollständig neuen Behandlungsansatz bei der Hämophilie A dar. Er ahmt die Funktion von Faktor VIII nach, indem er mit einer der beiden Antikörper-Bindungsstellen an Faktor IXa und im zweiten Schritt mit der anderen Bindungsstelle an

Faktor X bindet. Dadurch werden wie durch den aktivierten Faktor VIII beide Faktoren, nämlich IXa und X, miteinander verbunden und somit Faktor X aktiviert. Der aktivierte Faktor X setzt dann wie bei der normalen Blutgerinnung das Schlüsselenzym Thrombin frei. Der Antikörper wirkt unabhängig davon, ob Inhibitoren gegen Faktor VIII gebildet wurden. Die Halbwertszeit liegt bei 28 Tagen, sodass das Präparat nur einmal wöchentlich injiziert werden muss. Vorteilhaft ist auch, dass das Präparat subkutan appliziert werden kann.

Umfassendes klinisches Prüfungsprogramm

Emicizumab wird in einem umfassenden Prüfungsprogramm (HAVEN-Studien) untersucht. In der offenen randomisierten Phase-III-Studie HAVEN-1 wurde die Wirksamkeit des Antikörpers bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit Hämophilie A und Vorliegen von Inhibitoren evaluiert (Tab. 1). Verglichen wurde in Gruppe eins bei Patienten mit einer Bedarfstherapie eine

Tab. 1. Studiendesign von HAVEN 1 und 2 [ClinicalTrials.gov]

	HAVEN 1	HAVEN 2
Erkrankung	Hämophilie A mit Inhibitoren	Hämophilie A mit Inhibitoren
Studienziel	Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik einer Prophylaxe mit Emicizumab bei Hämophilie-A-Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren	Emicizumab bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Inhibitoren
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III	Intervention/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, parallel, Open-Label	Multizentrisch, einarmig, Open-Label
Eingeschlossene Patienten	109 Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre	Geplant: 60 Kinder und Jugendliche
Intervention	Emicizumab einmal wöchentlich 3 mg/kg KG über 4 Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht (KG) bis zu 52 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ■ Arm A: Bedarfstherapie mit Emicizumab (n = 35) ■ Arm B: Bedarfstherapie ohne Emicizumab (n = 18) ■ Arm C: Prophylaxe mit Emicizumab (n = 49) ■ Arm D: Bedarfstherapie oder Prophylaxe mit Emicizumab (Patienten, die nicht für Arm A–C infrage kamen; n = 7) 	Emicizumab wie HAVEN 1 Ab 12 Wochen konnte die Dosis von 1,5 auf 2,25 mg/kg KG oder von 2,25 auf 3,0 mg/kg KG erhöht werden, wenn der Teilnehmer in 12 Wochen ab Woche 5 bzw. 9 ≥2 Blutungen hatte.
Primärer Endpunkt	Blutungsereignisse (Arm A und B) über 24 Wochen oder bis zum Abbruch	Blutungsereignisse über 52 Wochen
Sponsor	Hoffmann-La Roche/Chugai	Hoffmann-La Roche/Chugai
Studienregister-Nr.	NCT02622321 (ClinicalTrials.gov)	NCT02795767 (ClinicalTrials.gov)

prophylaktische Therapie mit Emicizumab zu einer ausschließlichen Bedarfstherapie mit Bypass-Präparaten. Patienten der Gruppe zwei wurden von einer prophylaktischen Therapie auf eine prophylaktische Therapie mit Emicizumab (Arm C) umgestellt. Patienten, die nicht in die Arme A, B oder C aufgenommen werden konnten, wurden ab Studienbeginn mit Emicizumab behandelt (Arm D). Die Initialdosis von Emicizumab betrug für die Dauer von vier Wochen 3,0 mg/kg wöchentlich. Anschließend wurde die Dosis auf 1,5 mg/kg pro Woche reduziert. Die jährliche Blutungsrate unter Emicizumab betrug bei einer medianen Beobachtungsdauer von 29,5 Wochen 2,9 im Arm A im Vergleich zu 23,3 im Arm B. Somit wurde durch Emicizumab das Blutungsrisiko um 87 % reduziert (Hazard-Ratio [HR] 0,13; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten ohne Blutungen betrug nach einer Beobachtungszeit von 24 Wochen 62,9 % im Emicizumab-Arm gegenüber 5,6 % im Kontrollarm. Auch verbesserte sich unter Emicizumab die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant und relevant. Zu den unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Patienten unter Emicizumab auftraten, gehörten Reaktionen an der Einstichstelle,

Kopfschmerzen, Fatigue, Infektionen der oberen Atemwege und Arthralgien. Thromboembolien beziehungsweise thrombotische Mikroangiopathien traten bei zwei beziehungsweise drei Patienten im Emicizumab-Arm auf, wobei alle diese Patienten zusätzlich wegen Durchbruchblutungen ein aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat erhalten hatten. Therapie-relevante Inhibitoren gegen Emicizumab wurden bei keinem der Studienpatienten nachgewiesen [1, 2].

Interimsergebnisse bei Kindern

Im Rahmen der HAVEN-2-Studie wird Emicizumab bei Kindern unter zwölf Jahren mit Hämophilie A und Inhibitoren gegen Faktor VIII untersucht. Es liegen bisher nur Interimsergebnisse von 19 Kindern vor. In dem medianen Beobachtungszeitraum von zwölf Wochen kam es unter dem Antikörper nur zu einer Blutung, Gelenk- und Muskelblutungen wurden nicht beobachtet [3]. Geplant sind 60 Teilnehmer, die über 52 Wochen beobachtet werden (Tab. 1).

Fazit

Mit dem bispezifischen Antikörper Emicizumab steht für die Therapie der Hämophilie A mit Inhibitoren ein neues Therapieprinzip zur Verfügung. Vorteilhaft ist, dass das Präparat nur

einmal wöchentlich appliziert werden muss und die Injektion subkutan erfolgen kann. In der HAVEN-1-Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen konnte mit dem Antikörper das Blutungsrisiko im Vergleich zu einer bedarfsabhängigen Therapie mit Bypass-Medikamenten um relevante 87 % (2,9 vs. 23,3) reduziert werden.

Quelle

Prof. J. Oldenburg, Bonn, Prof. G. Young, Los Angeles, im Rahmen eines Pressegesprächs „Roche Media Briefing Haemophilia A“ anlässlich des Kongresses der International Society on Thrombosis and Haemostasis 2017, Berlin, 10. Juli 2017, Veranstalter: Roche Pharma AG & Chugai Pharma Europe Ltd.

Literatur

1. Oldenburg J et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of emicizumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with hemophilia A with inhibitors (PwHAWI): Randomized, multicenter, open-label, phase III study (HAVEN 1), abstract ASY 01.1, ISTH 2017.
2. Oldenburg J et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New Engl J Med* 2017;373:809–18.
3. Young G, Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of once-weekly prophylactic (Px) emicizumab (ACE910) in pediatric (< 12 years) persons with hemophilia A with inhibitors (PwHAWI): Interim analysis of single-arm, multicenter, open-label, phase III study (HAVEN 2), Oral Communication Session, OC 24.1, Hemorrhagic Disorders: Pediatric Aspects, 10.07.2017, ISTH 2017.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Avelumab** (Bavencio, Merck Serono) bei metastasiertem Merkelzellkarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Cladribin** (Mavenclad, Merck Serono) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Midostaurin** (Rydapt, Novartis) bei neu diagnostizierter AML, als Erhaltungstherapie und bei systemischer Mastozytose (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Ribociclib** (Kisqali, Novartis) bei hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Telotristat** (Xermelo, Ipsen) zur Behandlung der Diarrhö bei Karzinoid-syndrom (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Tivozanib** (Fotivda, Eusa Pharma) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Trientin-Tetrahydrochlorid** (Cuprior, GMP-Orphan-SA) bei Wilson-Krankheit (siehe Notizen Nr. 6/2017)

*Zulassungsempfehlung für neue Fixkombination zur sublingualen Gabe mit **Buprenorphin/Naloxon** (Zubsolv, Mundipharma): Die Kombination soll als Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen einer medizinischen, sozialen und psychologischen Behandlung angewendet werden. Naloxon soll einen intravenösen Missbrauch verhindern. Die Behandlung ist für Patienten über 15 Jahren indiziert, die sich bereit erklärt haben, eine Suchtbehandlung durchzuführen. Mitteilung der EMA vom 14.9.2017*

*Zulassungsempfehlung für neue Kombination **humanes Fibrinogen/humanes Thrombin** (VeraSeal, Instituto Grifols): Das Präparat enthält zwei separate Lösungen, eine mit humanem Fibrinogen (80 mg/ml) und eine mit humanem Thrombin (500 IU/ml). Bei Vermischung*

wird Fibrinogen in Fibrin verwandelt und es entsteht ein Blutgerinnsel. Angewendet werden soll das Präparat zur Stillung von Blutungen bei Operationen, wenn andere Techniken nicht ausreichen. Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

*Zulassungsempfehlung für neue Fixkombination **Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol** (Elebrato Ellipta und Trelegy Ellipta, GlaxoSmithKline): Das einzeldosierte Pulver zur Inhalation soll angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einem inhalierbaren Glucocorticoid in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum nicht ausreichend therapiert werden können. Der langwirksame Muskarinrezeptorantagonist Umeclidinium und der langwirksame Beta-2-Rezeptoragonist Vilanterol bewirken beide eine lokale Bronchodilatation. Fluticason wirkt entzündungshemmend, antiallergisch und immunsuppressiv. Mitteilung der EMA vom 14.9.2017*

*Zulassungsempfehlung für **Guselkumab** (Tremfya, Janssen-Cilag): Der selektive Interleukin-23-Antagonist soll angewendet werden zur Behandlung der mäßig schweren bis schweren Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Der monoklonale Antikörper muss parenteral verabreicht werden. Mitteilung der EMA vom 14.9.2017*

*Zulassungsempfehlung für **nasal applizierbares Naloxon** (Nyxoid, Mundipharma): Der Opioidrezeptorantagonist soll als Notfalltherapie bei bekannter oder vermuteter Opioid-Überdosierung (Atemdepression und/oder zentralnervöse Dämpfungszustände) gegeben werden. Er soll sowohl im nichtmedizinischen als auch im medizinischen Bereich eingesetzt werden. Zugelassen werden soll das Nasenspray bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren. Das CHMP weist darauf hin, dass die Therapie kein*

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).

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

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

Ersatz für eine medizinische Notfallversorgung ist.

Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Zulassungsempfehlung für Niraparib (Zejula, Tesaro): Der PARP(Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Hemmer soll als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Platin-sensitivem hochgradigem serösem epitheliale Ovarialkarzinom eingesetzt werden. Die Frauen sollen bereits auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben. Die Therapie kann oral verabreicht werden.
Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Zulassungsempfehlung für Padeliporfin (Tookad, Steba Biotech): Der Photosensitizer soll im Rahmen einer photodynamischen Therapie bei erwachsenen Patienten mit bisher nicht behandeltem unilateralem Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata angewendet werden. Die Patienten sollen mindestens eine Lebenserwartung von 10 Jahren haben und sich im klinischen Stadium T1c oder T2a befinden, der Gleason-Score soll bei maximal 6 liegen und der PSA-Wert bei maximal 10 ng/ml.
Der Photosensitizer wird intravenös verabreicht und triggert bei Einwirkung der Laserstrahlung eine Reaktionskaskade, die innerhalb weniger Tage an entsprechender Stelle zur Nekrose führt.
Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Zulassungserweiterung für Belimumab (Benlysta, GSK) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum, das bei Lupus erythematoses angewendet wird, steht künftig auch als vorgefüllte Spritze oder Pen zur subkutanen Injektion zur Verfügung. So kann der Patient das Arzneimittel selbst anwenden. Bisher war die Anwendung nur intravenös möglich.
Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Zulassungserweiterung für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (Stribild, Gilead) *empfohlen*: Die Fixkombination soll künftig auch bei Heranwachsenden im Alter zwischen 12 und 18 Jahren mit mindestens 35 kg Körpergewicht eingesetzt werden können, die mit HIV-1 infiziert sind und keine Mutationen aufweisen, die eine Resis-

tenz gegen eine der drei antiretroviralen Substanzen vermittelt, und die Nebenwirkungen haben, die den Einsatz anderer Regime ohne Tenofoviridisoproxilfumarat ausschließen.
Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Zulassungserweiterung für Icatibant (Firazyr, Shire) *empfohlen*: Der Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird zur symptomatischen Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems angewendet und soll künftig auch bei Heranwachsenden und Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Zulassungserweiterung für Nilotinib (Tasigna, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer wird bei Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) eingesetzt und soll zukünftig auch bei Kindern eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 14.9.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Benznidazol (Benznidazol, Chemo Research): Das Nitroimidazol wird zur Behandlung der Chagas-Krankheit bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren zugelassen. Die Chagas-Krankheit (auch amerikanische Trypanosomiasis) wird durch Parasiten (Trypanosoma cruzi) verursacht und kann auf verschiedenen Wegen übertragen werden, in erster Linie durch Raubwanzen, aber auch Bluttransfusionen oder in der Schwangerschaft von der Mutter auf das ungeborene Kind. Erst Jahre nach der Infektion kann es zu gefährlichen Schädigungen am Herzen, zu Schluck- und Verdauungsstörungen kommen.
Mitteilung der FDA vom 30.8.2017

Zulassung für Copanlisib (Aliqopa, Bayer): Der selektive Klasse-I-Phosphoinositid-3-Kinase-Inhibitor wurde für die

Behandlung von erwachsenen Patienten mit wiederkehrendem follikulärem Lymphom, die zuvor mit zwei systemischen Therapien behandelt worden waren, beschleunigt zugelassen.
Mitteilung der FDA vom 14.9.2017

Zulassung für fixe Kombination Merope-nem/Vaborbactam (Vabomere, Rempex): Die Kombination besteht aus dem Carbapenem Meropenem und dem neuen Beta-Lactamase-Hemmer Vaborbactam, der selbst keine antibiotische Wirkung besitzt. Zugelassen wurde das kombinierte Antinfektivum für die intravenöse Behandlung von Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis ausgelöst durch Enterobacteriaceae.
Mitteilung der FDA vom 29.8.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

Rote-Hand-Brief zu Bendamustin (Levact, Astellas) wegen erhöhter Mortalität in aktuellen klinischen Studien:

Bendamustin wird angewandt zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie, des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms sowie des multiplen Myeloms. Der Zulassungsinhaber des Originalpräparates informiert in einem Rote-Hand-Brief über eine erhöhte Mortalität, die in aktuellen klinischen Studien beobachtet wurde, bei denen Bendamustin außerhalb der zugelassenen Indikationen oder in nicht zugelassenen Kombinationen eingesetzt wurde. Diese war hauptsächlich durch (opportunistische) Infektionen verursacht. Auch tödliche kardiale, neurologische und respiratorische Toxizitäten wurden berichtet. Deshalb wird an wichtige Aspekte des Sicherheitsprofils erinnert:

- Schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen einschließlich bakterieller (Sepsis, Pneumonie) und opportunistischer Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-, Varizella-Zoster-Virus- und Cytomegalievirus-Infektionen sind aufgetreten.

- Reaktivierungen von Hepatitis B sind bei Patienten aufgetreten, die chronische Träger dieses Virus sind. Fälle von akutem Leberversagen oder mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.
- Bendamustin kann zur Verlängerung einer Lymphozytopenie (<600/μl) oder niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen (T-Helferzellen) (<200/μl) führen. Dies kann mindestens sieben bis neun Monate nach Therapieende anhalten und tritt vor allem bei Kombination mit Rituximab auf. Betroffene Patienten sind anfälliger für (opportunistische) Infektionen.

Die Fachinformation wird aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail 29–2017 vom 29.8.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Baricitinib (Olumiant, Lilly) bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung unzureichend angesprochen haben. Für zwei Fragestellungen der ursprünglichen Bewertung wurde nun ein Addendum veröffentlicht: Die Fragestellungen betreffen die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten

- mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen
- die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen

Es sind weder Vor- noch Nachteile im Vergleich von Baricitinib plus MTX versus Adalimumab plus MTX belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 21.9.2017

Dolutegravir (Tivicay, ViiV) bei HIV-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten oder therapie-naiven Kindern: *Ein Zusatznutzen ist nach wie vor nicht belegt,*

weil eine Übertragung der Daten aus Studien an Erwachsenen auf Kinder nicht möglich ist.

Mitteilung des IQWiG vom 21.9.2017

Etelcalcetid (Parsabiv, Amgen) zur Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus: *Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.9.2017

Nivolumab (Opdivo, BMS) bei erwachsenen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und Progression während oder nach Platin-basierter Therapie:

- Es besteht ein *Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen* für Patienten mit Progression während oder bereits nach weniger als 6 Monaten nach Platin-basierter Therapie.
- Bei Patienten mit später auftretender Progression ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*

Mitteilung des IQWiG vom 15.9.2017

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Opdivo, BMS, und Yervoy, BMS) bei nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Nivolumab.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.9.2017

Pembrolizumab (Keytruda, MSD) bei rezidivierendem/refraktärem Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) oder nach Versagen einer BV-Therapie, wenn eine ASCT nicht infrage kommt. *Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.9.2017

Rolapitant (Varuby, Tesaro) zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie: *Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.9.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Axitinib** (Inlyta, Pfizer) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit:*

- Sunitinib: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Nivolumab oder Everolimus).
- einem Zytokin: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib) (siehe Notizen Nr. 9/2017).

G-BA-Beschluss vom 21.9.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Baricitinib** (Olumiant, Lilly) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dabei kann Baricitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 9/2017).

G-BA-Beschluss vom 21.9.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Dolutegravir** (Tivicay, ViiV Healthcare) bei dem neuen Anwendungsgebiet, HIV-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren: Sowohl bei antiretroviral vorbehandelten als auch bei unvorbehandelten HIV-Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 9/2017).

G-BA-Beschluss vom 21.9.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Tenofoviralfenamid** (Vemlidy, Gilead) bei Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B: Sowohl bei therapie-naiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 9/2017).

G-BA-Beschluss vom 21.9.2017

Bettina Christine Martini, Legau

Pressekonferenz

Therapie der chronischen Hepatitis C

Mit Glecaprevir/Pibrentasvir gelingt Heilung bei allen Genotypen

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Mit Glecaprevir/Pibrentasvir steht ein neues Kombinationspräparat zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung, das sich durch ein pangenotypisches Wirkungsprofil und eine hohe Resistenzbarriere auszeichnet. Die Ergebnisse des umfangreichen Studienprogramms wurden im Rahmen einer von der Firma AbbVie veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

In Deutschland sind nach Angaben des Robert-Koch-Instituts 0,3 % der Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert und bei 4000 bis 5000 Personen wird die chronische Hepatitis C jährlich erstmals diagnostiziert. Bis zur Einführung von DAA-Kombinationstherapien (DAA: direct acting antivirals) stand für die Behandlung nur Interferon plus Ribavarin zur Verfügung, eine Behandlung mit schweren Nebenwirkungen. Angesichts der neuen Therapiemöglichkeiten mit Heilungsraten von über 95 % hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das Ziel ausgerufen, die Hepatitis bis 2030 weltweit zu besiegen. Mit den verbesserten Therapieoptionen hat sich auch das Patientenspektrum, welches behandelt wird, verändert. Während zunächst vorwiegend Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung therapiert wurden, stehen mittlerweile therapienaive Patienten in einem frühen Stadium der Lebererkrankung mit noch nicht sehr lange zurückliegender Infektion im Vordergrund. Insgesamt ist die Lebenserwartung bei erfolgreich behandelten Patienten vergleichbar mit der der Normalbevölkerung.

Neues Therapieregime

Maviret® ist ein Kombinationspräparat aus zwei neu entwickelten antiviral wirksamen Substanzen, nämlich dem NS3/4A-Protease-Inhibitor Glecaprevir (100 mg) und dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir (40 mg) [2]. Das Arzneimittel zeigt ein breites Einsatzspektrum bei allen Genotypen bzw. Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz und HCV/HIV-Koinfektion. Die Einnahme erfolgt einmal täglich.

Umfassendes Studienprogramm

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination wurde in einem umfassenden Studienprogramm (ENDURANCE-1 bis -4, EXPEDITION-1 bis -4, SURVEYOR-2, MAGELLAN-1) bei über 2300 Patienten zahlreicher Subgruppen untersucht. Dazu zählen Patienten aller Genotypen und auch Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer HCV/HIV-Koinfektion bzw. einer Substitutionstherapie. Nach einer 8-wöchigen Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir konnten bis zu 100 % der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose über alle Genotypen hinweg geheilt wer-

den, das heißt, 12 Wochen nach Behandlungsende fand sich ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12: sustained virological response), und zwar unabhängig von der Viruslast und den Baseline-Resistenzen. Patienten, die mit dem in Deutschland am meisten verbreiteten Genotyp 1 infiziert waren, erzielten eine SVR12 von 99,7 %, bei dem bisher schwer zu behandelnden Genotyp 3 waren es 97 %. Vergleichbare Ergebnisse erreichten auch die Patienten mit einer Niereninsuffizienz und solche mit einer HCV/HIV-Koinfektion und auch solche unter einer Substitutionstherapie. Eine Anpassung der Dosierung bzw. der Therapiedauer ist also bei diesen Subgruppen nicht erforderlich. Nur Genotyp-3-Patienten mit einer kompensierten Zirrhose sollten 12 Wochen und bei einer Vorbehandlung sogar 16 Wochen therapiert werden. Das gute Sicherheitsprofil der neuen Kombination konnte in allen Studien belegt werden und zeigte sich gleichermaßen auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder HCV/HIV-Koinfektion. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Juckreiz (20 %), Fatigue (14 %) und Nausea (12 %) [1, 3].

Fazit

Glecaprevir/Pibrentasvir ist ein neues Kombinationspräparat für die Therapie der chronischen Hepatitis C. Die Kombination dieser beiden neuen direkt antiviralen Wirkstoffe zeigte in einem umfassenden Studienprogramm ein pangenotypisches Wirkungsprofil mit hoher Resistenzbarriere, wobei nach einer 8-wöchigen Behandlung Heilungsraten von bis zu 100 % erreicht wurden, und dies auch bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz,

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Pressekonferenz

einer HCV/HIV-Koinfektion oder einer Substitutionstherapie.

Quelle

Prof. Heiner Wedemeyer, Hannover, Prof. Christoph Sarazin, Wiesbaden; Launch-Pressegespräch „Don't look back: Auf dem Weg in ein Leben ohne Hepatitis C; Die neue Therapie-Generation Maviret® (Glecaprevir/Pibrentasvir)“, Wiesbaden, 18. August 2017, veranstaltet von AbbVie Deutschland.

Literatur

1. Dufour J-F, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 FRI-238 hepatitis-C virus infection: An integrated analysis. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, 19.–23. April 2017.
2. Fachinformation Maviret®, Stand Juli 2017.
3. Puoti, et al. High SVR rates with 8 and 12 weeks of pan-genotypic G/P: integrated efficacy analysis of genotype 1–6 patients without cirrhosis. Pre-

sented at 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, April 19–23, 2017; Poster SAT-233.



Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005
Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten
Datenbanken



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. Dr. Achim Schmidtko
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
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. 35 vom 1. 10. 2016

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich
(Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August).
Preis im Abonnement jährlich € 112,00; Vorzugspreis
für Studenten jährlich € 62,-, jeweils zzgl. Versandkosten
(Inland € 26,80 Ausland € 51,-); Einzelheft
€ 14,- (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 ge-
schützt. 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 insbeson-
dere 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 Zustim-
mung des Verlags unzulässig.
Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht un-
bedingt die Meinung der Redaktion wieder.
Der Verlag haftet nicht für unverlangt einge reichte
Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Ori-

ginalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publi-
kationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsna-
men, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeit-
schrift 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.
QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

Hinweis

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

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart