

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Aktuelle Aspekte in der Therapie der HIV-Infektion

**Unkritischer Austausch von Arzneimitteln führt
zu Krankenhausaufenthalt**

Wirkstoff-freisetzende Stents

Neues Therapieprinzip für LDL-Senkung

Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Notizen

7/8

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

32. Jahrgang · Heft 7/8

Juli/August 2014

Herausgegeben von

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

Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.

Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)

Dr. Stefan Fischer

Rika Rausch

Dr. Tanja Sauße

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Telefon (0711) 25 82-234

Telefax (0711) 25 82-283

E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München

Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt

Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München

Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln

Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB./München

Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen

Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen

Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin

Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Andreas Ramming, Jörg H.W. Distler, Erlangen, und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Antifibrotische Medikation bei Immunerkrankungen 189

Einbahnstraße oder Sackgasse?

Übersicht

Kathrin Phiesel, Christoph Boesecke und Jürgen Kurt Rockstroh, Bonn

Aktuelle Aspekte in der Therapie der HIV-Infektion 191

Zertifizierte Fortbildung 201



Pharmakovigilanz

Unkritischer Austausch von Arzneimitteln führt zu Krankenhausaufenthalt 203

Klinische Studie

Wirkstoff-freisetzende Stents:

Zuverlässige Nutzen-Risiko-Abwägung erst nach fünf Jahren möglich 205

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 206

Demenz vom Alzheimer-Typ: Kein Durchbruch mit Anti-Amyloid-Antikörpern – Morbus Parkinson: Gentherapie als neue Option? – Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Ceritinib hoch wirksam bei Veränderungen des ALK-Gens – Trichuris-trichiura-Infektion: Oxantel-Pamoat wirksamer als Standard-Anthelminthika

Therapiehinweise 212

HIV-Therapie bei Erwachsenen: Überlegenheit von Dolutegravir gegenüber Darunavir – HIV-Therapie bei antiretroviral-naiven Erwachsenen: 400 mg-Tagesdosis Efavirenz ähnlich wirksam wie Standarddosis – Die OPTIMA-Studie: Zielgerichtete Therapie bei früher rheumatoider Arthritis

Kongresse, Symposien, Konferenzen 215

Systemische Pilzinfektionen: Posaconazol in neuen Darreichungsformen – Anti-PCSK9-Antikörper: Neues Therapieprinzip für LDL-Senkung – Therapie der akuten Herzinsuffizienz: Seralaxin reduziert Dyspnoe und verringert Mortalität nach sechs Monaten – Multiple Sklerose: Therapieentscheidungen auf welcher Basis? – Therapie von Kopf-Hals-Tumoren: Vereinbarkeit von Effektivität und Lebensqualität – Fortgeschrittene chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Frühe Therapie mit Adalimumab erhöht Remissionsrate

Notizen 223

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 224

Antifibrotische Medikation bei Immunerkrankungen

Einbahnstraße oder Sackgasse?

Erkrankungen aus dem „klassisch“-fibrotischen Formenkreis, insbesondere die systemische Sklerose (SSc) als Prototyp einer Multisystemfibrose, sind zwar für sich jeweils selten, die zugrunde liegenden fibrotischen Umbauprozesse spielen jedoch in der Pathophysiologie zahlreicher Immunerkrankungen und verschiedener Volkskrankheiten eine zentrale Rolle. Hierzu zählen unter anderem der Myokardinfarkt, bei dem eine überschießende Narbenbildung nach Untergang eines Herzmuskelbezirks durch den akuten und länger anhaltenden Verschluss einer Koronararterie zur Funktionseinschränkung führt, aber auch die Leberzirrhose, bei der die normale Läppchen- und Gefäßarchitektur durch fibrotische Gewebsumbauten verloren geht. Schätzungen zufolge sind bis zu 45% aller Todesfälle in den Industriestaaten mit Fibrose assoziiert [10]. Trotz der enormen sozioökonomischen Bedeutung einer Organ- oder Systemfibrose stehen bisher keine effektiven, antifibrotischen Therapien für diese Erkrankungen für den klinischen Alltag zur Verfügung. Auch die bei malignen Erkrankungen verwendeten Antifibrotika stellen allenfalls eine Hilfe, aber keine Lösung für die Probleme der Patienten dar. Trotz intensiver Bestrebungen vonseiten der Grundlagenwissenschaften und der pharmazeutischen Industrie bleibt eine der wichtigsten derzeitigen Fragen der Medizin: Befinden wir uns in einer Sackgasse bei der Entwicklung antifibrotischer Therapien?

Fibrose ist charakterisiert durch die pathologische Akkumulation extrazellulärer Matrixproteine, zu denen Glykosaminoglykane, Decorin, Fibronectin und verschiedene Kollagene gehören [1]. Fibroblasten und weitere mesenchymale Zellen stellen hierbei die bedeutendsten Produzenten dieser extrazellulären Matrixproteine dar. Man geht davon aus, dass die vermehrte Aktivierung dieser Zellen zur Überproduktion von extrazellulärer Matrix führt und dadurch eine progressive Störung der normalen Gewebearchitektur resultiert, die schließlich bis zum Organversagen führt. Eine Reihe unterschiedlicher Stimulatoren, wie Infektionen, Autoimmunprozesse, chemische Noxen, aberrante Neuromodulation und/oder Veränderungen in der Mikrozirkulation, aktivieren direkt oder indirekt Fibroblasten, die dann durch auto- und parakrine Prozesse sowie Interaktion mit der fibrosierenden Matrix die Gewebefibrose – zum Teil auch unabhängig vom ursprünglichen Stimulus – vorantreiben. Die pathologische Fibroblastenaktivierung und/oder deren fehlende Hemmung stehen somit am Beginn der fibrotischen Umbauprozesse und gelten daher als zentraler Schalthebel zur therapeutischen Intervention [1].

Auf der Basis dieses Konzepts wurden in zahlreichen Forschungsansätzen in den vergangenen fünfzehn Jahren eine immer größer werdende Zahl von Zielstrukturen zur Hemmung der Fibroblastenaktivierung identifiziert und neue Therapieansätze entwickelt, die sich bereits in späten präklinischen oder frühen klinischen Entwicklungsstadien befinden.

Interleukin (IL)-6

Ein *Biological*, der IL-6-Rezeptor-Antagonist *Tocilizumab*, der bereits sehr erfolgreich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zum Einsatz kommt, wird aktuell auch in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit systemischer Sklerose getestet. Hintergrund zur Auflage dieser Studie sind neuere Erkenntnisse, dass erhöhte Konzentrationen von IL-6 sowohl in der Haut als auch im Serum von Patienten mit systemischer Sklerose gefunden wurden. Die pathophysiologischen Wirkungsmechanismen von IL-6 im Zusammenhang mit fibrotischen Umbauprozessen sind bisher nicht vollständig aufgedeckt. Man geht von einer pleiotropen Wirkungsweise aus – mit Stimulation der Entzündungsaktivität einerseits und auch direkter Aktivierung von Fibroblasten andererseits [7].

Serotonin

Fibrotische Komplikationen sind häufig mit einer ausgeprägten Mikroangiopathie assoziiert [1], die zu einer vermehrten Aktivierung von Thrombozyten führt. Thrombozytenaktivierung und -aggregation führen zur Freisetzung von Serotonin. Dies wiederum stimuliert Fibroblasten über den Serotoninrezeptor 5-HT_{2B} zur Freisetzung von TGF- β (transforming growth factor beta), das dann über auto- und parakrine Mechanismen die Kollagenfreisetzung steigert [3]. Die therapeutische Intervention dieses pathophysiologischen Mechanismus mithilfe des 5-HT_{2B}-Rezeptor-Antagonisten *Tergurid* wurde in einer Proof-of-Concept-Studie bei Patienten mit diffus-kutaner SSc getestet (Distler J, et al., unpublished).

Lösliche Guanylatcyclase (sGC)

Der duale Therapieansatz zur Behandlung vaskulärer und fibrotischer Komplikationen wird durch ein weiteres Präparat verfolgt – Riociguat, einen Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die ein wichtiges Enzym im Stickstoffmonoxid-Signalweg darstellt. Riociguat wurde primär zur Behandlung von Gefäßerkrankungen aufgrund seiner gefäßerweiternden Wirkung entwickelt und zeigte zuletzt in Phase-III-Studien zur chronisch-thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und zur pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit [5, 4]. Darüber hinaus konnte in präklinischen Studien gezeigt werden, dass sGC-Stimulatoren die Fibroseentstehung im Tiermodell über eine Blockade des TGF- β -Signalwegs hemmen [2]. Es besteht daher Hoffnung, dass durch Einsatz dieser Präparate eine gleichzeitige Behandlung von vaskulären und fibrotischen Komplikationen erzielt werden kann.

Lysophosphatidsäure (LPA)

Eine weitere vielversprechende Zielstruktur zur antifibrotischen Therapie stellt die LPA dar, die ihre profibrotische Wirkung über LPA1-Rezeptoren erzielt. LPA wirkt als *Chemoattractant*, führt zur Migration von Fibroblasten ins Gewebe und induziert so fibrotische Umbauprozesse im betreffenden Organ. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass LPA1-Rezeptor-defiziente Mäuse weniger empfänglich für Fibrose sind [9]. Diese Ergebnisse konnten in einem therapeutischen Ansatz, in dem Antikörper gegen LPA1-Rezeptoren verabreicht wurden, bestätigt werden, sodass aktuell bereits Phase-IIa-Studien zur Überprüfung der Wirkung dieser LPA1-Rezeptor-Antagonisten beim Menschen durchgeführt wurden.

Fazit

Die hier dargestellten antifibrotischen Therapieansätze stellen lediglich eine kleine Auswahl der Innovationen der letzten Jahre dar. Darüber hinaus werden derzeit zahlreiche weitere Ansätze wie Inhibition der Stammzell-Signalkaskaden, Modulation des Cannabinoid-Signalwegs, Hemmung von Tyrosinkinasen und Aktivierung nukleärer Rezeptoren präklinisch oder auch bereits klinisch erprobt. Zwei aktuelle Studien, die eine der am schwierigsten zu behandelnden fibrotischen Organerkrankungen, die idiopathische Lungenfibrose als Ziel hatten, illustrieren den dynamischen Fortschritt. Bei der ASCEND-Studie konnte durch den Einsatz des Zytokin- und Wachstumsfaktorchemmers Pirfenidon nicht nur die Lungenfunktion, sondern auch das Überleben verbessert werden [6]. Bei den INPULSIS-Studien wurde der Polytyrosinkinasehemmer Nintedanib eingesetzt, der ebenfalls eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf zeigte, wobei hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen etwas prominenter waren [8]. Befinden wir uns nun in einer Einbahnstraße oder Sackgasse bei der Entwicklung effektiver Therapien zur Behandlung von Fibrose? Die Zukunft wird es zeigen, jedoch weckt die aktuelle Dynamik und Fülle der Therapieansätze der vergangenen Jahre große Hoffnung auf baldiges Vorhandensein dringend benötigter Therapieoptionen zur effektiven und nachhaltigen Therapie fibrotischer Erkrankungen.

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet www.arzneimitteltherapie.de unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 7-8/2014.

Dr. Andreas Ramming, Priv.-Doz. Dr. Jörg H.W. Distler, Erlangen,
Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Aktuelle Aspekte in der Therapie der HIV-Infektion

Kathrin Phiesel, Christoph Boesecke und Jürgen Kurt Rockstroh, Bonn

In kaum einem anderen medizinischen Bereich ist es durch die medikamentösen Neuerungen der vergangenen knapp 20 Jahre zu so einer revolutionären Veränderung eines Krankheitsbilds gekommen wie im Bereich der HIV-Infektion. Mit einer modernen antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) kann bei ausreichend früher Diagnose und Therapieeinleitung heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung HIV-Infizierter angenommen werden. Die Indikation zur Einleitung einer cART richtet sich nach Klinik, CD4-T-Helferzellzahl und HI-Viruslast. Die derzeit gängigen Standardtherapien bestehen aus einer Kombination von zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) plus einem nichtnukleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI) oder einem Integrase-Inhibitor (INI). Besonders mit der jüngsten Zulassung der beiden neuen Integrase-Inhibitoren Elvitegravir und Dolutegravir stehen zwei weitere sehr gut verträgliche und hoch wirksame Arzneistoffe zur Verfügung, die eine individualisierte, maßgeschneiderte Therapie der HIV-Infektion ermöglichen. Neben der Beachtung des HIV-Resistenzprofils und der persönlichen Lebensumstände sollte bei der Auswahl der Einzelsubstanzen auf mögliche Koinfektionen, Komorbiditäten, Kinderwunsch und Interaktionen mit der Begleitmedikation geachtet werden.

Arzneimitteltherapie 2014;32:191–200.

Mit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie 1996 und der damit verbundenen Möglichkeit der lebenslangen Suppression der HIV-Vermehrung ist es nachfolgend zu einer dramatischen Abnahme HIV-assoziiierter Morbidität und Mortalität gekommen. Heutzutage kann bei ausreichend früher HIV-Diagnose und rechtzeitigem Beginn einer modernen antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) von einer annähernd normalen Lebenserwartung HIV-Infizierter ausgegangen werden. Bei der Auswahl der Einzelsubstanzen sollte neben dem HIV-Resistenzprofil und den persönlichen Lebens- und Arbeitsumständen auf mögliche Koinfektionen beispielsweise mit Hepatitis B oder C, Komorbiditäten, Kinderwunsch, Compliance-Profil und Interaktionen mit der Begleitmedikation geachtet werden. Dieser Artikel soll einen Überblick über die aktuelle Therapieindikation sowie die momentan eingesetzten und empfohlenen HIV-Therapeutika unter Berücksichtigung der nationalen und europäischen Leitlinien sowie aktueller Studiendaten insbesondere zu den beiden neu zugelassenen Integrase-Inhibitoren Elvitegravir (in Stribild®) und Dolutegravir (Tivicay®) geben.

Wirkprinzip der antiretroviralen Therapie

Das Ziel einer HIV-Behandlung ist die Hemmung der HIV-Replikation an mehreren Stellen gleichzeitig, sodass die HIV-RNA-Menge im peripheren Blut auf unterhalb der Grenzen der gängigen HIV-PCR-Laborassays (aktuell 40–50 Ko-

pien/ml) absinkt. Klassische Angriffsziele sind hier die viralen Enzyme Reverse Transcriptase, Protease und Integrase (Abb. 1). Aber auch Marker an der Zelloberfläche können blockiert werden, sodass HI-Viren nicht in die entsprechenden Zellen eindringen können. Konsekutiv kommt es dann zu einer Rekonstitution der zellulären Immunität mit insbesondere Anstieg der CD4-T-Helferzellen. Damit wird erfolgreich eine Krankheitsprogression verhindert und die HIV-assoziierte chronische Immunaktivierung verringert [21]. Nach heutigem Wissensstand muss eine cART lebenslang eingenommen werden, Therapieunterbrechungen haben sich – zuletzt in der SMART-Studie – als unterlegen gegenüber einer dauerhaften Tabletteneinnahme gezeigt [16, 34]. Dies reflektiert die mittlerweile gute Verträglichkeit der eingesetzten ART-Arzneimittel. Dabei setzt eine erfolgreiche Therapie eine hohe Adhärenz der Patienten voraus mit Einnahmegenauigkeiten von über 90 bis 95%. Als wesentliche Hilfe haben sich dabei in der Vergangenheit Fixdosiskombinationen der einzelnen ART-Arzneimittel erwiesen. Diese verringern bei reduzierter Tablettenzahl und häufig einmal täglicher Gabe das Risiko für Einnahmefehler mit der Folge einer möglichen Resistenzentwicklung [1, 15, 18].

Kathrin Phiesel, Dr. Christoph Boesecke, Prof. Dr. med. J. K. Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, E-Mail: Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de

Abkürzungsverzeichnis

/c	Boosterung mit Cobicistat
/r	Boosterung mit Ritonavir
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
cART	Kombinierte antiretrovirale Therapie
CDC	Centers for disease control and prevention
CSE	Cholesterolsyntheseenzym
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
INI	Integrase-Inhibitoren
NNRTI	Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor
PI	Proteaseinhibitor
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Indikationen zum Beginn einer cART

Die wichtigsten Parameter, anhand derer über eine Indikation zur Einleitung einer antiretroviralen Therapie entschieden wird, sind Klinik, CD4-T-Zellzahl und HI-Viruslast. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Therapie wird weiterhin diskutiert. Während in Europa vor allem der individuelle Nutzen des Patienten für die Empfehlung zum Beginn einer HIV-Therapie entscheidend ist, existiert in anderen Ländern wie den USA eine zunehmende Tendenz, *alle* Patienten bereits bei HIV-Diagnose unabhängig vom Immunstatus zu behandeln, um eine Abnahme der Infektiosität und damit verbunden auch eine Abnahme bei den Neuinfektionen zu erreichen. Generell besteht jedoch auch *weltweit* ein Trend hin zu einem früheren Therapiebeginn, insbesondere um einer HIV-assoziierten induzierten Immunaktivierung konsequent entgegen zu wirken. Dabei stellt jede symptomatische HIV-Infektion (CDC-Kategorie B und C, Tab. 1) unabhängig von der CD4-T-Zellzahl eine Indikation zur Einleitung einer ART dar. Dies

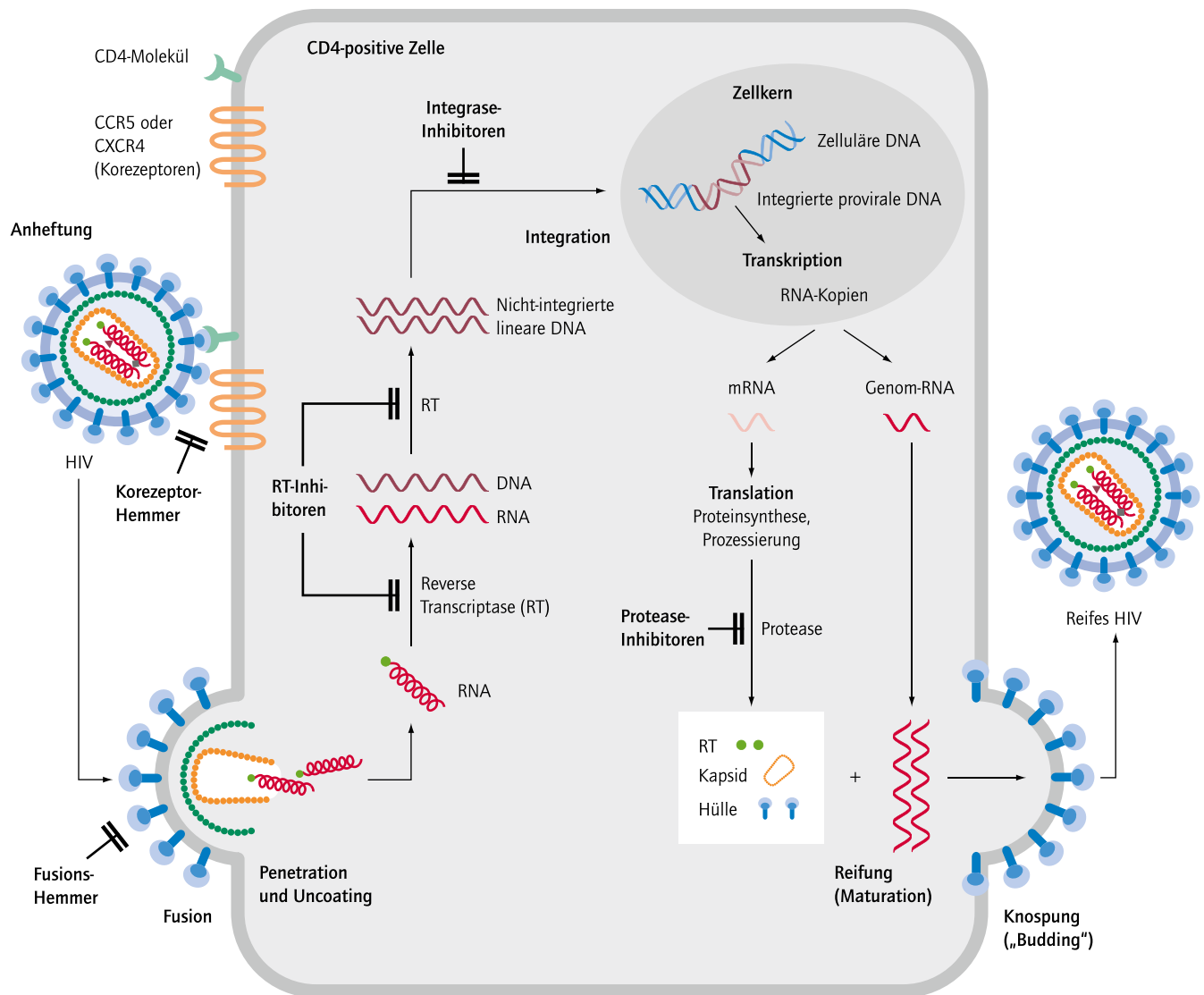


Abb. 1. HIV-1-Verbreitungszyklus und Angriffspunkte antiretroviraler Antiinfektiva [mod. nach 33].

CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; CD4: cluster of differentiation 4; CXCR4: CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure; RT: Reverse Transcriptase

Tab. 1. Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A
Asymptomatische HIV-Infektion
• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
Kategorie B
Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:
• Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhö • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
Kategorie C
AIDS-definierende Erkrankungen
• Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes-simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend) oder Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoencephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv

gilt auch für jene Patienten mit einer stark symptomatischen akuten HIV-Infektion (antiretrovirales Syndrom). Bei asymptomatischen Patienten (CDC A) richtet sich die Indikation zur Einleitung einer cART vorrangig nach der Anzahl der Helferzellen und je nach Helferzellstatus gegebenenfalls auch nach Zusatzkriterien (Tab. 2). So sollten alle Patienten mit einer CD4-T-Zellzahl von unter 200/μl umgehend einer ART zugeführt werden, da hiermit die Morbidität und Mortalität signifikant gesenkt wird [6]. Auch bei Patienten mit einer CD4-T-Zellzahl zwischen 200 und 350/μl sollte zeitnah eine cART eingeleitet werden. Patienten mit einem Helferzellstatus von 350 bis 500/μl können ebenfalls von einer frühzeitigen cART profitieren. Hier sollte man vor allem Zusatzkriterien wie eine hohe Plasmavirämie, ein höheres Alter, HCV-/HBV-Koinfektion, Schwangerschaft, ein züliges Absinken der CD4-T-Zellen sowie auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beachten. Unabhängig davon stellt auch das Vorhandensein eines HIV-negativen Sexualpartners eine mögliche Indikation für den Beginn einer HIV-Therapie dar, da durch die erfolgreiche Suppression der HIV-Replikation eine Verhinderung der HIV-Transmission in einer serodiskordanten Beziehung erreicht werden kann [2, 5]. Das Gleiche gilt ebenfalls für Patienten mit einem guten Helferzellstatus (> 500/μl) (Tab. 2).

Mit welcher ART beginnen?

Zur Primärtherapie stehen nukleos(t)idische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI), nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir-geboosterte Protease-Inhibitoren (PI/r) sowie Integrase-Inhibitoren (INI) zur Verfügung. Derzeit gängige Initialtherapien beinhalten dabei die Kombination von zwei NRTI plus entweder einem PI/r, einem NNRTI oder einem INI (Tab. 3).

Besonderheiten einzelner Kombinationen

2 NRTI + 1 NNRTI

Die Therapieregime mit NNRTI sind bezüglich der antiviralen Potenz mindestens gleichwertig zu den PI-Kombinationen. Die Vorteile einer Kombinationstherapie mit NNRTI sind die sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation mit niedriger Tablettenzahl (häufig als Fixdosiskombination z. B. Atripla®) und eine gute Langzeitverträglichkeit insbesondere bei Nevirapin-basierter Therapie (Tab. 4) [13, 23, 30]. Allerdings besteht bei Nevirapin in den ersten Wochen der Therapie ein Risiko für ein Hypersensitivitätssyndrom. Erwähnenswert ist noch die Möglichkeit der einmal täglichen Einnahme von Nevirapin mit der seit 2011 nun verfügbaren Retardtablette. Einschränkungen ergeben sich für Rilpivirin bei der Behandlung von hochvirämischen Patienten (> 100 000 Kopien/ml) durch häufigeres virologisches Versagen und Auftreten von NNRTI-assoziierten Kreuzresistenzen [4].

2 NRTI + 1 PI

Die Kombination aus zwei NRTI plus einem Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor ist aufgrund der hohen genetischen Barriere für Resistenzen ebenfalls eine favo-

Tab. 2. HIV-Therapieindikation [mod. nach 8 und 12]

Klinik	CD4 ⁺ -T-Lymphozyten/ μ l	Zusatzkriterien*	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: B, C), HIV-Nephropathie, HAND, Morbus Hodgkin, HPV-assoziierte Tumoren	Alle Werte		Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten (CDC A)	<200		Soll erfolgen
	200–350		Soll erfolgen
	350–500	Gegeben	Sollte erfolgen
		Nicht gegeben	Kann erfolgen
	>500	Gegeben	Sollte erfolgen
		Nicht gegeben	Kann erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte		Sollte erfolgen
Asymptomatische/gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte		Kann erfolgen (Einzelfallentscheidung)
Serodiskordante Partnerschaft	Alle Werte		Kann erfolgen

*Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Schwangerschaft, Alter > 50 Jahre, Hepatitis-C-Virus-Koinfektion, therapiebedürftige Hepatitis-B-Virus-Koinfektion, hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham-Risiko > 20%/10 Jahre), Absinken der CD4⁺-Zellzahl, Plasmavirämie > 100 000 Kopien/ml, Reduktion der Infektiosität. CDC: Klassifikation der Centers for Disease Control and Prevention; HAND: HIV-assoziiertes neurologisches Defizit; HPV: Humanes Papillomvirus

Tab. 3. Mögliche ART-Kombinationen [mod. nach 8 und 12]

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen	NNRTI empfohlen
• Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®) • Abacavir¹/Lamivudin (Kivexa®) • Alternative: Tenofovir/Lamivudin	• Efavirenz² • Rilpivirin³ • Alternative: Nevirapin⁴
	PI empfohlen
	• Atazanavir/r • Darunavir/r • Alternativen: – Lopinavir/r – Saquinavir/r – Fosamprenavir/r
	INI empfohlen
	• Raltegravir • Elvitegravir/c⁵ • Dolutegravir

¹ Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B-5071, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie > 100 000 Kopien/ml und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score > 20%/10 Jahre); ² Kein Einsatz bei Schwangerschaft und Schwangerschaftswunsch. Als Atripla® in der Fixdosiskombination mit Tenofovir/Emtricitabin; ³ Cave nicht bei HIV-RNA > 100 000 Kopien/ml (keine Zulassung). Als Eviplera® in der Fixdosiskombination mit Tenofovir/Emtricitabin; ⁴ Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4⁺-T-Zellen/ μ l bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4⁺-T-Zellen/ μ l; ⁵ Nur in der Fixdosiskombination mit Tenofovir/Emtricitabin und Cobicistat als Stribild®;

/r: Boosterung mit Ritonavir; /c: Boosterung mit Cobicistat; INI: Integrase-Inhibitoren; NNRTI: Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor

Tab. 4. Vor- und Nachteile der einzelnen ART-Kombinationen

2 NRTI + NNRTI	2 NRTI + PI	2 NRTI + INI
PRO	PRO	PRO
• Gleichwertige, evtl. sogar bessere Virussuppression als mit PI/r • Geringe Tablettenzahl, Gabe 1-mal/Tag möglich • In verschiedenen Fixdosiskombinationen verfügbar • Lässt Optionen für PI offen	• Umfangreiche Daten zu klinischen Endpunkten • Gute Daten bei deutlich immunsupprimierten Patienten • Gute Langzeitergebnisse • Hohe genetische Resistenzbarriere • In der Regel keine PI-Primärmutationen beim ersten virologischen Versagen	• Sehr gute Wirksamkeit, wenig Interaktionen • Exzellente Verträglichkeit • Bewahrt weitere Therapieoptionen
CONTRA	CONTRA	CONTRA
• Sehr schnell auftretende komplette Kreuzresistenz in der NNRTI-Klasse, niedrige Resistenzbarriere • Wenig Daten bei massiver Immunsuppression • Am Anfang enges Monitoring (v. a. bei Nevirapin) notwendig, Risiko für Allergien	• Höhere Tablettenzahl • z. T. enge Einnahmenvorschriften • Häufig Interaktionen • Langzeittoxizitäten • (z. B. Lipodystrophie, Dyslipidämie)	• Keine klinischen Endpunkte, bisher wenig Langzeitdaten • 1-mal/Tag mit Raltegravir bisher nicht möglich • Relativ niedrige Resistenzbarriere für Raltegravir und Elvitegravir/c

/r: Boosterung mit Ritonavir; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nichtnukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor

risierte Primärtherapie, die besonders gerne bei fehlendem genotypischen Resistenztest und der Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns oder unklarer Patienten-Compliance eingesetzt wird. Die Nachteile dieser Kombinationstherapie sind die teilweise etwas höhere Tablettenzahl und häufig auch gastrointestinale Nebenwirkungen

(Übelkeit, Diarrhö, Flatulenz). Darunavir/r hat in der ARTEMIS-Studie gegenüber Lopinavir/r eine bessere Verträglichkeit gezeigt [20]. Ein weiterer Vorteil ist die vergleichsweise geringere Tablettenzahl bei einmal täglicher Gabe. Atazanavir/r hat im Vergleich mit Lopinavir/r ein günstigeres Profil hinsichtlich der Dyslipidämien. Der Hauptnach-

teil sind die Hyperbilirubinämien, die sich als störender Ikterus manifestieren können. Unter Atazanavir/r ist eine gleichzeitige Protonenpumpen-Inhibitor-Therapie nicht empfohlen.

2 NRTI + 1 INI

Zunehmend die favorisierte Therapiekombination aufgrund einer sehr guten Effektivität bei exzellenter Verträglichkeit, allerdings fehlen noch Langzeitdaten über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahre für die in 2013 und 2014 neu zugelassenen Substanzen Elvitegravir und Dolutegravir. Die Indikation zur oben genannten Kombination ergibt sich derzeit vor allem, wenn NNRTI oder PI aufgrund vermuteter Unverträglichkeiten eher ungünstig erscheinen oder Arzneimittelinteraktionen zu erwarten sind, beispielsweise bei geplanter Hepatitis-C-Therapie. In der STARTMRK-Studie war die Kombination mit Raltegravir einer Kombinationstherapie mit Efavirenz überlegen (ab Jahr 4 Follow-up) mit einer schnelleren initialen Viruslastsenkung und einem zügigeren Anstieg der CD4-Zellen bei insgesamt weniger Nebenwirkungen [19]. Diese Effekte sind auch über fünf Jahre und in der Hepatitis-Koinfektion nachweisbar [26, 28]. In der jüngst auf der CROI (Conference on retroviruses and opportunistic infections) 2014 präsentierten ACTG-5257-Studie war beim kombinierten Endpunkt aus virologischer Wirksamkeit und Verträglichkeit Raltegravir den beiden geboosterten Protease-Inhibitoren Atazanavir/r und Darunavir/r überlegen. Zu beachten ist jedoch die zweimal tägliche Gabe aufgrund unterlegener virologischer Wirksamkeit bei einmal täglicher Applikation [10]. Eine neue Raltegravir-Formulierung mit der Möglichkeit der einmal täglichen Einnahme wird in den kommenden Monaten in klinischen Studien evaluiert werden.

NRTI-reduzierte beziehungsweise -freie cART

In zwei HIV-Studien sind in jüngerer Zeit alternative Therapieregime zu den oben genannten untersucht worden. In der GARDEL-Studie wurde die Möglichkeit einer Zweifachtherapie mit Lamivudin plus Ritonavir-geboostertem Lopinavir (also 1 NRTI + 1 PI/r) untersucht unter der Idee, eine potenzielle unter Tenofovir auftretende Nephrotoxizität zu umgehen sowie bei reduzierter Arzneimittelzahl auch langfristig Kosten einzusparen. Erfreulicherweise zeigte sich diese Vorgehensweise der klassischen Dreifachtherapie (2 NRTI + 1 PI/r) nicht unterlegen. Unter der dualen Therapie kam es sogar seltener zu Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen. In der NEAT-Studie ist eine Kombination aus Ritonavir-geboostertem Darunavir und Raltegravir (also 1 PI/r + 1 INI) im Vergleich zur klassischen Dreifachtherapie (1 PI/r + 2 NRTI) untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, dass eine NRTI-freie HIV-Therapie mit der konventionellen Therapie mit einem PI plus Tenofovir/Emtricitabin vergleichbar ist. Lediglich für Patienten mit weniger als 200 Helferzellen und hoher Baseline-Viruslast kann diese neue Therapiestrategie noch nicht empfohlen werden, da sich hier in der Subanalyse statistisch ein signifikant höheres Risiko für virologisches Versagen in dieser speziellen Subgruppe nachweisen ließ.

Neue Substanzen

Eviplera® (Tenofovir/Emtricitabin plus Rilpivirin)

Eviplera® wurde im November 2011 als Fixdosiskombination (Eintablettenregime) aus zwei NRTI (dem bereits lange klinisch eingesetzte Tenofovir plus Emtricitabin, Truvada®) und einem neuen NNRTI (Rilpivirin) zugelassen. Damit gab es nun erstmals eine zweite Option für eine einmal tägliche HIV-Therapie mit nur einer Tablette. Bis dahin war dies nur mit Atripla® möglich gewesen. In den doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien ECHO und THRIVE wurde 25 mg Rilpivirin versus Efavirenz untersucht. Dabei zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei insgesamt besserer Verträglichkeit [3]. Unter Rilpivirin wurden allerdings häufiger Resistenzentwicklungen, vor allem bei hochvirämischen Patienten, und virologisches Versagen beobachtet [4]. Daraus resultierend gilt die offizielle Zulassung nur für therapienaive Patienten mit einer Viruslast unter 100 000 Kopien/ml. Aufgrund der niedrigen Dosis ist Rilpivirin beziehungsweise Eviplera® stets mit einer kalorienreichen Mahlzeit (500 kcal) einzunehmen, um einen optimalen Wirkspiegel zu erreichen, eine Kombination mit Protonenpumpen-Inhibitoren ist unbedingt zu vermeiden.

Stribild® (Tenofovir/Emtricitabin plus Elvitegravir/Cobicistat)

Stribild® ist das einzige *Integrase-Inhibitor-basierte* Eintablettenregime, bestehend aus dem neuen Integrase-Inhibitor Elvitegravir, einer ebenfalls neuen Boostersubstanz Cobicistat sowie der bekannten Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin (Truvada®). Die Zulassung in Europa ist im Juni 2013 erfolgt. Damit stehen für die Behandlung der HIV-Infektion aktuell drei Eintablettenregime zur Verfügung. In den zwei großen Phase-III-Studien 236-0102 (Stribild® vs. Tenofovir/Emtricitabin plus Efavirenz) und 236-0103 (Stribild® vs. Tenofovir/Emtricitabin plus Atazanavir) waren nach 48 Wochen Therapie jeweils mehr Patienten unter Therapie mit Stribild® unter der Nachweisgrenze als unter den Vergleichsregimen [7]. Dieser Effekt konnte in Studien auch über 96 Wochen nachgewiesen werden [25]. Übelkeit trat unter Therapie mit Stribild® etwas häufiger auf, bei weniger Schwindel und besserem Lipidprofil. Zu beachten ist jedoch die meist milde Creatinin-Erhöhung im Serum, die sich durch eine Cobicistat-vermittelte Hemmung der tubulären Creatinin-Ausscheidung erklärt und kein Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion darstellt [14]. Engmaschige Kontrollen, zu Beginn monatlich, sind empfohlen. Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 70 ml/min vor Therapie sollte der Einsatz von Stribild® vermieden werden, bei einer GFR unter 50 ml/min sollte Stribild® abgesetzt werden. Relevante Interaktionen mit dem starken Cytochrom-P450-3A-(CYP3A-) Inhibitor Cobicistat sind in Kombinationen unter anderem mit CSE-Hemmern, Midazolam, Carbamazepin, Rifampicin und Johanneskraut zu erwarten und sollten daher vermieden werden. Zudem sollte ein vierstündiger Abstand zur Einnahme von Antazida und Multivitaminpräparaten eingehalten werden.

Dolutegravir (Tivicay®)

Im Jahr 2007 war Raltegravir (Isentress®) der erste zugelassene Integrase-Inhibitor, im Juni 2013 folgte mit Elvitegravir (als Eintablettenregime in Stribild®) der zweite. Im Januar 2014 wurde nun Dolutegravir (Tivicay®) als dritter Integrase-Inhibitor von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen. Als Integrase-Inhibitor der zweiten Generation weist er eine bessere Pharmakokinetik mit deutlich längerer Plasmahalbwertszeit und einer daraus resultierenden Möglichkeit der einmal täglichen, nahrungsunabhängigen Einnahme auf. Im Unterschied zu Raltegravir hat Dolutegravir auch eine höhere Barriere für das Entstehen von HIV-Resistenzen. Dolutegravir ist in therapie-naiven und vorbehandelten Patienten untersucht worden.

In der SPRING-1-Studie wurde die Kombination von zwei NRTI plus Dolutegravir vs. Efavirenz gegenübergestellt. Hierbei ließ sich – wie unter einem Integrase-Inhibitor zu erwarten – eine schnellere Viruslastsenkung und bessere Verträglichkeit zeigen. Es konnten lediglich moderate Creatinin-Erhöhungen beobachtet werden, die auf einer Hemmung der renalen Aufnahmetransporter OAT 1 und 3 beruhen [36]. In der SPRING-2-Studie wurde bei 822 Patienten die Kombination von zwei NRTI plus Dolutegravir 50 mg einmal täglich versus Raltegravir 400 mg zweimal täglich untersucht. Auch hier zeigte sich eine bessere Wirksamkeit mit einer negativen Viruslast bei 88% der Probanden nach 48 Wochen unter Dolutegravir versus 85% bei Therapie mit Raltegravir. Die Verträglichkeit wurde als gleichwertig be-

schrieben. Bei einem Therapieversagen wurden weniger Resistenzen unter Dolutegravir beobachtet [22].

Bei vorbehandelten Patienten ließ sich in der SAILING-Studie sogar eine in HIV-Studien sehr selten gewordene statistische Überlegenheit des Dolutegravir-Therapiearms versus Raltegravir mit einer schnelleren Viruslastsenkung und besseren Verträglichkeit zeigen. Selbst bei Patienten mit einer Raltegravir-assoziierten Resistenz scheint eine höhere Dosis von Dolutegravir (zweimal tägliche Einnahme) helfen zu können, die Resistenz zu überwinden [9]. Insgesamt ist also die Resistenzbarriere größer als bei den anderen beiden Integrase-Inhibitoren. Relevante Interaktionen mit geboosterten PI wurden bisher nicht beobachtet, wenn auch der bei gleichzeitiger Gabe von Darunavir/r und Dolutegravir zu beobachtende Spiegelabfall von Dolutegravir um 32% bei resistenten Patienten durchaus bedeutsam sein könnte. Es ist jedoch eine Spiegelverminderung durch Etravirin und Antazida zu beachten [31, 32]. Antazida sollten daher versetzt eingenommen werden.

Nebenwirkungen

Selbstverständlich haben auch die moderneren HIV-Therapien noch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die vor Behandlungsbeginn beachtet und mit dem Patienten vor Einleitung der cART unbedingt offen besprochen werden sollten, um eine bestmögliche Compliance zu erreichen. Bei vielen UAW, wie Übelkeit oder Diarrhöen unter PI-Gabe, kann dann frühzeitig gegengesteuert werden. Nur so kann eine gute Adhärenz, die wesentlich für eine erfolgreiche HIV-Therapie ist, erreicht werden. Die Tabelle 5 soll einen Überblick über die häufigsten UAW der jeweiligen Substanzklassen vermitteln.

Arzneimittelinteraktionen

Mit der deutlich gestiegenen Lebenserwartung HIV-Infizierter in den Industrieländern durch eine erfolgreiche HIV-Therapie erreichen die Patienten nun zunehmend ein Lebensalter, in dem wie auch in der HIV-negativen Allgemeinbevölkerung altersentsprechende Allgemeinerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, chronische Gastritis bzw. Reflux-ösophagitis und Depression zunehmen. Damit kommt der Beachtung von Arzneimittelinteraktionen mit der eingenommenen cART eine immer größere Bedeutung zu, um sowohl additive Toxizitäten als auch subtherapeutische Arzneistoffspiegel durch beschleunigten Abbau in der Leber zu vermeiden. So sollten zum Beispiel Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) vornehmlich nicht bei bestehender Therapie mit Atazanavir oder Rilpivirin verabreicht werden, da der Atazanavir- bzw. Rilpivirin-Wirkspiegel vermindert wird. Schwankungen der Arzneistoffspiegel oder auch additive Toxizität durch Interaktionen finden sich vor allem auch bei Antibiotika und Tuberkulostatika. Das Gleiche gilt für Antidepressiva, bei denen zum Beispiel eine gleichzeitige Einnahme von Stribild® die Spiegel von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und trizyklischen Antidepressiva steigert. Weiterhin führt die Komedikation von Venlafaxin oder trizyklischen Antidepress-

Tab. 5. Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der jeweiligen Substanzklasse

NRTI	NNRTI
• Exanthem (v. a. Abacavir) • Mögliche systemische Hypersensitivität bei HLA-B 5701 (nur bei Abacavir) • Osteopenie, Osteoporose (Tenofovir) • Nephrotoxizität, Fanconi Syndrom (Tenofovir) • Übelkeit, Diarrhö (Emtricitabin) • Kopfschmerzen (Emtricitabin)	• Exanthem (v. a. Nevirapin) • Systemische Hypersensitivität (abhängig von CD4-Zahl, Geschlecht, Vortherapie v. a. Nevirapin) • Leberwerterhöhung bis Hepatitis (v. a. Nevirapin, Efavirenz) • Schwindel, Schlafstörungen (v. a. Efavirenz) • Dyslipidämie (v. a. Efavirenz) • Depression (v. a. Efavirenz) • Gynäkomastie (v. a. Efavirenz) • Vitamin-D-Mangel (v. a. Efavirenz)
Protease-Inhibitoren	Integrase-Inhibitoren (bisher nur vereinzelte Berichte)
• Übelkeit • Diarrhö • Flatulenz • Hyperlipidämie, Dyslipidämie • Kopfschmerzen • Hyperbilirubinämie, Ikterus (v. a. Atazanavir) • Nephrolithiasis (v. a. Indinavir, aber auch selten bei Atazanavir oder Darunavir) • Exanthem (Darunavir, Fosamprenavir)	• Übelkeit (durch Cobicistat als Booster von Elvitegravir) • Diarrhö (durch Cobicistat als Booster von Elvitegravir) • Kopfschmerzen • Creatininerhöhung (Elvitegravir, Dolutegravir) • Myopathie • Schlafstörungen (Raltegravir)

NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor;

NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor

siva mit geboosterten PI zu einem erhöhten Wirkspiegel der Antidepressiva. Bei den zum Teil häufig auftretenden Dyslipidämien sollte ebenfalls sorgfältig auf mögliche Interaktionen geachtet werden, hier darf zum Beispiel keine Simvastatin- oder Fluvastatin-Gabe bei gleichzeitiger Einnahme von PI erfolgen, da es zu einer deutlichen Anhebung der CSE-Hemmer-Spiegel kommt.

So sollte vor jeder Therapieeinleitung unbedingt auf relevante Interaktionen mit einer bereits bestehenden Komedikation geachtet werden und bei jeder Änderung der Medikation (z.B. Eindosierung einer antihypertensiven Medikation, Antibiotikatherapie, Chemotherapie, PPI-Gabe im Rahmen stationärer Aufenthalte) eine Abklärung von etwaigen Interaktionen erfolgen. Hier bietet die Internet-basierte Plattform der Universität Liverpool (**Kasten**; auch als Smartphone-App erhältlich) eine sehr gute und kompakte Übersicht.

HIV/HBV-Koinfektion

Da bis zu 95 % aller HIV-infizierten Patienten eine Hepatitis B durchgemacht haben, kommt der HIV-/HBV-Koinfektion eine wichtige Bedeutung zu. Das Risiko, einen chronischen Verlauf einer Hepatitis B zu entwickeln, ist bei bestehender HIV-Infektion, aufgrund des kompromittierten Immunsystems, etwa fünfmal höher als bei immunkompetenten Patienten [17].

Die Kennzeichen einer chronischen Hepatitis B bei HIV sind deutlich erhöhte HBV-Replikationsmarker (HBe-Antigen, HBV-DNA) bei gleichzeitig nur leicht erhöhten oder sogar im Normbereich liegenden Transaminasen als Ausdruck einer vergleichsweise geringeren Entzündungsreaktion. Trotz der vermeintlich geringeren entzündlichen Aktivität ergibt sich jedoch eine deutlich stärkere Fibroseprogression bei HIV-koinfizierten Patienten, die zu einer deutlich erhöhten Hepatitis B-assoziierten lebererkrankungsbedingten Sterblichkeit gegenüber HIV- oder HBV-monoinfizierten Patienten geführt hat [17, 35]. Daraus resultierend ist die Therapie der Hepatitis B bei gleichzeitiger HIV-Koinfektion von größter Wichtigkeit. Zur Evaluation bezüglich der Einleitung einer Therapie der HBV-Infektion werden die Bestimmung der Transaminasen sowie eine quantitative HBV-DNA-Messung empfohlen. Bei einer HBV-DNA-Ausgangsviruslast von über 2000 IE/l sollte bei gleichzeitig erhöhter ALT (Alanin-Aminotransferase) eine HBV-Behandlung begonnen werden. Bei einer Ausgangsviruslast von unter 2000 IE/l empfehlen sich sechsmonatige Kontrollen. Sollte allerdings bereits eine höhergradige Fibrose vorliegen, sollte unabhängig von der Viruslast eine entsprechende HBV-Therapie eingeleitet werden.

Im Falle einer Behandlungsindikation für die Hepatitis B ergibt sich bei einem HIV-Patienten zunächst die Frage nach der Therapieindikation für HIV, da durch die Gemeinsamkeit der reversen Transcriptase mit einigen antiretroviralen Arzneimitteln (Lamivudin, Emtricitabin, Tenofovir, Entecavir) eine dual wirksame Therapie gegen HIV und HBV gemeinsam verabreicht werden kann. Daher wird auch in den meisten Leitlinien die frühzeitige HIV-Therapieeinleitung bei HIV-/HBV-koinfizierten Patienten bevorzugt. Lediglich bei einem kleinen Anteil HIV-/HBV-koinfizierter Patienten mit hoher CD4-Zellzahl (> 500 absolut/ μ l) und damit feh-

Links zum Thema

www.hiv-druginteractions.org

Universität von Liverpool: Interaktionen mit HIV-Medikamenten

www.hep-druginteractions.org

Universität von Liverpool: Interaktionen mit Hepatitis-Therapeutika

<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>

Empfehlungen der European Association for the Study of Liver Disease (EASL) zur Behandlung der Hepatitis C

lender Indikation für eine HIV-Therapie kann eine alleinige HBV-Therapie diskutiert werden.

Die Europäische AIDS-Gesellschaft hat für die Behandlung der Hepatitis B bei HIV-Infektion einen sehr guten und übersichtlichen Algorithmus aufgestellt (**Abb. 2**).

Von den derzeit für die HIV-Therapie zugelassenen Arzneimitteln besitzen die Nukleosidanaloga Lamivudin, Emtricitabin und das Nukleotid Tenofovir eine zweifache Anti-HBV- und Anti-HIV-Wirksamkeit, wobei Tenofovir die größte Bedeutung zukommt. Aufgrund der hohen Rate an HBV-relevanten Resistenzen unter Lamivudin oder Emtricitabin-Monotherapien sollte eine Kombinationstherapie aus Tenofovir und entweder Lamivudin oder Emtricitabin erfolgen, um ein entsprechendes Risiko für die Entwicklung einer HBV-Resistenz zu minimieren. Prinzipiell können koinfizierte Patienten ohne eine Behandlungsindikation für ihre HIV-Infektion auch mit pegyliertem Interferon behandelt werden. Aufgrund der begrenzten Datenlage sowie eines geringeren Therapieansprechens unter Interferon-Behandlung sollte dies jedoch nur bei Vorliegen günstiger Therapieansprechfaktoren (deutlich erhöhte Transaminasen, niedriger HBV-DNA-Viruslast, HBV-Genotyp-A-Infektion) erfolgen.

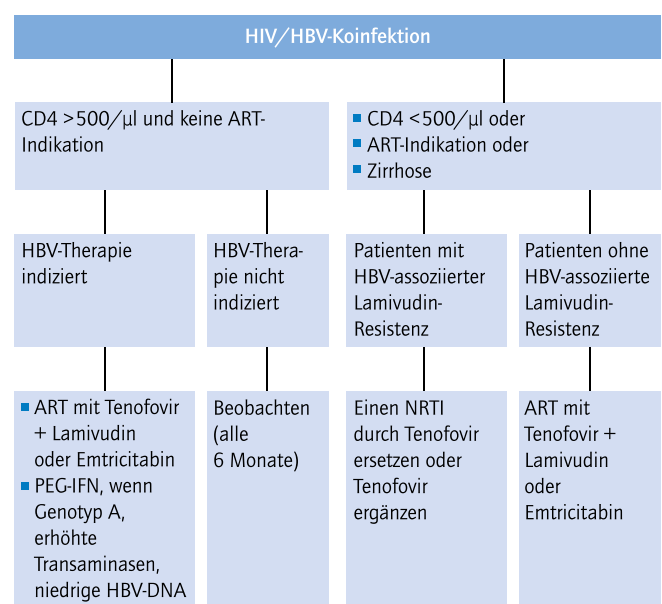


Abb. 2. Vorgehen bei HIV-/HBV-Koinfektion [mod. nach 24 und 11].
ART: Antiretrovirale Therapie; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immunschwäche-Virus; IFN: Interferon; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor

Die Behandlungsdauer der Hepatitis B ist unklar. Da leider in aller Regel nicht von einer dauerhaften *Eradikation* auszugehen ist, ist vermutlich eine dauerhafte *Suppression* notwendig. Realistische Therapieziele sind eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe und die konsekutive Suppression der HBV-DNA, eine Normalisierung der Transaminasen sowie die Verbesserung der Leberhistologie. Es ist unbedingt zu beachten, dass ein Absetzen der HBV-aktiven Therapie vermieden werden sollte, da hierunter Exazerbationen der Hepatitis B im Sinne einer akuten Hepatitis bis zu einem akuten Leberversagen auftreten können. Insbesondere Patienten mit Zirrhose sind hier gefährdet. Die Behandlung einer akuten Hepatitis B wird aktuell nicht empfohlen.

HIV/HCV-Koinfektion

Eine zusätzliche Infektion mit Hepatitis C ist bei HIV-Patienten häufiger anzutreffen. Europaweit sind im Mittel etwa ein Drittel aller HIV-positiven Menschen zusätzlich auch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Eine erfolgreiche Behandlung und damit Ausheilung der Hepatitis C ist bei HIV-Patienten von großer Bedeutung, da die leberabhängigen Erkrankungen – insbesondere auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion – wesentlich zur Morbidität und Mortalität unserer HIV-Patienten beitragen [27, 29]. Einer erfolgreichen Therapie und Ausheilung standen dabei bisher zwei wesentliche Faktoren im Weg: Zum einen die niedrigen Ansprechraten unter der „alten“ dualen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin sowie die bekannten, gefürchteten Nebenwirkungen des Interferons (v. a. ZNS-Toxizität) und des Ribavirins (v. a. Anämie).

Mit der Entschlüsselung des HCV-Replikationszyklus hat sich jedoch die HCV-Therapie revolutioniert, da nun erstmalig direkt antiviral wirksame Medikamente (directly acting antivirals, DAA) zur Verfügung stehen. Aktuell sind hier drei Wirkstoffklassen von Bedeutung (sehr analog zur HIV-Therapie): HCV-Protease-, Polymerase- und NS5A-Inhibitoren. Die ersten beiden zugelassenen Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir zeigten zwar zusammen mit Interferon und Ribavirin in der Dreifachtherapie deutlich höhere Ansprechraten, gingen jedoch mit noch höherer Toxizität und hoher Tablettenlast einher.

Im Januar dieses Jahres erfolgte die europäische Zulassung des ersten Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir (Sovaldi®). Dieser erlaubt nun eine deutlich kürzere Therapie der Hepatitis C und dies sogar zum Teil auch Interferon-frei bei hohen Ansprechraten und vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil.

Zusätzlich erfolgte im Mai die Zulassung des Zweitgenerations-Protease-Inhibitors Simeprevir (Olysio®). Dieser kann in der Behandlung der Infektionen mit den HCV-Genotypen 1 und 4 zusammen mit Interferon und Ribavirin eingesetzt werden.

Auch eine Kombination der beiden neuen Wirkstoffe ist möglich, um zum Beispiel das bei alleiniger Simeprevir-Gabe noch nötige Interferon einzusparen (z. B. bei Interferon-intoleranten Patienten mit dringender Therapieindikation). Für den Herbst 2014 wird dann schließlich noch die Zulassung des ersten NS5A-Inhibitors Daclatasvir erwartet. Auch hier ist eine Gabe zusammen mit Sofosbuvir möglich. Wei-

tere Substanzen und auch Fixdosiskombinationen werden 2015 und danach rasch folgen.

Für konkrete Einzelfallentscheidungen in Abhängigkeit des HCV-Genotyps, möglicher Vorbehandlung und Grad der Leberfibrose sei hier aus Platzgründen auf die gerade jüngst herausgegebenen Empfehlungen der European Association for the Study of Liver Disease (EASL) verwiesen (**Kasten**) Generell sind jedoch zwei Dinge hervorzuheben:

- Eine zusätzlich vorhandene HIV-Infektion macht in der Therapie der chronischen Hepatitis C ab sofort *keinen Unterschied im Vorgehen* mehr aus. In allen bisherigen Zulassungsstudien haben HIV-positive Patienten im Vergleich zu HIV-negativen Patienten nicht schlechter auf DAA angesprochen oder hatten mehr Nebenwirkungen, sodass Indikationsstellung und Auswahl der einzelnen Medikamente unabhängig vom HIV-Serostatus erfolgen können. Dies ist für unsere HIV-Patienten eine erfreuliche und bemerkenswerte Entwicklung.
- Aus HIV-Sicht einzig beachtenswert sind mögliche *Interaktionen* zwischen den DAA und der HIV-Begleitmedikation. Hier sollten vor HCV-Therapiebeginn – zum Beispiel über die Webseite der Universität von Liverpool (**Kasten**) – alle Einzelsubstanzen auf potentielle Interaktion geprüft werden.

Schlussfolgerungen

Die Entwicklung der HIV-Therapie über nunmehr drei Jahrzehnte ist eine beeindruckende Erfolgsgeschichte. Zumindest in den Industrieländern stehen nun nicht mehr rasch auftretende HIV-Resistenzen oder akute Unverträglichkeiten bei hoher Tablettenanzahl und schweren Toxizitäten im Vordergrund der klinischen Versorgung. Vielmehr ist heute eine individualisierte Einstellung auf eine langfristig über Jahrzehnte gut einzunehmende Therapie bei großer Arzneimittelauswahl und die Behandlung neu auftretender nicht HIV-assoziierter Erkrankungen unserer erfreulicherweise nun alternden Patienten Gegenstand der täglichen klinischen Praxis. Hierbei kommt den potenziellen Interaktionen zwischen HIV-Therapie und Begleitmedikation ein großer Stellenwert zu. Online lässt sich auch für Nicht-HIV-Behandler eine erste Einschätzung zur möglichen Kombinierbarkeit einholen (hiv-druginteractions.org). Die beiden 2013 und 2014 zugelassenen Integrase-Inhibitoren Elvitegravir und Dolutegravir stellen eine willkommene Erweiterung des ART-Arzneimittelpools dar, da beide über eine sehr gute Verträglichkeit bei hoher virologischer Wirksamkeit verfügen. Beide können einmal täglich eingenommen werden, Elvitegravir bereits in Form einer Fixdosiskombination. Für Dolutegravir ist

Studienglossar

ARTEMIS	Antiretroviral therapy with TMC114 examined in naive subjects
ECHO	Efficacy comparison in treatment-naive, HIV-infected subjects of TMC278 and efavirenz
NEAT	European aids treatment network
SMART	Strategies for management of antiretroviral therapy
THRIVE	TMC278 against HIV, in a once-daily regimen versus efavirenz

zum Ende des Jahres auch mit einer Fixdosiskombination zu rechnen, sodass für beide Integrase-Inhibitor-basierten Kombinationen in den nächsten Jahren ein deutlich größerer Einsatz in der Behandlung der HIV-Infektion zu erwarten ist.

Interessenkonflikterklärung

KP gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

CB hat von Abbvie, BMS, Boehringer, Gilead, Janssen, MSD, Roche und ViiV Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.

JR hat von Abbvie, BMS, Boehringer, Gilead, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Tibotec und ViiV Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.

Current aspects in the management of HIV-infection

Only in very few medical areas have diseases been revolutionized by new drug developments in a way HIV infection has been dramatically altered by the advent of combination antiretroviral therapy (cART). Under modern cART a close to normal life expectancy can be assumed, if HIV diagnosis is made early and treatment is initiated timely. Indication for cART is based upon clinical symptoms, CD4-T-cell count and plasma HIV-RNA level. The current standard ART combinations consists of two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or one boosted protease inhibitor (PI) or an integrase inhibitor (INI). Especially with the licensing of the two new integrase inhibitors elvitegravir and dolutegravir two additional very effective and well tolerated ART agents are available allowing an individualized therapy of HIV infection. In addition to the HIV resistance profile and living conditions co-infections, co-morbidities, wish to become pregnant and drug-drug interactions with co-medications should be taken into account when composing a cART regimen.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, dolutegravir, elvitegravir, cobicistat

Literatur

- Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, Knysz B et al; EuroSIDA Study Group. Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:229–37.
- Cambiano V, O'Connor J, Philipps AN, Rodger A et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV-transmission: implications for Europe. *Euro Surveill* 2013;18:20647. Review.
- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleosid or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults with HIV1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229–37.
- Cohen CJ, Molina J, Cahn P, Clotet B et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:33–42.
- Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, Hallett TB et al. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from there? *Lancet* 2013;382:1515–24.
- D'Arminio MA, Testa L, Adorni F, Chiesa B et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV1-infection. *AIDS* 1998;12:1631–7.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV1-infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:2429–38.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (Federführung). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Version 04.01.2012 vom 22.02.2012.
- Eeron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207:740–8.
- Eeron JJ, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:907–15.
- European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 6.1, November 2012.
- European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 7.0, October 2013.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:32–40.
- Holmberg SD, Pallela FJ Jr, Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV-infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:1699–704.
- Kaufmann GR, Elzi L, Weber R, Furrer H et al. Interruptions of cART limits the CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 2011;25:441–51.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593–601.
- Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996–2002. *Arch Intern Med* 2006;166:521–8.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A et al. Raltegravir plus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:39–48.
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389–97.
- Pallela FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–60.
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV1-infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735–43.
- Robbins GK, De Gruttola, Shafer RW, Smeaton LM et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293–303.
- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82–8.
- 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-infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:483–6.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV1-infected patients: final 5 year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77–85.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992–1002.
- Rockstroh JK, Teppler H, Zhao J, Sklar P, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012;13:127–31.
- Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the FRENCH GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTA-VIC 2003 Study). *J Viral Hep* 2007;14:183–8.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304–15.
- Song I, Borland J, Chen S, Lou Y et al. Effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the next-generation HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:103–8.
- Song I, Borland J, Min S, Lou Y et al. The effect of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease-inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3517–21.
- Stock I. Infektionen mit humanen Immundefizienzviren. Teil 1: Erreger, Epidemiologie und Krankheitsbilder. *Med Monatsschr Pharm* 2011;34:190–8.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283–96.

35. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J et al. HIV-1, hepatitis B virus and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921–6.
36. Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A et al. Once daily do-
lutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive
adults with HIV:planned interim 48 weeks results from SPRING-1, a dose-
ranging, randomised phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:111–8.

— Bücherforum —

Das Rote Buch

Hämatologie und Internistische Onkologie

Herausgegeben von Dietmar P. Berger, Rupert Engelhardt und Roland Mertelsmann. Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg 2014. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. 1312 Seiten. Softcover 129,99 Euro.

Das Rote Buch – Hämatologie und Internistische Onkologie – liegt jetzt in der 5., überarbeiteten und erweiterten Auflage vor. Im Vergleich zur 4. Auflage wurden die vorliegenden Kapitel auf den neuesten Stand gebracht. Die Autoren hatten den Anspruch, das Buch als praxisnahen Leitfaden auf der Basis der täglichen Anforderungen an den behandelnden Arzt und das Therapeutenteam zu gestalten. Aufgenommen in dieses Buch sind bewährte Therapieleitlinien und nationale und internationale Forschungsergebnisse. Auf dieser Basis werden Behandlungspfade, Therapieprotokolle und Empfehlungen entwickelt, die die Behandlung des Patienten im Sinne einer evidenzbasierten Medizin erlauben. Darüber hinaus bekennen sich die Autoren im Bereich Hämatologie und Onkologie zur Notwendigkeit für den Einsatz von Arzneimitteln auch außerhalb der zugelassenen Indikation. Einleitend werden Grundlagen zur Entstehung des Krebses, der Metastasierung sowie deren Prävention und Früherkennung besprochen. In dem Kapitel „Spezielle Diagnoseverfahren“ werden insbesondere die Verfahren der Zytogenetik und der

Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH), die molekulare Diagnostik und die Biomarker, die Genexpressionsanalysen durch Mikroarrays und immunologische Diagnoseverfahren besprochen.

Daran schließt sich ein umfangreiches Kapitel zur Pharmakotherapie an.

Hier sind alle wichtigen antitumoral wirksamen Substanzen einschließlich der heute sehr aktuellen zielgerichteten Therapeutika aufgeführt und nach Wirkung, Nebenwirkungen, Indikationen, Pharmakokinetik bzw. -dynamik und Dosierung besprochen.

Ein weiteres Kapitel widmet sich der supportiven Therapie, also den unterstützenden Behandlungsverfahren. Schwerpunkt des Buchs stellt zweifellos die Beschreibung der hämatologischen Erkrankungen, der hämatologischen Neoplasien und der soliden Tumoren dar. Bemerkenswert ist die sehr stringent durchgehaltene Darstellung der einzelnen Krankheitsbilder: Nach Definition, ICD-10-Schlüssel und Epidemiologie folgen Ausführungen zur Pathophysiologie, Pathogenese und Diagnostik. Aktuelle Therapieverfahren werden ausführlich dargestellt, wichtige Literaturhinweise sind eingearbeitet. Abschließend werden onkologische Notfälle und deren Behandlung besprochen.

Dem Buch ist ein umfangreiches Arsenal von standardisierten Therapieprotokollen angegliedert, wie sie national und international verwendet werden. Darüber hinaus sind die Erfahrungen der Medizinischen Klinik der Univer-



sität Freiburg in viele dieser Therapieprotokolle eingeflossen.

Die 5., überarbeitete und erweiterte Auflage hat nochmals an Umfang und inhaltlicher Gestaltung zugenommen. Mit den etwa 1300 Seiten ist das Rote Buch beileibe kein „Kitteltaschenbuch“, sondern ein echtes Nachschlagewerk, das dem onkologisch tätigen Arzt eine größere Sicherheit in der Diagnostik und Therapie onkologischer Patienten geben soll. Dieses Anliegen ist nach wie vor außerordentlich gut gelungen. Für die Routinearbeit des Hämato-Onkologen ist dieses Nachschlagewerk sehr schnell unentbehrlich.

Ich wünsche dem Roten Buch eine weite Verbreitung und kann es jedem Arzt, der mit hämatologisch-onkologischen Krankheiten befasst ist, nur wärmstens empfehlen.

Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Therapie der HIV-Infektion

Fragen zum Thema

1. Was zählt nicht zu den drei wichtigsten Parametern, um über den Beginn einer antiretroviralen Therapie (ART) zu entscheiden

- A CD4-T-Zellzahl
- B CD4-B-Zellzahl
- C Klinik
- D HI-Viruslast

2. Beginn einer antiretroviralen Therapie (ART). Was ist falsch?

- A Patienten mit weniger als 200 CD4⁺-T-Zellen/μl sollten immer mit einer ART beginnen
- B Patienten mit 350 bis 500 CD4⁺-T-Zellen/μl sollten immer mit einer ART beginnen
- C Patienten mit über 500 CD4⁺-T-Zellen/μl können auch bei einer Infektion der Kategorie CDC A von einer cART profitieren
- D Jede symptomatische HIV-Infektion stellt eine Indikation zur Einleitung einer ART dar

3. Was ist richtig? Die Kombinationen aus zwei nucleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI)

- A zeigen eine schwächere antivirale Potenz als zwei NRTI plus einen Protease-Inhibitor
- B zeigen eine schlechte Langzeitverträglichkeit
- C weisen eine niedrige Barriere für Resistenzen auf
- D sind aufwendiger als andere Regime

4. Was ist falsch? Die Kombinationen aus zwei NRTI und einem Protease-Inhibitor

- A sind für deutlich immunsupprimierte Patienten in der Regel ungeeignet
- B weisen eine hohe Barriere für Resistenzen auf
- C zeigen häufig gastrointestinale Nebenwirkungen
- D können Hyperbilirubinämien verursachen

5. Was ist richtig? Die Kombinationen aus zwei NRTI und einem Integrase-Inhibitor

- A zeigen eine sehr gute Verträglichkeit
- B basieren auf mehr Langzeitdaten als andere Regime
- C zeigen häufiger Interaktionen mit anderen Arzneimitteln als andere Regime
- D müssen alle nur einmal täglich genommen werden

6. Was ist richtig? Die Fixkombination aus Tenofovir, Emtricitabin und Rilpivirin

- A muss zweimal täglich genommen werden
- B muss dreimal täglich genommen werden
- C ist nur bei Patienten mit einer Viruslast unter 100 000 Kopien/ml zugelassen
- D darf nicht bei therapie-naiven Patienten eingesetzt werden

7. Welche Aussage ist falsch? Die Kombination Tenofovir, Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat

- A muss laut Zulassung ab einer glomerulären Filtrationsrate unter 70 ml/min abgesetzt werden
- B kann zu einer Creatinin-Erhöhung im Serum führen
- C führt zu einer Inhibition von CYP3A
- D sollte nicht mit CSE-Hemmern kombiniert werden

8. Interaktionen. Was ist richtig?

- A Atazanavir sollte nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden
- B Geboosterte Protease-Inhibitoren können die Spiegel von Venlafaxin erniedrigen
- C Geboosterte Protease-Inhibitoren können die Spiegel von trizyklischen Antidepressiva erniedrigen
- D Simvastatin kann in Kombination mit Protease-Inhibitoren das Risiko für Dyslipidämien senken

9. Welche Aussage ist falsch? Bei einer Hepatitis-B-Koinfektion

- A sind die Transaminasen oft nur leicht erhöht
- B ist das Risiko für eine Chronifizierung der Hepatitis-B-Infektion etwa fünfmal höher als bei immunkompetenten Patienten
- C sollte eine Tenofovir-haltige cART gegeben werden
- D ist die Fibroseprogression geringer ausgeprägt als ohne HIV-Infektion

10. Hepatitis-C-Koinfektion. Welche Aussage ist falsch?

- A Eine zusätzlich vorhandene HIV-Infektion wird das Vorgehen bei der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion in Zukunft nicht mehr wesentlich beeinflussen
- B Der neue Wirkstoff Sofosbuvir kann zum Teil auch ohne Interferon eingesetzt werden
- C Telaprevir und Boceprevir zeigten in Kombination mit Interferon und Ribavirin höhere Ansprechraten, aber auch eine höhere Toxizität als die bisherigen Optionen
- D Eine Kombination von Simeprevir und Sofosbuvir ist kontraindiziert

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

Lösungen aus Heft 05/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie der HIV-Infektion

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen
selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Juli 2014 bis

15. August 2014)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Pharmakovigilanz**Unkritischer Austausch von Arzneimitteln führt zu Krankenhausaufenthalt**

Durch den unkritischen Austausch („Arzneimittel-Hopping“) zweier Doxepin-Präparate kam es bei einer Patientin zu einer Unterdosierung bei der Entzugssymptomatik bei Alkoholabhängigkeit und bei einer anderen Patientin zu einer Überdosierung, die langfristig zu einer Arzneimittelabhängigkeit führte. Beide Fehldosierungen mussten stationär im Krankenhaus behandelt werden.

Fallbeispiel 1

Eine Patientin mit Entzugssymptomatik bei Alkoholabhängigkeit erhält stationär unerkannt nur ein Viertel der verordneten Doxepin-Dosierung.

In der Folge ist sie sehr unruhig und agitiert, obwohl sie in den vergangenen Tagen gut auf die Medikation angesprochen hat. Diese Zustandsänderung kann sich (zunächst) niemand erklären.

Die seit Tagen der Patientin während des Alkoholentzugs verordnete Dosierung an Doxepin-neuraxpharm®-Lösung zum Einnehmen (40 mg/ml) beträgt laut Verordnung 25–25–25 Tropfen. Eine Einzeldosis von 25 Tropfen Doxepin-neuraxpharm®-Lösung zum Einnehmen (40 mg/ml) entspricht demnach 50 mg.

Diese werden, als der Vorrat zur Neige geht, auf Stationsbedarf von einer Pflegekraft in der hauseigenen Apotheke nachbestellt. Die Tropfen sind allerdings voraussichtlich für etwa sechs Wochen vom Hersteller defekt und auch vom Großhandel nicht mehr lieferbar. Stattdessen werden seitens der Apotheke die einzigen, alternativ weiter auf dem deutschen Markt erhältlichen Tropfen mit dem Wirkstoff Doxepin, Aponal®-Tropfen (10 mg/ml), bestellt und die Station mit diesen beliefert.

In der Lauer-Taxe ist keine Konzentrationsangabe in der Namensbezeichnung enthalten, die veränderte Konzentration (10 mg/ml anstatt 40 mg/ml) fällt bei der Bestellung in der Apotheke nicht auf. Es wird irrtümlich von der gleichen Konzentration ausgegangen und keinerlei sonst übliche Information bezüglich einer Äquivalenzdosis auf Station mitgegeben.

In der Patientenverordnung sind diese Tropfen nur mit generischem Namen und ohne Angabe der Konzentration oder eines Herstellers mit Doxepin-Tropfen 25–25–25 vermerkt. Auf diese Weise fällt auch der Pflegekraft, die die neuen Tropfen stellt, keine Abweichung auf. Sie stellt wie gewohnt 25 Tropfen der jetzt allerdings neuen Aponal®-Tropfen, was nun nur noch einer Einzeldosis von 12,5 mg, einem Viertel der eigentlich verordneten Dosierung, entspricht.

Dies führt zu einer Unterdosierung des Doxepins und in der Folge zu den oben beschriebenen Symptomen Unruhe und Agitation.

Fallbeispiel 2

Eine Patientin wird bei einem täglichen Bedarf von 1100 mg Doxepin, Tendenz weiter steigend, zum Entzug stationär in das Krankenhaus aufgenommen.

Durch einen Rabattvertragswechsel nahm die Patientin über Monate hinweg täglich 700 mg Aponal® 100-mg-Filtabletten (7-mal 100 mg Doxepin) und zusätzlich 400 mg Doneurin® 100-mg-Filtabletten (4-mal 100 mg Doxepin) gegen eine Angststörung ein. Ihr war die Umstellung des Präparats von Aponal® auf Doneurin® durch den Rabattvertragswechsel nicht bewusst bzw. sie hatte diesen trotz Erläuterung seitens ihrer Stammapotheke nicht richtig verstanden. Der Medikationsfehler fiel ihrem Hausarzt auf, den sie aufgrund schwerer Müdigkeit nach einigen Wochen konsultierte.

Es sind zwei Fehler aufgetreten, die die Patientinnen zwar erreicht, aber zu keinem bleibenden Schaden geführt haben.

Fehlervermeidungsstrategien**Für die Apotheke**

Die Apotheke muss äußerste Sorgfalt bei der Arzneimittelsubstitution und auch beim Arzneimittleinkauf walten lassen [1]. Eine Sensibilisierung und Aufklärung der Apothekenmitarbeiter, des Praxispersonals und der Kunden gegenüber der Problematik von Rabattvertrags-Arzneimitteln und deren Austausch bzw. Wechsel im ambulanten Bereich ist zwingend notwendig.

Eine Checkliste oder SOP (Standard operating procedure) zur kurzfristigen Arzneimittelsubstitution nicht lieferbarer Arzneimittel kann hierfür sehr hilfreich sein:

Zunächst muss mithilfe der Computersoftware geprüft werden, ob ein Autidem-Präparat verfügbar ist; falls ja wird dieses Präparat des alternativen Anbieters beschafft. Je nachdem, um welches Arzneimittel es sich handelt, kann ein Außendienstmitarbeiter des Herstellers involviert werden und dieser kann nach Erläutern des Engpasses versuchen, eine überbrückende Lieferung aus einer anderen Apotheke oder aus einem anderen Lager zu klären. Apotheken, die vorübergehend nicht lieferbare Arzneimittel direkt vom Hersteller beziehen, können versuchen, Restbestände über ihre Großhändler dazuzukaufen, um den Lieferengpass zu überbrücken. Je nach Gewichtung des Lieferengpasses muss dieser in der Lieferantenbewertung Eingang finden. Beim Austausch flüssiger Darreichungsformen muss immer eine Über-

Ausschuss für Arzneimitteltherapiesicherheit des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. (Dr. Christian Degenhardt, Dr. Torsten Hoppe-Tichy, Pamela Kantelhardt, Dr. Gesine Picksak, Dr. Jochen U. Schnurrer, Prof. Dr. Katja Taxis), Dorothee Langenbahn

prüfung der Konzentration stattfinden und die Mitgabe einer schriftlichen Information zur Dosisäquivalenz für die Station/Pflegeeinrichtung oder den Patienten, zum Beispiel hier in Form eines gut sichtbaren Aufklebers auf dem Medikamentenumkarton und/oder auf der Primärverpackung, kann angebracht sein [2].

Krankenhausapotheken und krankenhausversorgende Apotheken können ihre Lagerbestände für die zu versorgenden Bereiche aufstocken, um mögliche Lieferengpässe wie im Fallbeispiel 1 beschrieben zeitlich abzufangen.

Für die Station, Pflegeeinrichtung bzw. den Arzt

Am relevantesten ist die korrekte Verordnung eines Arzneimittels unter Angabe des Wirkstoffs, Präparats, der Menge und Dosierung bzw. im ambulanten Bereich der vollständige vom Arzt ausgegebene Medikationsplan. In diesen muss die Anordnung von Tropfen konsequent unter Angabe der Konzentration (idealerweise auch des Herstellernamens) erfolgen. Eine eindeutige Verordnung ist beispielsweise

„Doxepin-40 mg/ml-Tropfen 25–25–25“.

Eine Pflegekraft ist immer in der Rückfragepflicht an den behandelnden Arzt bzw. die versorgende Apotheke, wenn ein für sie neuer Arzneimittelname, eine andere Deklaration oder eine abgeänderte Verpackungen beim Stellen eines Arzneimittels nicht selbstständig zufriedenstellend geklärt werden kann. Die beliefernde Apotheke kann die Bereiche unterstützen, indem die Konzentration bzw. Dosierung eindeutig gekennzeichnet ist oder auf das Austauschpräparat gut sichtbar ein Hinweis auf der Primärverpackung angebracht ist [2].

Für den Hersteller

Bei allen Darreichungsformen muss die Wirkstoffkonzentration/-menge ein Bestandteil des Präparatenamens sein. Alternativ kann die Angabe der Konzentration bzw. Menge zumindest deutlich auf der Packung als Eyecatcher aufgebracht sein.

Auch sollte der Hersteller Lieferengpässe vermeiden, indem er zum Beispiel die Lagerhaltung/-bestände deutlich aufstockt.

Fazit

Durch deutliche Konzentrationsangaben und Wirkstoffnamen auf der Arzneimittelverpackung (Primär- und Sekundär-, gegebenenfalls über Eyecatcher) und in der Patientenverordnung sowie durch größtmögliche Sorgfalt bei der Arzneimittelsubstitution inklusive schriftlicher Information über die Substitution über unterschiedliche Wahrnehmungswege – Anruf, E-Mail, Informationszettel in der Packung, Aufkleber auf der Primärverpackung beispielsweise mit dem Text „Doxepin-neuraxpharm®-Lösung zum Einnehmen (40 mg/ml); 1 ml entspricht Aponal®-Tropfen (10 mg/ml) 4 ml“ – können Dosierungsfehler sowohl auf Station, im Pflegeheim als auch beim Patienten bei allen Arzneiformen vermieden werden.

Literatur

1. Kantelhardt P, Picksak G. Sicherer Arzneimittelteleinkauf für das Krankenhaus. Krankenhauspharmazie 2014;1:8–9.
2. Kantelhardt P, Picksak G. Doppelt hält besser? Was an der Schnittstelle stationär – ambulant schiefgehen kann. DAZ 2014;10:10–2.

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Klinische Studie

Wirkstoff-freisetzende Stents

Zuverlässige Nutzen-Risiko-Abwägung erst nach fünf Jahren möglich

Effektivität und Risiken von Wirkstoff-freisetzenden Stents lassen sich erst in einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren abschätzen. Das zeigt das Follow-up einer Vergleichsstudie zwischen einem Zotarolimus- und einem Sirolimus-freisetzenden Stent, bei dem sich in Jahr eins zunächst für den Zotarolimus-Stent deutliche Nachteile ergeben hatten. Unter dem Sirolimus-Stent traten diese Risiken erst in den Jahren zwei bis fünf auf, sodass zwischen den beiden Stents nach fünf Jahren kein Unterschied mehr bestand.

Wirkstoff-beschichtete Stents vermindern im Vergleich zu nicht beschichteten Stents die Rate erneut benötigter Revaskularisationen um rund die Hälfte. Als Wirkstoffe wurden zunächst Sirolimus und Paclitaxel eingesetzt. Die später eingeführten Zotarolimus-freisetzenden Stents schienen zunächst besser als die Stents der ersten Generation zu sein, da sie die Ausbildung einer dickeren und ebenmäßigeren Intima förderten.

Allerdings ergab sich in den drei größten randomisierten Vergleichsstudien mit einem einjährigen Follow-up für die Zotarolimus-beschichteten Stents konsistent ein erhöhtes Risiko für Stent-Thrombosen sowie höhere Raten erneut notwendiger Revaskularisationen im Vergleich zu den Sirolimus-Stents. Follow-up-Untersuchungen der Studienteilnehmer über drei Jahre lieferten dann aber wiederum Hinweise, dass in den Jahren zwei und drei die Nachteile der Zotarolimus-Stents nun bei den Sirolimus-Stents auftauchten. In einem 5-Jahre-Follow-up der multizentrisch, offen und randomisiert durchgeführten SORT-OUT-III-Studie ging man diesen Hinweisen nach.

Methodik

Randomisiert erhielten insgesamt 2332 Patienten entweder einen Zotarolimus-freisetzenden Stent (Endeavor Sprint®, n=1162) oder einen Sirolimus-freisetzenden Stent (Cypher Select Plus®, n=1170). Primärer kombinierter Endpunkt waren schwere kardiale Er-

eignisse wie Herztod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation nach neun Monaten. In der vorliegenden Intention-to-treat-Auswertung wurden nach einem Follow-up von fünf Jahren unter anderem die Endpunkte schwere kardiale Ereignisse sowie Stent-Thrombosen analysiert.

Ergebnisse

Nach dem Fünf-Jahres-Follow-up waren die Raten von schweren kardialen Ereignissen in beiden Gruppen vergleichbar (Zotarolimus 17,0% vs. Sirolimus 15,6%, Odds-Ratio [OR] 1,10; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,88–1,37; p=0,40). Es bestätigte sich die Beobachtung einer *Risikoumkehr* in dem Einjahreszeitraum und dem Zeitraum zwei bis fünf Jahre nach Stent-Implantation zwischen den beiden Behandlungsgruppen. So traten schwere kardiale Ereignisse im ersten Jahr unter Zotarolimus bei 8,0% und unter Sirolimus bei 3,9% der Patienten auf (OR 2,13; 95%-KI 1,48–3,07; p<0,0001), im Follow-up zwischen den Jahren eins bis fünf dagegen bei 9,0% vs. 11,6% (OR 0,78; 95%-KI 0,59–1,02; p=0,071). Eine vergleichbare Risikoumkehr zeigte sich bei den Stent-Thrombosen. Hier betrugen die Raten im ersten Jahr für den Zotarolimus-Stent 1,1% und für den Sirolimus-Stent 0,3% (OR 3,34; 95%-KI 1,08–10,3; p=0,036), während die Raten in Jahr zwei bis fünf bei 0,1% vs. 1,8% lagen (OR 0,05; 95%-KI 0,01–0,36; p=0,003). 26 der insgesamt 88 (30%) erneuten Revaskularisationen erfolgten in der

Zotarolimus-Gruppe nach ein bis fünf Jahren des Follow-up im Gegensatz zur Sirolimus-Gruppe, in der 54 von insgesamt 70 (77%) der Revaskularisationen erst in diesem späteren Zeitraum erforderlich wurden.

Diskussion

Die Nachteile eines Zotarolimus-beschichteten Stents gegenüber einem Sirolimus-beschichteten in Form erhöhter Raten von schweren kardialen Ereignissen, Stent-Thrombosen und erneuten Revaskularisationen im ersten Follow-up-Jahr verloren sich in einem Follow-up-Zeitraum bis zu fünf Jahren – in den Jahren zwei bis fünf ereigneten sich diese Zwischenfälle signifikant häufiger unter dem Sirolimus-Stent. Ein Einjahres-Follow-up scheint damit für Wirkstoff-freisetzende Stents offensichtlich zu kurz, da die für diese Stents typischen Nebenwirkungen wie Stent-Thrombosen auch später auftreten können. Späte Stent-Thrombosen waren bei den nichtbeschichteten Stents unbekannt, sodass man bei der Einführung der beschichteten Stents, in denen gegen die nichtbeschichteten Stents geprüft wurde, Studien mit Einjahres-Endpunkten als ausreichend lang angesehen wurden. Eine längere Beobachtungszeit bei den beschichteten Stents erscheint notwendig insbesondere aufgrund der Tatsache, dass nach fünf Jahren noch 90% der Patienten leben und die Stent-Thrombose kein Klasseneffekt darstellt, sondern substanz- und möglicherweise auch produktspezifisch in Abhängigkeit vom verwendeten Trägerpolymer und der Wirkstofffreisetzungsdauer bewertet werden muss.

Quelle

Maeng M, et al. Differential clinical outcomes after 1 year versus 5 years in a randomised comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents (the SORT OUT III study): a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2014; Epub 14. März 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60405-0. [Epub ahead of print]

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Aus Forschung und Entwicklung

Demenz vom Alzheimer-Typ

Kein Durchbruch mit Anti-Amyloid-Antikörpern

Die intravenöse Gabe der Anti-Amyloid-Antikörper Bapineuzumab und Solanezumab kann die Demenz vom Alzheimer-Typ nicht aufhalten (Kasten 1). Das besagen zwei aktuelle Beiträge im New England Journal of Medicine, in denen je zwei doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien vorgestellt wurden.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Michael Hüll, Emmendingen

Die Patienten aller vier Studien litten an milder bis moderater Alzheimer-Demenz mit 16 bis 26 (von bestenfalls 30) Punkten im Mini Mental Status Test. Patienten mit anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen, wurden ausgeschlossen.

Bapineuzumab: Separate Studien für Träger von APO Eε4

Weil unerwünschte Ereignisse wie Amyloid-assoziierte Ödeme unter Bapineuzumab zuvor eher bei Patienten mit dem Gen *Apolipoprotein Eε4* (APO Eε4) aufgetreten waren, wurde jeweils eine Phase-III-Studie mit APO-Eε4-positiven und -negativen Patienten durchgeführt (Kasten 2).

Alle Patienten erhielten Bapineuzumab oder Placebo intravenös alle 13 Wochen. Während die 1121 APO-Eε4-positiven Teilnehmer der ersten Studie im Verhältnis 3:2 auf 0,5 mg/kg

Bapineuzumab vs. Placebo randomisiert wurden, war das Design der zweiten Studie komplizierter: Ursprünglich wurden die 1331 APO Eε4-negativen Patienten im Verhältnis 1:1:1:2 auf 0,5 vs. 1 vs. 2 mg/kg Bapineuzumab vs. Placebo randomisiert. Später wurde jedoch der 2-mg-Arm wegen Amyloid-assoziiierter Auffälligkeiten in der Bildgebung abgebrochen; die Patienten wurden der 1-mg-Gruppe zugeordnet.

Kein Vorteil vs. Placebo im primären Endpunkt

Primärer Endpunkt war die Veränderung der Kognition bis Woche 78. Dazu wurden die Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognition Subscale (ADAS-cog11) und das Disability Assessment for Dementia (DAD) herangezogen.

Die Erkrankung schritt in allen Gruppen weiter voran und wurde auch unter Bapineuzumab nicht verlang-

Kasten 1:

Zielstruktur Amyloid beta

Im Gegensatz zu vielen anderen psychiatrischen Erkrankungen hat die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ein sichtbares und messbares morphologisches Korrelat, das sich in der Bildgebung deutlich darstellen lässt. Eigentlich sogar zwei: Erstens legen sich fehlerhaft geschnittene und gefaltete Proteine vom Typ Amyloid-beta 40 und Amyloid-beta 42 als Plaques außen auf Nervenzellen im Gehirn, man bezeichnet diese Beläge als „Amyloidplaques“ oder „senile Plaques“. Zweitens wird pathologisch (hyper-)phosphoryliertes TAU-Protein innerhalb der Neuronen abgelagert und dort zu Fibrillen, den sogenannten neurofibrillären Tangles, verdreht.

Seit Jahren wurde und wird an beiden Fronten intensiv geforscht. Zahlreiche Strategien wurden entwickelt, um etwa das Amyloidprotein zu binden und zu blockieren, zu zerlegen oder von der Oberfläche der Nervenzellen zu entfernen – bisher leider erfolglos. Die fehlgeschlagenen Studien mit den Antikörpern Bapineuzumab und Solanezumab sind insofern nur die jüngsten Enttäuschungen in einer langen Reihe.

samt. So zeigte sich bei den APO-Eε4-Trägern mit Bapineuzumab 0,5 mg/kg nach Abzug des Placebo-Effekts ein sehr kleiner Vorteil von –0,2 Punkten (95%-Konfidenzintervall [KI] –1,4 bis 1,0; $p=0,80$) in der ADAS-cog11 und ein sehr kleiner Nachteil von –1,2 Punkten (95%-KI –3,8 bis 1,3; $p=0,34$) im DAD.

In der Studie, welche die Patienten untersuchte, die das Gen *nicht* trugen, stellte sich der Erkrankungsverlauf ähnlich dar. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede im kognitiven Endpunkt; dies galt ebenfalls bei der höheren Dosierung von Bapineuzumab.

Solanezumab: Injektion alle vier Wochen

Die beiden Studien zu Solanezumab umfassten 1012 und 1040 Patienten. Sie hatten ein einheitliches Design mit einer 1:1-Randomisierung auf 400 mg

Kasten 2: Unterschiede in der Verträglichkeit

In den Bapineuzumab-Studien waren die unerwünschten Ereignisse (UE) zwischen den Gruppen ausgeglichen, mit Ausnahme der Amyloid-assoziierten Auffälligkeiten in der Bildgebung mit Ödemen. Diese traten unter Bapineuzumab häufiger auf (15,3 % vs. 0,2 % bei APO-Eε4-Trägern; 4,2 % vs. 0,2 % bei Patienten *ohne* das Gen). Sie fanden sich häufiger unter höherer Dosis von Bapineuzumab; das führte letztlich zur Dosislimitierung und trug möglicherweise zum geringen Effekt von Bapineuzumab bei. Die Mehrheit der Patienten mit Amyloid-assoziierten Bildgebungsbefunden hatte keine klinischen Symptome.

Unter Solanezumab, das nur an gelöstes Amyloid bindet, waren Amyloid-assoziierte Veränderungen in der Bildgebung seltener: Sie traten in beiden Studien bei 0,9 % der Solanezumab- vs. 0,4 % der Kontrollpatienten auf. Ansonsten waren die UE weitgehend ähnlich in beiden Therapieregimen. Besonderes Augenmerk wurde auf die kardiale Verträglichkeit gerichtet; es wurden bei 5,0 % vs. 3,7 % der Patienten Arrhythmien und bei 1,8 % vs. 1,2 % kardiale Ischämien gefunden. Der Unterschied war jeweils nicht signifikant ($p=0,20$ bzw. $p=0,36$).

Solanezumab vs. Placebo intravenös alle vier Wochen.

Auch bei milder Alzheimer-Demenz kein signifikanter Benefit

Primäres Studienziel war die klinische Wirksamkeit des Antikörpers, gemessen mittels ADAS-cog11 und ADCS-Activities of Daily Living Scale in Woche 80. Nachdem sich bei der Auswertung der ersten Studie, EXPEDITION-1, eine etwas bessere Wirkung bei Patienten mit milder (und nicht moderater) Alzheimer-Demenz zeigte, wurde die Analyse der noch laufenden EXPEDITION-2 angepasst: Patienten beider Schweregrade wurden zusätzlich getrennt ausgewertet, und zwar mit dem sensiblen Instrument der ADAS-cog14.

Trotzdem wurde auch unter Solanezumab nach 18 Monaten kein signifikanter Behandlungsvorteil beobachtet: Nach Abzug des Placebo-Effekts hatte Solanezumab in den beiden Studien einen kleinen Benefit von -0,8 Punkten (95%-KI -2,1 bis 0,5; $p=0,24$) bzw. -1,3 Punkten (95%-KI -2,5 bis 0,3; $p=0,06$) in der ADAS-cog11.

Bei den ADCS-ADL lag der Unterschied bei -0,4 Punkten (95%-KI -2,3 bis 1,4;

$p=0,64$) bzw. bei 1,6 Punkten (95%-KI -0,2 bis 3,3; $p=0,08$).

Bei Patienten mit milder Demenz betrug in EXPEDITION-2 der Unterschied in der ADAS-cog14 -1,7 Punkte (95%-KI -3,5 bis 0,1; $p=0,06$); Solanezumab hatte keinen signifikanten Nutzen in diesem Parameter erbracht. Lediglich die ADCS-ADL waren hier mit einer Differenz von 2,3 Punkten (95%-KI 0,2 bis 4,4; $p=0,04$) signifikant verbessert.

Quellen

Salloway S, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-33.

Doody RS, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-21.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Kommentar

Die Amyloidhypothese fußt auf bestehenden molekularbiologischen Erkenntnissen. Verschiedene therapeutische Angriffspunkte wurden daraus abgeleitet, zum Beispiel Sekretaseinhibitoren und Anti-Amyloid-Antikörper. Diese funktionieren im transgenen

Tiermodell, aber nicht bei der Alzheimer-Krankheit. Die Schlüsse, die daraus gezogen werden, sind unterschiedlich.

■ **Interpretation 1.** Diese Interventionen funktionieren nur prophylaktisch. Diese Behauptung wäre mit Präventionsstudien zu testen, von denen einige in Planung sind.

■ **Interpretation 2.** Die auf der Amyloidhypothese fußenden Tiermodelle ermöglichen keine Vorhersage für einen therapeutischen Effekt beim Menschen. Sollte dies zutreffen, wären die Pipelines der Pharmafirmen seit mehr als 20 Jahren in die falsche Richtung gelenkt worden.

Hoffnungsfroh stimmt, dass die Diagnostik und Messung von Therapieeffekten bei der Alzheimer-Erkrankung in den letzten Jahren eine hervorragende Präzision erlangt hat. Die klinische Forschung steht also bereit – aber wo ist eine Substanz, deren Verheißungen nicht auf der Amyloidhypothese beruhen?

Prof. Dr. Michael Hüll,
Emmendingen

Morbus Parkinson

Gentherapie als neue Option?

In einer bizenrischen, offenen Studie der Phase I/II wurden Sicherheit und Wirksamkeit von ProSavin®, einem Gentherapeutikum auf lentiviraler Vektorbasis, bei 15 Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit untersucht. ProSavin wurde gut vertragen und verbesserte bei allen Patienten die motorischen Fähigkeiten.

Morbus Parkinson ist eine fortschreitende neurodegenerative Krankheit, bei der die Dopamin-produzierenden Neuronen in der Substantia nigra des Mittelhirns absterben. Der Mangel an diesem Botenstoff begründet letztlich die motorischen Störungen, die sich in Bradykinese bis zur Akinese, Rigor, Tremor und Haltungsinstabilität äußern. Daneben sind aber auch sensible, vegetative, psychische und kognitive Störungen möglich.

Üblicherweise wird die Krankheit mit oraler Levodopa-Substitution oder Dopaminagonisten behandelt. Allerdings können bei langfristigem Gebrauch

von Levodopa On-Off-Phänomene auftreten und sowohl Levodopa als auch Dopaminagonisten können eine Störung der Impulskontrolle verursachen (z.B. Spielsucht oder Libidosteigerung).

Bessere Behandlungen erforderlich

An der Dopamin-Biosynthese sind drei in den Neuronen exprimierte Enzyme beteiligt (Abb. 1). Das Prinzip der Gentherapie ist, einen viralen Vektor, der mit den erforderlichen Genen beladen ist, in die motorische Region des Striatums (das Putamen) zu bringen, um so die striatalen Zellen zu „Dopamin-Fabriken“

umzufunktionieren. In klinischen Studien wurden bereits Adenoviren als Vektoren benutzt, um therapeutische Proteine in vivo einzuschleusen. Die in der neuen Studie von Palfi und Kollegen erstmals verwendeten Lentiviren, haben sich als geringer immunogen erwiesen und transduzieren neuronale Zellen mit hoher Effizienz.

Studiendesign

Französische Neurologen führten an zwei Orten (Frankreich und England) eine offene Studie der Phase I/II mit Dosissteigerung und 12-monatiger Nachuntersuchung durch. Der durch dreifache Transfektion geschaffene und die drei Gene enthaltende Vektor ProSavin® wurde in drei Dosierungen getestet:

■ niedrige Dosis ($1,9 \times 10^7$ Transduktionseinheiten [TU], $n=3$)

■ mittlere Dosis ($4,0 \times 10^7$ TU, $n=6$)

■ hohe Dosis ($1,0 \times 10^8$ TU, $n=6$)

Die 15 ausgesuchten Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit erhielten unter Vollnarkose zweiseitig

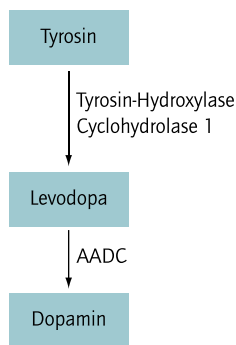


Abb. 1. Die Tyrosin-Hydroxylase wandelt mithilfe der Cyclohydroxylase 1 Tyrosin in Levodopa um. Die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC, auch DOPA-Decarboxylase) decarboxyliert Levodopa zu Dopamin

ProSavin® in das Putamen injiziert. Primärer Endpunkt war die Zahl und Schwere unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit ProSavin® und dessen Wirkung auf die Motorik, die mit Teil III der Parkinson-Verlaufsskala (UPDRS) bestimmt wurde.

Studienergebnisse

Es wurden 54 (51 leichte, 3 mittlere) unerwünschte Ereignisse nach 12 Mo-

naten Nachbeobachtung berichtet. Am häufigsten waren erhöhte Dyskinesie mit 20 Vorfällen bei elf Patienten und On-Off-Phänomene (12 Vorfälle bei 9 Patienten). Schwerwiegende Ereignisse in Bezug auf ProSavin® blieben aus. Bei allen Patienten verbesserte sich die Motorik gegenüber dem Ausgangszustand: Nach sechs Monaten wurde eine Reduktion von 13 Punkten (durchschnittlicher Basiswert 38,4 [SD 9,28] vs. 25,7 [SD 8,12]; $p=0,0001$) und nach 12 Monaten eine Reduktion von 12 Punkten (38,4 vs. 26,6 [SD 8,13]; $p=0,0001$) auf der UPDRS-III verzeichnet (gemessen ohne Medikation). Die Verbesserung nahm mit steigender Dosis zu, wenngleich die Unterschiede nicht signifikant waren. Auch die neurophysiologischen Untersuchungen unterstützten die mit ProSavin® erreichte, motorische Verbesserung.

Kommentar

Stoessel (University of British Columbia, Vancouver) wendet ein, dass den nach der Injektion transfizierten Neuronen des Striatums die Fähigkeiten norma-

ler dopaminerger Neuronen fehlen, das synthetisierte Dopamin in den synaptischen Veskeln zu speichern, es nach der Abgabe wieder zurückzuführen und Synthese und Freisetzung selbst zu regulieren. Dies könnte für das Verständnis unerwünschter neurologischer Vorfälle hoch relevant sein. Zum zweiten gibt er zu bedenken, dass die hier geschilderte Therapie wohl kaum die vom Dopamin unabhängigen Probleme der Krankheit lösen kann, die auf die Lebensqualität einen noch größeren Einfluss haben als die motorische Dysfunktion.

Quellen

Palfi S, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014;383:1138–46.

Stoessel AJ. Gene therapy for Parkinson's disease: a step closer? *Lancet* 2014;383:1107–9.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Ceritinib hoch wirksam bei Veränderungen des ALK-Gens

Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC), die eine Umlagerung des Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Gens aufweisen, sind sensibel für eine Therapie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib. Leider entwickeln sich unter einer solchen Therapie auch unweigerlich Resistenzen. Ceritinib (LDK378) ist ein neuer ALK-Inhibitor, der in präklinischen Studien höhere antitumoröse Aktivität gezeigt hat als Crizotinib. Hoffnungsvolle Ergebnisse einer Phase-I-Dosisfindungs-Studie mit Ceritinib wurden unlängst im *New England Journal of Medicine* publiziert.

Veränderungen im ALK-Gen sind mitbeteiligt an der Pathogenese einer ganzen Reihe von menschlichen Krebserkrankungen. Das ALK-Gen kann abnorm aktiviert werden durch Mutation, Genamplifikation oder Chromosomen-Umsortierung, diese Veränderungen des Gens führen zu einer Expression potenter onkogener Driver.

Das ALK-Gen liegt dicht neben dem EML4-Gen. Eine Inversion führt zur Entstehung des EML4-ALK-Fusions-

Onkogens. Durch diese Umlagerung kommt es zu einer Aktivierung der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), die zu erhöhter Tumorpheriferation führt. Bei etwa 5% aller Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) lässt sich dieses Fusionsgen nachweisen. Meistens handelt es sich um jüngere Patienten und Nichtraucher. Crizotinib (Xalkori®) als erster ALK-Inhibitor ist sowohl von der FDA als auch der EMA für die personalisierte Lungenkrebstherapie zugelas-

sen. Trotz initialen Ansprechens auf Crizotinib erfahren die meisten Patienten innerhalb von zwölf Monaten Rückfälle, die auf die Ausbildung von Resistenzen zurückzuführen sind. Nach dem Fehlschlagen einer Crizotinib-Therapie sind die weiteren Behandlungsoptionen sehr begrenzt und bestehen eventuell noch aus Chemotherapie oder nur noch aus palliativer Therapie. Umso wichtiger ist die Suche nach neuen Optionen.

Ceritinib (LDK378, **Kasten**) ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase anaplastischen Lymphomkinase, und in

Zulassung

Am 29. April wurde Ceritinib (Zykadia™) die beschleunigte Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA gewährt. Patienten müssen für eine Behandlung innerhalb der zugelassenen Indikation die folgenden Kriterien aufweisen: Positiver Nachweis der anaplastischen Lymphomkinase und nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom mit Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber Crizotinib.

präklinischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Ceritinib gegen ALK zwanzigmal potenter ist als Crizotinib. In Xenograft-Modellen hat sich zudem gezeigt, dass Ceritinib eine deutliche Anti-Tumoraktivität sowohl gegen Crizotinib-sensitive als auch gegen Crizotinib-resistente Tumoren aufweist. Um die Sicherheit von Ceritinib zu überprüfen und die maximal tolerierbare Dosis zu ermitteln, wurde eine Phase-I-Studie aufgelegt.

Prinzipien der Studie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankungen, die Veränderungen im ALK-Gen aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Das primäre Zielkriterium war die Bestimmung der maximal tolerierten Dosis (MTD) von Ceritinib bei Erwachsenen mit Tumoren, die eine genetische Veränderung im ALK-Gen aufweisen. Als sekundäre Endpunkte galten die Sicherheit, das pharmakokinetische Profil und die Antitumoraktivität. Die Studie umfasste eine Dosis-Eskalationsphase, gefolgt von einer Ausdehnungsphase, in der die Patienten weiter diejenige Dosis bekamen, die bei ihnen persönlich als die höchste verträgliche festgestellt worden war. In der Eskalationsphase bekamen die Patienten zunächst eine Einzeldosis, gefolgt von einer dreitägigen pharmakokinetischen Evaluationsphase. Danach wurde die Dosis entsprechend der Grundsätze des zweiparametrischen bayesianischen Regressionsmodells und nach den Prinzipien der Dosisescalation mit Überdosiskontrolle gesteigert [1, 2]. In der Erhaltungsphase bekamen die Patienten dann weiter täglich die für sie festgestellte MTD in 21-Tage-Zyklen. Auf der Basis von präklinischen Untersuchungen war als Startdosis 50 mg täglich gewählt worden. Weiterbehandlung nach einer Krankheitsprogression war nur dann erlaubt, wenn der Ort der Progression einzig das zentrale Nervensystem betraf. Sowohl zu Beginn der Studie als auch danach alle sechs Wochen wurde der Zustand der Erkrankung jeweils durch bildgebende Verfahren erfasst. Dazu gehörten Computertomographien des Brustkorbs, des Bauchs sowie des Gehirns. Zusätzlich

wurden Gewebeproben der Tumoren molekularbiologisch auf ALK-Veränderungen und ALK-Amplifikationen untersucht.

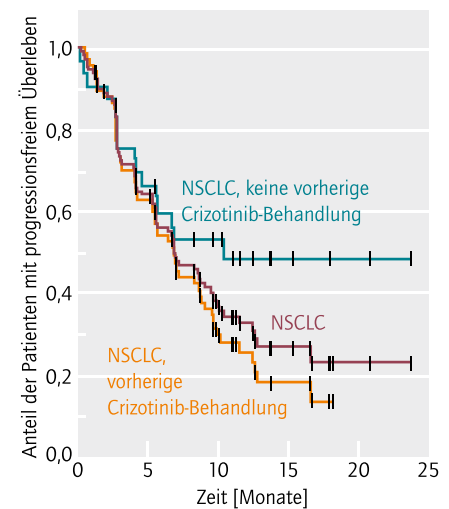
Akzeptable Toxizität und vielversprechende Effektivität

Bis Oktober 2012 waren 130 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Ceritinib behandelt worden. Die meisten litten unter fortgeschrittenen NSCLC (94%) und hatten zuvor schon Chemotherapie erhalten. 68% der Patienten waren auch schon mit Crizotinib vorbehandelt worden. In der Dosis-Eskalationsphase wurden die Patienten mit Dosierungen von bis zu 750 mg täglich behandelt. Als Dosis-limitierende Toxizitäten traten Diarrhö (bei Tagesdosen ≥ 600 mg), Übelkeit/Erbrechen (750 mg Tagesdosis), Dehydrierung (600 mg Tagesdosis), erhöhte Alaninaminotransferase- oder erniedrigte Phosphatspiegel (400 mg Tagesdosis) auf.

Bei den 114 Patienten mit NSCLC, die mindestens 400 mg Ceritinib täglich erhalten hatten, war es daraufhin bei einem Patienten zu einem bestätigten kompletten Ansprechen, bei 57% zu einem partiellen Ansprechen und bei 22% zu einer Stabilisierung der Erkrankung gekommen. Bei den Patienten, die schließlich 750 mg täglich bekommen hatten, betrug die Gesamtansprechrate 59% (95%-Konfidenzintervall [KI] 47–70). Und selbst bei den Patienten, die vorher schon Crizotinib bekommen hatten, betrug die Gesamtansprechrate noch 56%. Außerdem zeigte sich ein Ansprechen bei unbehandelten Läsionen im zentralen Nervensystem von Patienten, die zuvor Crizotinib erhalten hatten.

Von den acht Patienten, die nicht an NSCLC erkrankt waren, zeigten nur zwei ein Ansprechen auf Ceritinib. Die vier Patienten mit Brustkrebs zeigten trotz nachgewiesener erhöhter Anzahl an ALK-Kopien kein Ansprechen.

Bei den 114 Patienten mit NSCLC, die mindestens 400 mg Ceritinib täglich bekommen hatten, betrug nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,5 Monaten das mediane progressionsfreie Überleben 7,0 Monate (95%-KI 5,6–9,5). Ähnlich lang war das PFS auch bei den Patienten, die vorher schon Crizotinib bekommen hatten (6,9 Monate; 95%-KI 5,3–8,8), und



Patienten unter Risiko					
NSCLC, keine vorherige Crizotinib-Behandlung	34	21	13	4	2
NSCLC	114	66	30	9	2
NSCLC, vorherige Crizotinib-Behandlung	80	45	17	5	0

Abb. 1. Progressionsfreies Überleben der NSCLC-Patienten mit Veränderungen im ALK-Gen, die Ceritinib-Dosen von 400 mg bis 750 mg täglich erhalten hatten: Bei diesen 114 Patienten betrug das mediane progressionsfreie Überleben 7,0 Monate (rot). In der Subgruppe von 80 Patienten, die Crizotinib-vorbehandelt waren, betrug es 6,9 Monate (orange). In der Subgruppe, die noch kein Crizotinib erhalten hatten (n=34), war das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht (grün); NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [nach Shaw et al.]

deutlich länger in der Subgruppe, die nicht mit Crizotinib vorbehandelt worden war (Abb. 1).

Erkenntnisse dieser Studie und offene Fragen

Ceritinib zeigt in Dosierungen von 400 mg täglich oder mehr eine deutliche klinische Aktivität bei NSCLC-Patienten mit Veränderungen des ALK-Gens, und das sowohl bei Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt worden waren als auch bei denen ohne ALK-Inhibitor-Vorbehandlung. Bemerkenswert ist, dass die Mehrzahl der Patienten, die Crizotinib-resistent geworden waren, nachher trotzdem noch sensibel gegenüber Ceritinib war. Möglicherweise ist das auf die subtherapeutische Hemmung des ALK-Inhibitors Crizotinib zurückzuführen, die durch den strukturell unterschiedlichen und potenteren Inhibitor Ceritinib überwunden wer-

den kann. Eventuell hemmt aber Ceritinib auch zusätzlich noch eine weitere Kinase, deren Rolle bei der Erforschung der Pathogenese dieser Tumoren noch gar nicht entdeckt wurde. Weitere Studien mit Ceritinib bei NSCLC werden ohne Zweifel benötigt. Diese sollten unter anderem genau die Patientengruppen,

die schon vorher Crizotinib erhalten hatten oder nicht, vergleichen. Insgesamt zeigte sich unter Ceritinib ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie unter Crizotinib.

Quelle

Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189–97.

Literatur

1. Babb J, et al. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med* 1998;17:1103–20.
2. Neuenschwander B, et al. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. *Stat Med* 2008;27:2420–39.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Trichuris-trichiura-Infektion

Oxantel-Pamoat wirksamer als Standard-Anthelminthika

In einer doppelblinden Studie mit Kindern, die von Infektionen mit unterschiedlichen Helminthen betroffen waren, führte die Anwendung von Oxantel-Pamoat bei alleiniger Gabe oder in Kombination mit Albendazol bei der Behandlung der Trichuris-trichiura-Infektion zu einer höheren Heilungsrate als eine vergleichbare Standardtherapie mit Albendazol oder Mebendazol. Die getesteten Anthelminthika erwiesen sich als ähnlich gut verträglich.

Viele parasitisch lebende Nematoden (Helminthen) infizieren den Menschen und können insbesondere bei hoher Infektionsintensität (Erregerdichte) Erkrankungen verursachen, die als humane Helminthiasis zusammengefasst werden. Bis zu einer Milliarde Menschen sind vor allem in den weniger entwickelten Ländern der Tropen und Subtropen von Infektionen mit Peitschenwürmern (*Trichuris trichiura*, Abb. 1), Spulwürmern (*Ascaris lumbricoides*), Hakenwürmern (meist *Ancylostoma duodenale* oder *Necator americanus*) und anderen Nematoden betroffen. Bei vielen Infizierten sind gleichzeitig Nematoden unterschiedlicher Arten nachzuweisen. Für die Behandlung humaner

Nematoden-Infektionen werden in erster Linie die Benzimidazolcarbamate *Albendazol* und *Mebendazol* eingesetzt. Diese Anthelminthika sind bei Infektionen mit *Ascaris lumbricoides* hoch wirksam, bei Infektionen mit Hakenwürmern führt in der Regel nur der Einsatz von Albendazol zu zufriedenstellenden Heilungsraten.

Weitaus schwieriger zu therapieren sind Infektionen mit *T. trichiura*: hier ist die Anwendung beider Substanzen meist nur mit niedrigen Heilungsraten assoziiert. Weitere Anthelminthika mit einem möglichst breiten Wirkungsspektrum werden daher dringend benötigt. Ein Erfolg versprechendes Anthelminthikum bei der Behandlung von *T. trichiura*-Infektionen

ist das Pyrantel-Analogon Oxantel-Pamoat, das bereits seit 1974 in Kombination mit anderen Mitteln veterinärmedizinisch eingesetzt wird. Es zeigt in vitro und in vivo (Tiermodell) eine gute Aktivität gegen *T. trichiura*.

Studienziel und -design

Auf der Insel Pemba, einer Region Tansa-

nias, in der *T. trichiura*-, Hakenwurm- und *Ascaris lumbricoides*-Infektionen endemisch vorkommen, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Oxantel-Pamoat bei Kindern mit einer *T. trichiura*-Infektion getestet. Die Substanz wurde monotherapeutisch und in Kombination mit Albendazol eingesetzt. Die Wirksamkeit der Substanz(-kombination) wurde auch bei Kindern mit einer Hakenwurm- und/oder *Ascaris lumbricoides*-Infektion untersucht. Als Vergleich diente eine Standardtherapie mit Albendazol oder Mebendazol. Die Wirksamkeit der Behandlungsregime wurde anhand der Heilungsrate und der Eierreduktionsrate beurteilt. Kinder in einem Alter zwischen 6 und 14 Jahren erhielten nach positivem Stuhlbefund (*T. trichiura* und/oder Hakenwurm) randomisiert:

- Oxantel-Pamoat als Einzeldosis (20 mg pro Kilogramm Körpergewicht) plus Albendazol als 400-mg-Einzeldosis am darauffolgenden Tag
- Oxantel-Pamoat als Einzeldosis (20 mg pro Kilogramm Körpergewicht)
- Albendazol als 400-mg-Einzeldosis
- Mebendazol als 500-mg-Einzeldosis

Studienergebnisse

Von 798 Kindern mit einer Nematoden-Infektion waren 97% (n=774) mit *T. trichiura*, 58,1% (n=464) mit einem Hakenwurm und 57,8% (n=461) mit *A. lumbricoides* infiziert. 39,3% (n=316) aller Kinder waren mit allen drei Parasiten infiziert.

T. trichiura

Um die Wirksamkeit der Therapieregime gegen *T. trichiura* zu untersuchen, wurden Daten von 450 Kindern mit einer *T. trichiura*-Infektion ausgewertet (Tab. 1). Die Therapie mit Oxantel-Pamoat/Albendazol führte im Vergleich zu einer Mebendazol-Thera-



Abb. 1. Mit *Trichuris trichiura* infizierte Intestinalschleimhaut des Menschen [Trenton Ruebush, Centers for Disease Control and Prevention]

Tab. 1. Studienergebnisse

	Oxantel-Pamoat plus Albendazol	Oxantel-Pamoat	Albendazol	Mebendazol
T. trichiura				
Heilungsrate [%] (95%-KI)	31,2 (22,5–40,0)	26,3 (18,1–34,5)	2,6 (0,0–5,6)	11,8 (5,7–17,9)
Eierreduktion [%] (95%-KI)	96,0 (93,5–97,6)	93,2 (90,0–95,7)	45,0 (32,0–56,4)	75,0 (64,2–82,0)
Moderat oder schwer infizierte Kinder, die nach Behandlung keine oder nur eine leichte Infektion zeigten [%] (95%-KI)	84,9 (74,9–94,9)	77,6 (66,5–88,6)	46,8 (32,0–61,1)	58,5 (44,8–72,2)
Hakenwürmer				
Heilungsrate [%] (95%-KI)	51,4 (41,8–60,9)	10,6 (4,9–16,4)	59,8 (50,6–69,0)	17,4 (10,2–24,7)
Ascaris lumbricoides				
Heilungsrate [%] (95%-KI)	94,4 (88,9–99,9)	10,1 (3,3–16,9)	92,0 (85,7–98,3)	91,2 (84,3–98,1)

pie zu einer signifikant höheren Heilungsrate (31,2% vs. 11,8%; $p=0,001$) und zu einer stärkeren Eierreduktion (96,0% vs. 75,0%). Die alleinige Gabe von Oxantel-Pamoat bedingte ebenfalls eine signifikant höhere Heilungsrate als eine Mebendazol-Standardtherapie (26,3%; $p=0,01$) und eine höhere Eierreduktionsrate (93,2%). Eine Albendazol-Monotherapie führte hingegen zu einer signifikant niedrigeren Heilungsrate (2,6%, $p=0,02$) und zu einer deutlich schwächeren Eierreduktion (45%). 84,9% aller Kinder, die sich vor Beginn der Therapie mit einer moderaten (1000 bis 9999 Eier pro Gramm Stuhl) oder hohen (mindestens 10 000 Eier pro Gramm Stuhl) Infektionsintensität vorgestellt hatten, waren nach der Kombinationstherapie mit Oxantel-Pamoat und Albendazol nicht mehr mit *T. trichiura* infiziert oder zeigten eine niedrige (1 bis 999 Eier pro Gramm Stuhl) Infektionsintensität; nach alleiniger Gabe von Oxantel-Pamoat war dies bei 77,6% aller Kinder der Fall. Bei Kindern, die eine Mebendazol- oder Albendazol-Monotherapie erhalten hatten, waren hingegen nach der Behandlung nur 58,5% (Mebendazol) bzw. 46,8% (Albendazol) der Patienten nicht mehr mit dem Parasiten infiziert oder lediglich von einer niedrigen Infektionsintensität betroffen.

Hakenwürmer

Um die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapieregime gegen Hakenwürmer zu untersuchen, wurden Daten von 443 Kindern mit einer Hakenwurm-Infektion ausgewertet. Eine Albendazol-Monotherapie führte zu den höchsten Heilungsraten (59,8%) und war allen anderen Therapien signifikant überlegen (59,8% vs. 51,4% bei Gabe von Oxantel-Pamoat/Albendazol, $p=0,21$; 59,8% vs. 17,4% bei Gabe von Mebendazol, $p<0,001$; 59,8% vs. 10,6% bei Gabe von Oxantel-Pamoat, $p<0,001$).

Ascaris lumbricoides

Bei der Untersuchung der Wirksamkeit der Therapieregime gegen *Ascaris lumbricoides* – auswertbar waren die Daten von 293 Kindern – führte die alleinige Gabe von Albendazol und Mebendazol sowie die Kombinationstherapie mit Oxantel-Pamoat und Albendazol zu hohen Heilungsraten (Albendazol: 92,0%, Oxantel-Pamoat/Albendazol: 94,4%, Mebendazol: 91,2%), die alleinige Anwendung von Oxantel-Pamoat führt hingegen nur bei jedem zehnten Patienten zur Heilung.

Sicherheit

Alle Therapieregime wurden gut vertragen.

Bei 30,9% aller Kinder trat mindestens ein (leichtes) unerwünschtes Ereignis

auf. Schwere unerwünschte Wirkungen traten nicht auf, mäßige unerwünschte Ereignisse (Grad 2) wurden nur bei einem Kind beobachtet. Als häufigste unerwünschte Ereignisse wurden Bauchschmerzen/-krämpfe (15,1%) und Kopfschmerzen (12,4%) registriert. Diese Erscheinungen traten jedoch bereits vor der Therapie am häufigsten auf.

Fazit

Zum ersten Mal wurde in einer großen randomisierten Doppelblindstudie gezeigt, dass Oxantel-Pamoat in Kombination mit Albendazol und nach alleiniger Gabe bei der Behandlung der *Trichuris-trichiura*-Infektion einer Standardbehandlung mit Albendazol oder Mebendazol überlegen ist. Obwohl die Infektionsintensitäten unter einer Oxantel-Pamoat enthaltenden Therapie deutlich gesenkt werden konnten, sind die maximal zu erreichenden 30%igen Heilungsraten jedoch nach wie vor als unbefriedigend zu bewerten. Da die Wirkstoffkombination verglichen mit der Albendazol-Monotherapie zwar eine signifikant schlechtere, aber dennoch zufriedenstellende Wirkung gegen Hakenwürmer zeigte, kann die Kombinationstherapie vor allem in Regionen, in denen *T. trichiura* und Hakenwürmer häufig gemeinsam auftreten, von Nutzen sein. Die alleinige Gabe von Oxantel-Pamoat ist indes nur dann Erfolg versprechend, wenn ausschließlich eine *Trichuris-trichiura*-Infektion vorliegt. Bei Infektionen mit Hakenwürmern oder Spulwürmern führt die alleinige Anwendung von Oxantel-Pamoat in der Regel nicht zur Heilung.

Quelle

Speich B, et al. Oxantel pamoate-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med* 2014;370:610–20.

Dr. Ingo Stock, Bonn

Therapiehinweise

HIV-Therapie bei Erwachsenen

Überlegenheit von Dolutegravir gegenüber Darunavir

In einer offenen Phase-IIIb-Studie (FLAMINGO) war die einmal tägliche Anwendung einer Dolutegravir-enthaltenden antiretroviralen Kombinationstherapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit einer einmal täglichen Therapie mit Ritonavir-geboostertem Darunavir bei HIV-1-positiven antiretroviral-naiven Erwachsenen nach einer Behandlungszeit von 48 Wochen überlegen. In beiden Studienarmen wurde eine gute Verträglichkeit dokumentiert. Resistenzen gegen die in der Studie verwendeten Antiinfektiva waren nicht nachzuweisen.

Integrase-Inhibitoren sind eine neue Gruppe antiretroviraler Arzneistoffe mit hoher antiviraler Aktivität, guter Verträglichkeit und Sicherheit.

Nach Zulassung von Raltegravir (Isentress®) für die Behandlung antiretroviral-naiver und antiretroviral-vorthersapierter Patienten mit einer humanen Immundefizienz-Virus-Typ-1(HIV-1)-Infektion sind mit Elvitegravir und Dolutegravir inzwischen zwei weitere Integrase-Inhibitoren auf dem Markt. Elvitegravir steht als fixe Viererkombination (Stribild®) mit dem Booster Cobicistat und den nukleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) Tenofovir und Emtricitabin für die Therapie antiretroviral-naiver HIV-1-Patienten zur Verfügung. Dolutegravir (Tivicay®) ist für die antiretrovirale Kombinations-therapie von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral-naiven Erwachsenen und Kindern ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Die Substanz kann aufgrund ihrer langen Eliminationshalbwertszeit einmal täglich ohne Boosterung eingenommen werden und zeigt im Gegensatz zu Raltegravir und Elvitegravir eine hohe genetische Barriere zur Resistenzbildung. Letzteres gilt auch für Protease-Inhibitoren, die wegen dieser Eigenschaft und ihrer hohen antiviralen Aktivität eine weitere wichtige Behandlungsoption für HIV-1-Infizierte darstellen. Die meisten Protease-Inhibitoren, darunter auch Daru-

navir (Prezista®), bedürfen allerdings einer Boosterung durch Ritonavir

Studienziel und -design

FLAMINGO ist eine fortlaufende, multinationale, randomisierte, offene Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir im Rahmen eines optimierten antiretroviral-therapeutischen Konzepts (optimized antiretroviral-background regimen, OBR-Therapie) im Vergleich zu einer entsprechenden Darunavir-enthaltenden OBR-Therapie bei antiretroviral-naiven Patienten mit einer HIV-1-Infektion untersucht wird.

Für die OBR-Therapie werden zwei NRTI-Kombinationen – koformuliertes Tenofovir und Emtricitabin (Truvada®) bzw. koformuliertes Abacavir und Lamivudin (Kivexa®) – eingesetzt. Eingeschlossen sind Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren und mit einer HIV-1-RNA-Konzentration von mindestens 1000 Kopien pro Milliliter. Die Patienten erhielten randomisiert:

- einmal täglich 50 mg Dolutegravir plus OBR-Therapie (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
 - einmal täglich 800 mg Darunavir plus 100 mg Ritonavir plus OBR-Therapie.
- Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen nach 48 Wochen eine vollständige Suppres-

sion der Plasmavirämie (weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien pro Milliliter) nachzuweisen war (12%iges Nichtunterlegenheitsintervall). Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zur virologischen Suppression, die CD4-Zellzahl (Veränderung seit Therapiebeginn), die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie (Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse), Änderungen der Laborparameter sowie die Ausbildung genotypischer oder phänotypischer Resistenzen definiert.

Studienergebnisse

Nach 48-wöchiger Therapie wiesen 217 (90%) von 242 Patienten im Dolutegravir-Arm (nach 8 Wochen: 87%) und 200 (83%) von 242 Patienten im Darunavir-Arm (nach 8 Wochen: 31%) eine vollständige Virussuppression auf, wodurch eine gute Wirksamkeit der Behandlungsregime in beiden Studienarmen und die Nichtunterlegenheit der Dolutegravir-enthaltenden Therapie nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wurde die Überlegenheit der Dolutegravir-enthaltenden Behandlung festgestellt ($p=0,025$).

Die CD4-Zellzahl stieg zwischen Therapiebeginn und 48. Behandlungswoche in beiden Gruppen um durchschnittlich 210 Zellen pro Mikroliter.

Von einer virologischen Non-Response waren in beiden Therapiearmen jeweils zwei Patienten betroffen. Eine Resistenzentwicklung gegen Dolutegravir, Darunavir oder die verwendeten NRTI-Inhibitoren wurde nicht beobachtet.

Sicherheit

Die Therapie wurde in beiden Studienarmen relativ gut vertragen.

Als häufigste klinische unerwünschte Ereignisse im Dolutegravir- und Darunavir-Arm wurden Diarrhö (17% vs. 29%), Übelkeit (16% vs. 18%), Kopfschmerzen (15% vs. 10%), Nasopharyngitis (9% vs. 8%) und Infektionen der oberen Atemwege (5% vs. 10%) registriert. In 2 bis 7% aller Fälle wurden in beiden Therapiearmen Schlafstörun-

gen, Husten, Erbrechen, Müdigkeit, Fieber, Schwindel, Hautausschläge, Rückenschmerzen, Pharyngitis, Bronchitis, Sinusitis, Depressionen und Arthralgien beobachtet.

Schwere unerwünschte Ergebnisse traten häufiger im Dolutegravir-Arm auf als im Darunavir-Arm (11% vs. 5%). Die auftretenden Erscheinungen und Krankheitsbilder (z.B. akute Pankreatitis, Appendizitis, Pyelonephritis) waren jedoch Einzelereignisse und wurden jeweils bei weniger als 1% der Patienten registriert.

Wie zu erwarten waren Änderungen im Lipidstoffwechsel unter einer Dolutegravir-enthaltenden Therapie weniger stark ausgeprägt als im Darunavir-Arm.

Diskussion

In der FLAMINGO-Studie erwies sich eine Dolutegravir-enthaltende OBR-Therapie mit zwei der am häufigsten verwendeten NRTI-Kombinationen nach 48 Behandlungswochen bei

HIV-1-Patienten, die bislang noch nicht mit antiretroviralen Antiinfektiva therapiert wurden, einer entsprechenden Therapie mit Ritonavir-geboostertem Darunavir als überlegen. Da in zwei weiteren, kürzlich publizierten Phase-III-Studien die Nichtunterlegenheit von Dolutegravir gegenüber Raltegravir bei HIV-1-positiven antiretroviral-naiven Erwachsenen (SPRING-2) beziehungsweise die Überlegenheit der Kombination Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin gegenüber der Standard-Kombination Efavirenz-Tenofovir-Emtricitabin (SINGLE) gezeigt wurde, wird der Stellenwert Dolutegravir-enthaltender Therapien für die Behandlung der HIV-1-Infektion weiter steigen. Therapeutisch besonders bedeutsam ist, dass weder in der vorliegenden Untersuchung noch in der SPRING-2- oder SINGLE-Studie Resistenzmutationen unter einer Dolutegravir-enthaltenden Therapie festgestellt wurden. Dass Dolutegravir im Gegensatz zu Darunavir und den

meisten anderen Protease-Inhibitoren ohne Boosterung eingesetzt werden kann, macht seine Anwendung besonders attraktiv.

Quellen

- Clotet B, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2).
- Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735–43.
- Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70257-3).
- Walmsley SL, and the SINGLE investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807–18.

Dr. Ingo Stock,
Bonn

HIV-Therapie bei antiretroviral-naiven Erwachsenen

400 mg-Tagesdosis Efavirenz ähnlich wirksam wie Standarddosis

In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie (ENCORE1) war eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit Tenofovir, Emtricitabin und täglich 400 mg Efavirenz bei HIV-1-positiven antiretroviral-naiven Erwachsenen einer entsprechenden Standard-Kombinationstherapie mit 600 mg Efavirenz nach einer Behandlungszeit von 48 Wochen nicht unterlegen. In beiden Studienarmen wurde eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dokumentiert. Bei Anwendung der reduzierten Efavirenz-Dosis waren mit der Einnahme von Efavirenz assoziierte unerwünschte Wirkungen weniger häufig.

Eine Kombinationstherapie mit dem nicht-nukleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) Efavirenz und den nukleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTI) Tenofovir und Emtricitabin gilt bei antiretroviral-naiven HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab dem dritten Lebensjahr als eine Therapie der ersten Wahl. Bei Anwendung dieser Standardtherapie nehmen die Patienten täglich eine Tablette ein, die alle drei Wirkstoffe und eine Efavirenz-Dosis von 600 mg enthält (Atripla®).

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie wurde inzwischen in zahlreichen Studien bestätigt. Obgleich sie als relativ gut verträglich gilt, sind Nebenwirkungen wie Hautausschläge oder das zentrale Nervensystem betreffende Wirkungen wie Kopfschmerzen, Angstzustände und Schlafstörungen relativ häufig. In den Zulassungsstudien zu Efavirenz, aber auch in einigen neueren Untersuchungen wurde gezeigt, dass Efavirenz in einer Dosis von 400 mg ebenfalls wirksam ist. Durch eine niedrigere Dosis könnten

dosisabhängige toxische Effekte des Wirkstoffs vermindert und dadurch der individuelle Nutzen der Kombinationstherapie verbessert werden.

Studienziel und -design

ENCORE1 ist eine fortlaufende, multinationale, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin enthaltenden Kombinationstherapie bei Anwendung einer reduzierten Efavirenz-Dosis im Vergleich zur Efavirenz-Standarddosis untersucht wird. Eingeschlossen sind antiretroviral-naive Patienten mit einer HIV-1-Infektion im Alter von mindestens 16 Jahren, die eine HIV-1-RNA-Konzentration von mindestens 1000 Kopien pro Milliliter und eine CD4-T-Zellzahl von 50 bis 500 Zellen pro Milliliter aufweisen. Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen zu Therapiebeginn waren ausgeschlossen (Ausnahme: pulmonale Tuberkulose). Die Patienten erhielten randomisiert:

- einmal täglich 400 mg Efavirenz plus 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat und 200 mg Emtricitabin (als fixe Kombination)

- einmal täglich 600 mg Efavirenz plus 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat und 200 mg Emtricitabin (als fixe Kombination)

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen nach 48-wöchiger Behandlung eine weitgehende Suppression der Plasmavirämie (weniger als 200 HIV-1-RNA-Kopien pro Milliliter) nachzuweisen war.

Studienergebnisse

Nach 48-wöchiger Therapie wiesen 302 (94,1%) von 321 Patienten im niedriger dosierten Efavirenz-Arm und 285 (92,2%) von 309 Patienten, die eine Efavirenz-Standarddosis erhalten hatten, eine weitgehende Virussuppression auf. Somit wurde eine gute Wirksamkeit der Therapie in beiden Studienarmen und die Nichtunterlegenheit der Therapie im niedriger dosierten Efavirenz-Arm nachgewiesen.

Die CD4-Zellzahlen der Patienten im 400-mg-Studienarm waren nach 48 Behandlungswochen signifikant höher als die der Patienten im 600-mg-Studienarm (im Mittel 25 Zellen pro Mikroliter).

In beiden Studienarmen waren mehr als 95% aller unerwünschten Ereignisse den Schweregraden 1 oder 2 zuzuordnen. In beiden Studienarmen berichtete ein ähnlicher Anteil der Patienten über unerwünschte Ereignisse (Efavirenz 400 mg: 89,1%, Efavirenz 600 mg: 88,4%). Mit der Einnahme von Efavirenz assoziierte unerwünschte Ereignisse traten im 600-mg-Studienarm signifikant häufiger auf als im 400-mg-Arm (146 [47%] vs. 118 [37%]; $p=0,01$). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Häufigkeiten der entsprechenden Einzelereignisse waren jedoch nicht festzustellen. Im 400-mg-Studienarm brachen 6 (2%), im 600-mg-Studienarm 18 (6%) Patienten

die Therapie wegen einem Efavirenz-assoziierten Ereignis ab.

Fazit

Die tägliche Anwendung von 400 mg Efavirenz sollte als neue Standarddosis im Rahmen einer Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin enthaltenden antiretroviralen Kombinationstherapie bei antiretroviral-naiven HIV-1-positiven Erwachsenen empfohlen werden. Eine solche Dosisreduzierung wäre ein wichtiger Schritt, um die hohen Behandlungskosten der HIV-Therapie zu senken.

Quelle

ENCORE1 Study Group, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;383:1474–82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62187-X.

Dr. Ingo Stock, Bonn

Die OPTIMA-Studie

Zielgerichtete Therapie bei früher rheumatoider Arthritis

Bei Patienten mit früher aktiver rheumatoider Arthritis kann mit einer Kombination aus Adalimumab und Methotrexat (MTX) häufiger eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden als unter einer MTX-Monotherapie. Das günstige klinische Outcome bleibt auch dann erhalten, wenn das Biologikum abgesetzt wird – so die wichtigsten Ergebnisse der OPTIMA-Studie.

Mit Biologika wie Adalimumab (Humira®) ist eine gute Kontrolle der rheumatoiden Arthritis (RA) möglich. Unklar war der langfristige Nutzen einer Therapie mit Methotrexat (MTX) allein beziehungsweise einer kombinierten Behandlung um eine geringe Krankheitsaktivität zu erreichen oder zu

erhalten. Die Studie OPTIMA (Optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab) hat in einem Treat-to-Target-Design verschiedene Anpassungsstrategien der Medikation bei Patienten mit früher aktiver RA untersucht.

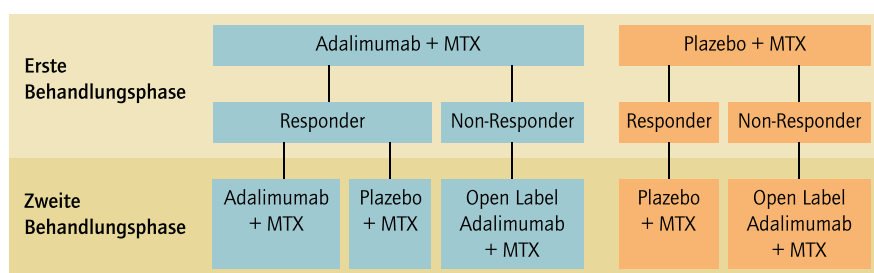


Abb. 1. Studiendesign OPTIMA; MTX: Methotrexat [mod. nach Smolen et al.]; Responder definiert als Disease Activity Score (DAS28) < 3,2 nach 22 und 26 Wochen

Zweiphasiges Studiendesign

Die multizentrische, doppelblinde Studie, die über einen Zeitraum von insgesamt 78 Wochen angelegt war, lässt sich in zwei Behandlungsperioden einteilen (Abb. 1). In der ersten Behandlungsphase (26 Wochen) wurden 1032 erwachsene MTX-naïve Patienten mit aktiver RA und einer mittleren Erkrankungsdauer von weniger als fünf Monaten in zwei Behandlungsgruppen 1:1 randomisiert. Sie erhielten entweder

- eine Kombinationstherapie aus Adalimumab 40 mg jede zweite Woche plus MTX (n=515), beginnend mit 7,5 mg/Woche mit einer Steigerung der Dosis um 2,5 mg bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg pro Woche zur Woche 8 oder
- Placebo plus MTX (n=517) über 26 Wochen.

Ziel war ein DAS28 (Disease activity score) unter 3,2 (keine oder nur eine geringe Krankheitsaktivität) nach 22 und 26 Wochen.

In der zweiten Behandlungsperiode erhielten Patienten aus dem Adalimumab/MTX-Arm, die das Behandlungsziel erreicht hatten, randomisiert entweder über 52 Wochen weiter die Kombinationstherapie (n=105) oder nur noch MTX (n=102).

Patienten, die unter der initialen MTX-Monotherapie einen DAS28 unter 3,2 nach 22 und 26 Wochen erreicht hatten, wurden mit der gleichen Therapie weiterbehandelt.

Patienten, die unter ihrer Therapie nach 22 und 26 Wochen das Zielkriterium nicht erreicht hatten, wurden ab diesem Zeitpunkt offen mit Adalimumab plus MTX behandelt.

Primärer Endpunkt der zweiten Behandlungsperiode war ein kombiniertes Ansprechen aus DAS28 unter 3,2 und keiner radiologisch sichtbaren Progression (Veränderung des modifizierten Total Sharp Score [mTSS] <0,5) bei Patienten, die weiterhin die Kombinationsbehandlung erhielten, gegenüber den Patienten unter durchgängiger MTX-Monotherapie.

Kombitherapie besser als Monotherapie

Die Auswertung nach der ersten Behandlungsperiode zeigte den Vorteil der Kombination aus Adalimumab plus MTX gegenüber einer MTX-Monotherapie. Dabei erreichten unter der Kombination nahezu doppelt so viele Patienten einen DAS28 unter 3,2, nämlich 44% (207/466) gegenüber 24% unter MTX allein (112/460).

Nach Abschluss der zweiten Therapieperiode zeigte sich ebenfalls ein si-

gnifikanter Vorteil für die kontinuierliche Adalimumab-plus-MTX-Therapie gegenüber einer initialen MTX-Monotherapie. Den primären Endpunkt erreichten 70% der Patienten (73 von 105) gegenüber 54% der Patienten (61 von 112; $p=0,02$), die von Beginn an nur mit MTX behandelt worden waren. Allerdings: Patienten, die in der ersten Behandlungsperiode unter einer Kombinationstherapie den primären Endpunkt erreicht hatten, und im weiteren Verlauf nur mit MTX behandelt wurden, behielten das unter der Kombination erreichte gute Ansprechen meist bei. Das Absetzen des Biologikums war lediglich mit einem leichten und klinisch nicht signifikanten Anstieg in der Krankheitsaktivität assoziiert. Unerwünschte Ereignisse wurden von 706 der 926 Patienten berichtet, von denen 82 als schwerwiegend eingestuft wurden. Dabei wurde kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen den einzelnen Gruppen gefunden.

Fazit: Absetzen von Adalimumab nach initialem Ansprechen möglich

Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis lässt sich sowohl mit MTX allein als auch mit einer Kombination aus MTX plus Adalimumab langfristig eine stabile

niedrige Krankheitsaktivität erreichen. Die Chancen auf einen solchen Therapieerfolg sind unter einer Kombinationstherapie aber deutlich höher. Adalimumab zeigt dabei eine langfristige Wirksamkeit. Werden Patienten, die auf die Kombination ansprechen, nach 26 Wochen mit einer MTX-Monotherapie weiterbehandelt, ist das Outcome nach weiteren 52 Wochen ähnlich gut wie wenn weiter kombiniert therapiert würde. Ein Absetzen des Biologikums nach Erreichen eines guten klinischen Status, wie es die EULAR (European league against rheumatism) empfiehlt, scheint durchaus möglich.

Quelle

Smolen SJ, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 2014;383:321–32.

Dr. Beate Fessler,
München

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Systemische Pilzinfektionen

Posaconazol in neuen Darreichungsformen

Das Triazol-Antimykotikum ist seit Mai auch als Tablette erhältlich und wird im weiteren Verlauf des Jahres als intravenöse Lösung zur Verfügung stehen. Über diese galenischen Weiterentwicklungen wurde auf einer Pressekonferenz von MSD Sharp & Dohme Anfang April 2014 in München informiert.

Das Triazol-Antimykotikum Posaconazol (Noxafil®) ist seit 2005 als orale Suspension verfügbar. Es hat sich zur Prophylaxe und Therapie systemischer Pilzinfektionen bewährt. Die Resorption von Posaconazol aus der Suspension ist allerdings von der *Nahrungsaufnahme* abhängig. So wird die Bioverfügbarkeit bei Einnahme mit einer *fetthaltigen*

Mahlzeit stark erhöht. Weil die Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen oder Übelkeit häufig nicht richtig essen können, wurden nun zwei neue Darreichungsformen entwickelt, und zwar eine Tablette, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme gegeben werden kann, sowie eine intravenös applizierbare Lösung, die bei Intensiv-

patienten oft erst eine Therapie mit dem Antimykotikum erlaubt.

Magensaftresistente Tabletten

Mit Hilfe der Hot-Melt-Extrusion-Technik (HME) wurde eine magensaftresistente Tablette hergestellt, aus der Posaconazol verzögert abgegeben wird. Durch den HME-Prozess entsteht ein Komplex aus Posaconazol und dem Polymerstabilisator Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (Hydromelloseacetatsuccinat). Wie pharmakokinetische Studien an gesunden Freiwilligen zeigten, wird Posaconazol aus der Tablette bei nüchterner Einnahme und bei Einnahme zusammen mit Nahrung vergleichbar gut freige-

setzt und es werden vergleichbar hohe Plasmakonzentrationen erreicht.

Zur Pharmakokinetik und Sicherheit der neuen Darreichungsform wurde zudem eine multizentrische, offene Studie mit 210 Hochrisikopatienten durchgeführt, bei denen eine Neutropenie unter Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom aufgetreten war oder die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. Sie erhielten eine Initialdosis von zweimal täglich 300 mg Posaconazol, dann von Tag 2 bis 28 einmal täglich 300 mg (3 Tabletten à 100 mg) [1].

Die pharmakokinetischen Messungen zeigten, dass bei Gabe der Tabletten rasch hohe Wirkspiegel erreicht und 28 Tage aufrechterhalten wurden (Abb. 1). Serielle Messungen bei 50 Patienten ergaben, dass 45 (90%) der Patienten den als Zielkorridor definierten Plasmaspiegelsbereich von 500 bis 2500 ng/ml erreichten, 5 Patienten (10%) lagen in einem Bereich zwischen 2500 und 3750 ng/ml. Kein Patient hatte eine Plasmakonzentration unter 500 ng/ml. Damit erübrigen sich künftig Diskussionen, ob bei Posaconazol ein therapeutisches Drug-Monitoring erforderlich ist.

Keine Resorptionshemmung durch PPI und Antazida

Die Suspension sollte nicht zusammen mit H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmern (PPI) gegeben werden, weil durch die Verminderung der Magensäureproduktion die Resorp-

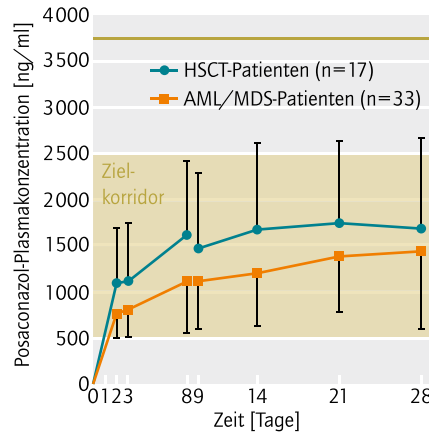


Abb. 1. Posaconazol-Plasmakonzentrationen bei Patienten nach Stammzelltransplantation (HSCT) oder mit AML/MDS bei Behandlung mit Posaconazol-Tabletten (600 mg an Tag 1, dann 300 mg/Tag) über 28 Tage [1].

tion von Posaconazol weiter verschlechtert wird. Diese pharmakokinetische Interaktion tritt nun bei Gabe der magensaftresistenten Tabletten nicht mehr auf. So ergab eine Untersuchung mit 20 Freiwilligen, dass Posaconazol aus Tabletten bei Gabe einer Einzeldosis von 400 mg gleich gut ohne oder mit gleichzeitiger Applikation von Antazida, H₂-Blockern (Ranitidin) oder PPI (Esomeprazol) resorbiert wurde [2].

Intravenöse Zubereitung

In der zweiten Hälfte des Jahres wird voraussichtlich ein Posaconazol-haltiges Infusionslösungskonzentrat zur Verfügung stehen. Zur Solubilisierung des sehr lipophilen Triazol-Antimykotikums wird *Cyclodextrin* in gleichen Konzentrationen wie bei anderen Triazol-Formu-

lierungen verwendet. Weil sich Cyclo-dextrine bei eingeschränkter Nierenfunktion anreichern können und ihre toxikologischen Eigenschaften unklar sind, wird eine Anwendung der Infusionslösung bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 50 ml/min nicht empfohlen.

Die nach Zugabe von 150 ml Glucose 5% bzw. NaCl 0,9% applikationsfertige Lösung ist mit einem pH von 3,2 bis 3,7 bzw. 3,1 bis 3,6 allerdings recht sauer, so dass sie über einen zentralen Venenkatheter infundiert werden muss. Die Dosierung ist gleich wie bei Anwendung der Tabletten, an Tag 1 werden zweimal 300 mg als Initialdosis verabreicht, gefolgt von einmal täglich 300 mg als Erhaltungsdosis.

In Kürze werden damit drei Darreichungsformen von Posaconazol zur Verfügung stehen, die die Therapiemöglichkeiten mit dem Antimykotikum erweitern und die auch eine sequenzielle Therapie ermöglichen.

Quelle

Prof. Dr. Oliver Cornely, Köln, Dr. Hans-Peter Lipp, Tübingen, Pressekonferenz „Neue Optionen in der antimykotischen Prophylaxe und Therapie“, München, 4. April 2014, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme, Haar.

Literatur

1. Cornely OA, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of posaconazole tablet in patients at risk for invasive fungal infection. 23. ECCMID 2013; LB29662.
2. Kraft WK, et al. Effect of concomitant medications affecting gastric pH and motility on posaconazole tablet pharmacokinetics. 52nd ICAAC 2012, San Francisco: Poster A-1935.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Anti-PCSK9-Antikörper

Neues Therapieprinzip für LDL-Senkung

Wirksame Behandlungsoptionen zur Senkung des LDL-Cholesterols bei kardiovaskulären Risikopatienten werden dringender denn je benötigt.

Ein neues Therapieprinzip ist die Hemmung des Proteins PCSK9 durch Antikörper wie Alirocumab. Damit werden LDL-Reduktionen bis etwa 75 % des Ausgangswerts erreicht. Die Daten wurde im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) auf einem Symposium von Sanofi-Aventis vorgestellt.

Maximal die Hälfte bis zwei Drittel der Hochrisikopatienten in den Industrie- und Schwellenländern erreichen ihr Therapieziel bei der LDL-Senkung, ob es nun als absolu-

ter Wert oder als prozentuale Verringerung definiert ist. Die Wirkung der CSE(Cholesterolsyntheseenzym)-Hemmer ist bei vielen Patienten ausgeprägt, etwa bei familiärer Hypercholesterol-

ämie, hohem Lipoprotein(a) oder limitierender Unverträglichkeit.

Deshalb werden weitere Agenzien für eine wirksame kombinierte Therapie zur Lipidsenkung dringend benötigt. Eine derzeit intensiv erforschte neue Wirkstoffgruppe sind die Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, kurz: Antikörper gegen PCSK9.

PCSK9 ausbremsen – LDL-Rezeptor erhalten

Das Protein PCSK9 ist direkt mit dem LDL-Rezeptor auf dem Hepatozyten verbunden. Nach Internalisierung des Rezeptors bewirkt es, dass er gemeinsam mit dem Cholesterol im Lysosom

abgebaut wird. So wird die Rezeptorzahl auf der Zelle verringert, das zirkulierende LDL-Cholesterol steigt an. Ist kein PCSK9 am Rezeptor verfügbar oder wird es therapeutisch inhibiert, so werden die LDL-Rezeptoren in der Zelle vom Cholesterol getrennt und „unversehrt“ zurück an die Membran transportiert. Sie müssen dann nicht ständig neu gebildet werden, das erhöht die Rezeptordichte und senkt somit den LDL-Spiegel im Plasma. PCSK9 bindet aber auch direkt an das Plasma-LDL; es wird auf diese Weise bei hohen LDL-Spiegeln „beschäftigt“ und an der Rezeptorbindung gehindert. Das ganze komplexe Wechselspiel dient offenbar dem Feintuning des LDL-Stoffwechsels. CSE-Hemmer und Fibrate steigern übrigens die Plasmakonzentration von PCSK9 – das kann den allmählichen Wirkverlust dieser Arzneimittel bei einigen Patienten erklären.

Neuer Wirkstoff – aus dem Labor bald in die Klinik?

Ein in der klinischen Prüfung bereits weit fortgeschrittener humaner monoklonaler Antikörper gegen PCSK9 ist Alirocumab (SAR236553/REGN727) von Sanofi und Regeneron. Es wird derzeit im ODYSSEY-Programm in 14 klinischen Phase-III-Studien untersucht. Sie betreffen unzureichend behandelte Patienten mit primärer bzw. familiärer Hypercholesterolemie oder erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sowie Patienten mit CSE-Hemmer-Unverträglichkeit. Evaluiert werden sowohl die Monotherapie als auch Kombinationen mit anderen Lipidsenkern. Insgesamt ist der Einschluss von mehr als 23 500 Teilnehmern in das Phase-III-Programm geplant. 18 000 Patienten sollen allein schon an einer Studie zum kardiovaskulären Outcome teilnehmen.

Alirocumab in klinischen Studien überzeugend

Bereits abgeschlossen sind etliche Phase-II-Studien zu Alirocumab. So nahmen an einer Dosisfindungsstudie 183 Patienten teil, die trotz Atorvastatin-Behandlung (10, 20 oder 40 mg/Tag) nicht ihren LDL-Zielwert <100 mg/dl erreichten. Sie wurden in sechs Studienarmen auf die subkutane Zusatztherapie mit 50, 100 oder

150 mg Alirocumab alle zwei Wochen, 200 oder 300 mg Alirocumab alle vier Wochen oder Placebo randomisiert. Der Wirkstoff wurde gut vertragen. Der Effekt war über alle untersuchten Dosierungen eine signifikante, anhaltende LDL-Cholesterolsenkung von im Mittel 40 bis 72%, mit einer offenbar gleichmäßigeren Wirkung bei zweiwöchentlicher Gabe [1].

In einer weiteren verblindeten Phase-II-Studie wurden bei insgesamt 92 Patienten, die mit 10 mg Atorvastatin nicht unter 100 mg/dl kamen, drei Strategien der Therapieeskalation verglichen: die Zugabe von 150 mg Alirocumab alle zwei Wochen, die Dosissteigerung von Atorvastatin auf 80 mg und die Kombination beider Maßnahmen. In den beiden Studienarmen mit Alirocumab wurde der LDL-Spiegel um 66,2% bzw. 73,2% verringert. Die Steigerung von Atorvastatin auf die achtfache Dosis in Monotherapie brachte lediglich eine LDL-Senkung um 17,3% [2]. Eine Dosisfindungsstudie bei 77 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolemie, die mit CSE-Hemmer ± Ezetimib unzureichend therapiert waren, zeigte ähnliche Ergebnisse. Eine besonders gleichmäßige Senkung des LDL-Spiegels war hier mit zweiwöchentlicher Applikation von 150 mg Alirocumab zu erreichen. Neben dem LDL-Cholesterol reduzierte Alirocumab auch die übrigen Lipidparameter (außer HDL-Cholesterol). Die Therapie wurde wiederum sehr gut vertragen; Muskelbeschwerden kamen in jeder Gruppe – einschließlich der

Kontrollgruppe – bei zwei von 15 oder 16 Patienten vor [3].

Auch in einer Phase-III-Studie zur Monotherapie von Alirocumab vs. Ezetimib schnitt der PCSK9-Hemmer gut ab: Alirocumab senkte in 24 Wochen bei Patienten mit primärer Hypercholesterolemie und moderatem kardiovaskulärem Risiko den LDL-Spiegel signifikant stärker (um 54,1% vs. 17,2%) und wurde allgemein gut vertragen [4].

Quelle

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg/Saar, Prof. Dr. med. Rainer Schulz, Gießen, Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer, Marburg: Symposium „Monoklonale Antikörper zur Behandlung der Hypercholesterinämie: Ein faszinierender Ansatz“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, 25. April 2014.

Literatur

1. McKenney JM, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344–53.
2. Roth EM, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891–900.
3. Stein EA, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29–36.
4. Roth EM, et al. A 24-week study of alirocumab as monotherapy versus ezetimibe: the first phase 3 data of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor. *ACC* 2014, Poster # 1183/125.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Serelaxin reduziert Dyspnoe und verringert Mortalität nach sechs Monaten

Die Therapie und Prognose der akuten Herzinsuffizienz haben sich in den vergangenen Jahren nicht entscheidend gebessert. Die Mortalität betroffener Patienten ist weiterhin hoch. Eine neue Therapieoption könnte Serelaxin sein. Die rekombinante Form des humanen Hormons Relaxin-2 konnte nicht nur das Kernsymptom Dyspnoe, sondern auch das langfristige Überleben verbessern. Das zeigte die RELAX-AHF-Studie, deren Ergebnisse bei einer Pressekonferenz der Novartis Pharma GmbH im April in Mannheim präsentiert wurden.

Akute Herzinsuffizienz (Acute heart failure, AHF) ist die häufigste Ursache für eine Hospitalisierung bei Menschen

über 65 Jahre. Etwa 50% der Patienten, die wegen AHF stationär behandelt werden, werden innerhalb von sechs

Zulassungsstatus Serelaxin

Am 22.05.2014 bestätigte das CHMP (Committee for medicinal products for human use), nachdem Novartis eine erneute Evaluation beantragt hatte, sein negatives Votum.

Zwar sieht auch das CHMP einen Nutzen nach fünf Tagen, bezweifelt jedoch die klinische Relevanz. Auch die methodische Qualität der Studien wird infrage gestellt. Weitere Studien seien notwendig, um die Wirksamkeit von Serelaxin bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz nachzuweisen.

Monaten wieder ins Krankenhaus eingewiesen. Dabei ist jede erneute Hospitalisierung wegen AHF-Dekompensation mit einer Verschlechterung der kardialen Prognose verbunden und die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Episode zu überleben, sinkt. Die Prognose bei AHF hat sich in den vergangenen 10 bis 20 Jahren nicht entscheidend verbessert. Die Einjahresmortalität liegt in Europa bei 25 bis 30% und über 50% bei Patienten, die einen kardiogenen Schock entwickeln [1].

Auslösender Faktor der AHF ist häufig ein inadäquater Blutdruckanstieg, den das insuffiziente Herz nicht mehr kompensieren kann [2]. Gleichzeitig ist die Hypertonie ein prognostischer Marker: Bei Patienten, deren systolischer Blutdruck bei der Einweisung hoch ist, ist die Krankenhaus-Mortalität signifikant geringer als bei Patienten mit niedrigen Werten [3].

Biomarker hilfreich für die Diagnose

Führendes Symptom des AHF ist Dyspnoe, wie Daten des Registers ADHERE (Acute decompensated heart failure national registry) zeigen [4]. Die Diagnose erfolgt über körperliche und bildgebende Untersuchungen. In der Akutsituation ist die Differenzierung gegenüber pulmonaler Dyspnoe jedoch nicht immer einfach.

Über verschiedene Biomarker kann die Diagnose gesichert werden. So steigen bei Patienten mit AHF die kardialen Marker BNP (B-type natriuretic peptide) und das N-terminale Fragment NT-pro BNP signifikant an.

Ein weiterer Marker ist das hochsensitive Troponin, das aus dem geschädig-

ten Myokard freigesetzt wird. Ein an Tag 2 um 20% erhöhter Wert verdoppelt das Mortalitätsrisiko in den ersten sechs Monaten [5].

Erhöhte Cystatin-C-Werte zeigen eine Verschlechterung der Nierenfunktion an, die bei etwa einem Viertel der stationär aufgenommenen AHF-Patienten auftritt und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Auch erhöhte Werte der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) weisen als Zeichen einer Leberschädigung bei AHF auf eine schlechte Prognose hin.

Ein wichtiger Prognosemarker ist auch „Dyspnoe-Relief“: Patienten, bei denen sich die Luftnot im Verlauf bessert, sind kürzer im Krankenhaus und sterben seltener [6].

RELAX-AHF:

Dyspnoe signifikant gebessert

Als neuer Arzneistoff, der die Biomarker günstig beeinflussen, die Dyspnoe deutlich verringern und das langfristige Überleben verbessern kann, ist Serelaxin (RLX030) – die rekombinante Form des humanen Hormons Relaxin-2 – in der klinischen Erprobung (Kasten).

Studiendesign

In der internationalen, randomisierten Doppelblindstudie RELAX-AHF (Relaxin in acute heart failure) [7, 8] wurde die Effektivität und Sicherheit von RLX030 versus Placebo bei 1161 Patienten verglichen. Einschlusskriterien waren Hospitalisierung wegen AHF, Dyspnoe, Stauungszeichen, normaler oder erhöhter Blutdruck sowie Nierenfunktionsstörung. Das Arzneimittel wurde innerhalb von 16 Stunden nach

Klinikaufnahme als intravenöse Infusion (30 µg/kg/Tag) zusätzlich zur AHF-Standardtherapie verabreicht.

Studienergebnisse

Dyspnoe, gemessen mit einer visuellen Analog-Skala (VAS, 0 bis 100 mm), wurde unter der Therapie bis Tag 5 signifikant gebessert (Abb. 1) und, gemessen anhand der Likert-Skala, numerisch reduziert. Damit wurde einer der beiden primären Endpunkte erreicht. Zudem reduzierte RLX030 die Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Krankenhaus.

Die sekundären Endpunkte Überleben außerhalb der Klinik bis Tag 60, kardiovaskulärer Tod oder Rehospitalisierung aufgrund von Herz- oder Niereninsuffizienz wurden nicht erreicht. Die Gesamtmortalität und die kardiovaskulär bedingten Todesfälle nach sechs Monaten – als vordefinierte Sicherheitsendpunkte – konnten jedoch um 37% reduziert werden: von 11,3% auf 7,3% ($p=0,02$) und von 9,6% auf 6,1% ($p=0,028$). Die mittlere Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus beziehungsweise auf der Intensivstation verringerten sich um 0,9 Tage ($p=0,039$) beziehungsweise um 0,4 Tage ($p=0,029$).

Besonders profitierten Patienten, die älter waren, im vergangenen Jahr nicht wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Betablocker erhielten und Patienten mit stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <50 ml/min/1,73 m²). Daten zur Sicherheit zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gegenüber Placebo.

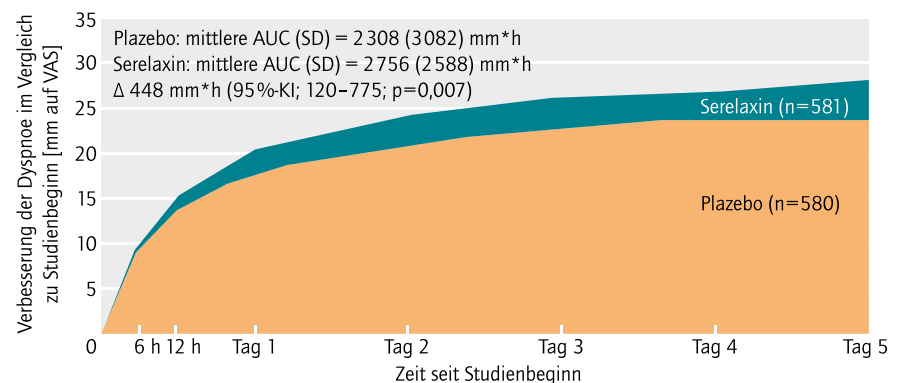


Abb. 1. Verbesserung der Dyspnoe bis Tag 5, gemessen mit einer visuellen Analog-Skala (VAS, 0 bis 100 mm); die Beurteilung erfolgte mit der Fläche unter der Kurve (AUC).

KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung [7]

Ausblick

Seit September 2013 rekrutiert die RELAX-AHF-2-Studie. Geplant sind 6000 Patienten, an denen die wichtigsten Ergebnisse aus RELAX-AHF repliziert werden sollen. Dabei wird die kardiovaskuläre Mortalität als primärer Endpunkt bewertet.

Quelle

Prof. Dr. med. Stephan Felix, Greifswald, Prof. Dr. med. Roland E. Schmieder, Erlangen; Pressekonferenz „Neue Therapieoptionen für die Behandlung der AHF aus Sicht der Kardiologen und Nephrologen“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, 25. April 2014.

Literatur

1. Harjola VP, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Failure* 2010;12:239–48.
2. Mebazaa A, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J* 2010;31:832–41.
3. Gheorghiade M. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *et al. JAMA* 2006;296:2217–26.
4. Adams KF, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–16.

5. Metra M, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:196–206.
6. Metra M. Dyspnoea in patients with acute heart failure: an analysis of its clinical course, determinants, and relationship to 60-day outcomes in the PROTECT pilot study. *et al. Eur J Heart Failure* 2010;12:499–507.
7. Teerlink JR, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:29–39.
8. Ponikowski P, et al. Design of the RELAXin in acute heart failure study. *Am Heart J* 2012;163:149–55.

Michael Koczonek,
Bremen

Multiple Sklerose

Therapieentscheidungen auf welcher Basis?

Bei der individuellen Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose (MS) gehen zahlreiche Faktoren ein, die letztlich zur Entscheidungsfindung beitragen, welches Arzneimittel initial verwendet werden soll. Auf dem 10. Interaktiven MS-Symposium, veranstaltet von Merck-Serono in Berlin, zeigte sich, welche Daten für MS-Behandler von besonderer Relevanz sind. Dabei spielt die evidenzbasierte Medizin eine Rolle, aber keineswegs die wichtigste.

Das Auditorium setzte sich im Wesentlichen aus Neurologen zusammen, die sich mit MS befassen. Bei der Umfrage „Auf welcher Basis treffen Sie die Therapieentscheidungen zur Behandlung von MS-Patienten?“ standen an oberster Stelle die „Leitlinien“ (DGN/KKNMS), gefolgt von „persönlichen Erfahrungen“ und dem „Patientenwunsch“. „Empfehlungen der Evidenzbasierten Medizin“ lagen an fünfter Stelle; wichtiger war den MS-Ärzten noch die „Lebenssituation des Patienten“.

Metaanalyse vergleicht MS-Therapeutika

In diesem Zusammenhang wurde eine neuere Cochrane-Metaanalyse [1] vorgestellt, die gängige MS-Therapeutika auf ihre Effektstärke und Sicherheit in Studien durchleuchtete und miteinander verglich. Berücksichtigt wurden 44 randomisierte, kontrollierte Studien, die bis zum Jahr 2012 veröffentlicht worden waren; sie hatten eine mediane Laufzeit von 24 Monaten. Einbezogen waren alle Verlaufsformen der MS.

Auf dem Prüfstand standen dabei die Arzneistoffe Interferon beta-1a s.c. (Rebif®), Interferon beta-1a i.m. (Avonex®), Interferon beta-1b (z.B. Betaferon®), Glatirameracetat (Copaxone®), Natalizumab (Tysabri®), Mitoxantron (z.B. Novantron®), Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenöse Immunglobuline und Glucocorticoide. Die einbezogenen Studien wurden

nach Evidenzgraden klassifiziert (hoch bis sehr niedrig) und gingen mit entsprechender Wichtung in die Gesamtberechnung für die Bewertung des Wirkstoffs ein.

Die Ergebnisse

Signifikant wirksam (jeweils aktive Substanz versus Placebo) sind Natalizumab, das allerdings nur für die Eskalationstherapie zugelassen ist, gefolgt von Interferon beta-1a (IFN-β 1a) s.c. Beide wurden als effektiv und belegt mit hoher Evidenz bewertet. Dies bezieht sich sowohl auf die Schubaktivität (Abb. 1) bei der RRMS (relapsing remitting MS) als auch auf die Behinderungsprogression (Abb. 2) bei der RRMS und der sekundär progredienten MS, jeweils über 24 Monate gemessen. Eine Differenzierung bei IFN-β 1a s.c. hinsichtlich der beiden

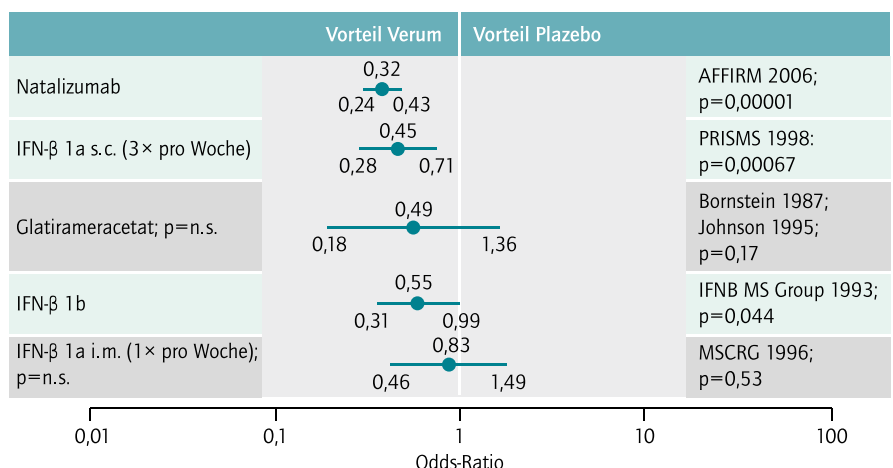


Abb. 1. Reduktion der Schubaktivität bei RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis) innerhalb von 24 Monaten vs. Placebo; Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall) [1]; IFN: Interferon; n.s.: nicht signifikant

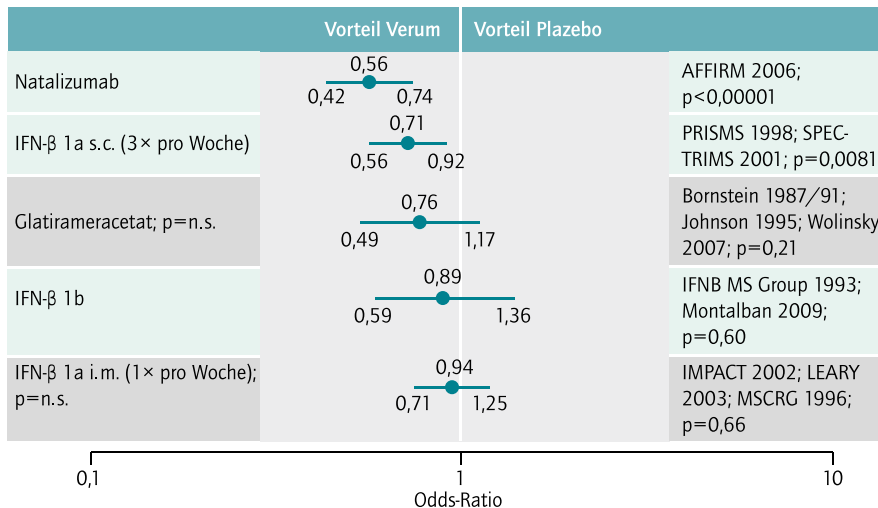


Abb. 2. Verzögerung der Behinderungsprogression bei RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis) und sekundär progredienter MS binnen 24 Monaten vs. Placebo; Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall) [1]; IFN: Interferon; n.s.: nicht signifikant

gängigen Dosierungen wurde dabei nicht abgebildet.

Die Wahrscheinlichkeit, unter IFN-β 1a s.c. innerhalb von zwei Jahren einen Schub zu erleben, betrug 45% verglichen mit Placebo. Bei Glatirameracetat errechnet sich eine Wahrscheinlichkeit von 49%, unter IFN-β 1b von 55% und unter IFN-β 1a i.m. von 83%. Im direkten Vergleich bezifferte sich das Risiko einer Schubaktivität innerhalb von 24 Monaten für IFN-β 1a s.c. auf 19% im Vergleich zu IFN-β 1a i.m.

Das bedeutet, nur rund jeder fünfte Patient unter IFN-β 1a s.c. hatte versus IFN-β 1a i.m. einen Schub. Eingang in diese Berechnungen fanden lediglich ITT(Intention to treat)-Daten.

Diskussion

Aber auch Cochrane-Reviews, so die Referenten, sollten nicht übergewichtet werden. Dabei handelt es sich um eine sehr statistische Interpretation von Wirkungen. Viele Patienten, mit denen der Neurologe in der Praxis zu

tun hat, werden in die berücksichtigten Studien gar nicht aufgenommen. Ebenso sind die Studien nur sehr bedingt direkt miteinander zu vergleichen, da jede ihr eigenes Design mit eigenen Kriterien hat. Ferner ist auch die historische Dimension nicht außer Acht zu lassen – gerade bei der MS. Studien vor 15 Jahren sahen sich einer gänzlich anderen klinischen Situation gegenüber als Studien aus der jüngeren Vergangenheit. Und schließlich können Statistiken nur Aussagen über Populationen treffen, nicht aber über Individuen. Daher ist ein solcher Cochrane-Review sicherlich als ein Baustein unter anderen in der Entscheidungsfindung anzusehen, wie dies ebenfalls in der Umfrage unter dem Auditorium zum Ausdruck kam.

Quelle

Prof. Dr. med. Peter Rieckmann, Bamberg, Dr. rer. pol. Thomas Mittendorf, Hannover; „10. Interaktives MS-Symposium“, veranstaltet von Merck Serono. Berlin 14.–15. März 2014.

Literatur

1. Filippini G, et al., Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. The Cochrane Library (2013) Issue 6.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Vereinbarkeit von Effektivität und Lebensqualität

Ein rasches Ansprechen, ein möglichst langes progressionsfreies Überleben und idealerweise auch die Verlängerung des Gesamtüberlebens sind die medizinischen Ziele einer Tumorbehandlung. Doch dabei müssen auch die individuelle Lebensqualität und die Wünsche des Patienten im Fokus bleiben. Dies wurde auf einem von Merck Serono unterstützten Symposium im Rahmen des Deutschen Krebssymposiums 2014 thematisiert, in dessen Mittelpunkt Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren standen.

Kopf-Hals-Tumoren, an denen häufiger Männer als Frauen (51% vs. 39%) erkranken, sind weltweit auf dem Vormarsch.

Das große Problem ist die hohe Sterblichkeit (5-Jahres-Überleben 42%), die vor allem darin begründet ist, dass die Erkrankung relativ spät erkannt wird (Kasten).

Erstmalig Überlebensvorteil gezeigt

Kopf-Hals-Tumoren sind durch Operation, Bestrahlung und Arzneimittel behandelbar, wobei häufig mehrere Optionen kombiniert werden (Operation mit anschließender Bestrahlung, Radiochemotherapie, Antikörper plus Radiotherapie). Der monoklonale Anti-

Aufklärung tut not – Die „MAKE SENSE“-Kampagne

Vom 22. bis 26. September 2014 findet die zweite europaweite Aufklärungswoche zu Kopf-Hals-Tumoren statt. Hauptziel ist es, das Bewusstsein für diese Tumorart zu schärfen und damit letztendlich die Prognose für Betroffene zu verbessern. Weitere Informationen: <http://makesensecampaign.eu/de/>

körper Cetuximab (Erbix®) gegen den EGFR (Epidermal growth factor receptor) ist seit 2006 in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms von Kopf und Hals (Squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCN) und seit 2008 auch zur Erstlinientherapie der rezidivierenden und/oder metastasierenden Erkrankung in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zugelassen [1].

Bereits in der Zulassungsstudie EXTREME (Erbix® in the 1st line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer) war ein Überlebensvorteil erreicht worden. In der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie, die 442 Patienten mit zuvor nicht behandeltem rezidierten und/oder metastasierten SCCHN einschloss, führte die Zugabe von Cetuximab zur Platin-basierten Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,7 Monate (10,1 vs. 7,4 Monate), was einer Reduktion des Sterberisikos um 20% entsprach (Hazard-Ratio [HR] 0,80; $p=0,04$) [2].

Deutlicher war der Überlebensvorteil in der 2010 veröffentlichten sogenannten Bonner-Studie [4]. Sie untersuchte an 424 Patienten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cetuximab in Kombination mit einer Radiotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie. Über das Erreichen des primären Endpunkts hinaus (Verlängerung der lokoregionären Tumorkontrolle) zeigte sich darin nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten ein verlängertes Gesamtüberleben (49,0 vs. 29,3 Monate), was mit einer signifikanten Senkung des Sterberisikos um 27% einherging (HR 0,73; $p=0,018$) [3].

Vereinbarkeit von Effektivität und Lebensqualität

Zulassungsstudien und Untersuchungen, die auf diesen Kollektiven basieren, bilden jedoch nur einen Teil der Patientenpopulation ab. Um Patienten unter realen Bedingungen beurteilen und darauf basierend Therapieentscheidungen treffen zu können, sind auch Studien nach der Markteinführung wichtig. Für Patienten mit rezidiertem/metastasiertem SCCHN startete beispielsweise im letzten Jahr eine prospektive, nichtinterventionelle Studie, die aktuell an 64 Zentren durchgeführt wird. Diese Studie (SOCCER – Untersuchung zur Symptomkontrolle bei Patienten mit rezidiertem und/oder metastasiertem SCCHN unter Erstlinientherapie mit Erbitux®) ist die erste und einzige nichtinterventionelle Studie in dieser Indikation, die das Ziel hat, den therapeutischen Erfolg der Erstlinienbehandlung mit einer vom Patienten erfassten Symptomliniierung zu verknüpfen.

Problem: Kollisionsdermatose

Neben Komorbiditäten, die bei Therapieentscheidungen eine Rolle spielen, ist auch die Art und Schwere der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen von Bedeutung. Bei Cetuximab ist das akneiforme Exanthem eine bekannte Nebenwirkung. Wird der Antikörper mit einer Radiotherapie kombiniert, kann sich zusätzlich eine radiogene Dermatitis entwickeln. Das gleichzeitige Auftreten beider Nebenwirkungen wird als Kollisionsdermatose bezeichnet.

Um dieser vorzubeugen, eignet sich ein konsequenter Sonnenschutz (LSF > 25) und die Verwendung parfümfreier feuchtigkeitsspendender Cremes und Lotionen zur Hautpflege. Tritt eine radiogene Dermatitis auf, wird eine zweimal tägliche Lokaltherapie mit Dexpanthenol-Creme (Gesicht) bzw. -Lotion (Körper) empfohlen.

Beim akneiformen Exanthem erfolgt die Therapie nach einem Stufenschema, das zunächst eine lokale Wundversorgung mit Eosin und gegebenenfalls Hydrokolloid-Verbindungen (z. B.

Varihesive®) beinhaltet. Falls notwendig, werden Serokrusten durch Ölbäder oder lokal mithilfe von Olivenöl gelöst. Außerdem wird eine orale Antibiose (z. B. Minocyclin 2-mal 50 mg/Tag) ab Beginn der Cetuximab-Therapie empfohlen.

Quelle

Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, Berlin, Prof. Dr. med. Andreas Dietz, Leipzig, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus, Heidelberg; Symposium „Kopf-Hals-Tumore im Fokus innovativer Therapiestrategien“, veranstaltet von Merck Serono im Rahmen des 31. Deutschen Krebssymposiums, Berlin, 20. Februar 2014.

Literatur

1. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung, Stand Dezember 2013.
2. Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
3. Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmöln

Fortgeschrittene chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Frühe Therapie mit Adalimumab erhöht Remissionsrate

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) kann Adalimumab in vielen Fällen eine Remission herbeiführen. Neue Erkenntnisse, die während der von Abbvie veranstalteten Satellitensymposien beim diesjährigen Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) vorgestellt wurden, belegen, dass Patienten von einer frühzeitigen Therapie mit Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Blockern profitieren können, wenn die entsprechenden klinischen Befunde vorliegen und bei der Bestimmung der relevanten Biomarker erhöhte Werte gemessen werden.

Remission als Therapieziel

Ziel der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist es, mit Medikamenten rasch eine (steroidfreie) Remission herbeizuführen. Pannaccione et al. schlagen unterschiedliche Definitionen für eine Remission in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium vor [1]. So ist die *biologische Remission* bei Morbus Crohn in frühem und spätem Stadium gleich definiert mit

Mukosaheilung, Fehlen von Ulzera bei der Koloskopie und Messwerten für C-reaktives Protein (CRP) < 5 mg/l und für fäkales Calprotectin < 250 µg/g. Als *klinische Remission* (Symptomkontrolle) gelten im frühen Erkrankungsstadium Symptombefreiheit, ein bis zwei geformte Stühle/Tag ohne Schmerzen und Krämpfe und im späten Erkrankungsstadium eine Verbesserung der Entzündungssymptome.

Wird der Morbus Crohn im frühen Erkrankungsstadium diagnostiziert, kann die Therapie dem Patienten ein normales Leben ermöglichen, Symptome können beseitigt und das Fortschreiten der Entzündung aufgehalten werden. Es treten selten Komplikationen und Einschränkungen für den Patienten auf. In späten Erkrankungsstadien ist eine Stabilisierung nicht-entzündlicher Prozesse möglich. Die Progression struktureller Schäden und von Einschränkungen für den Patienten kann aufgehalten und seine Lebensqualität verbessert werden [1].

Biomarker hilfreich

Symptome, endoskopische Befunde und Krankheitsverlauf korrelieren oft schlecht. Hier können Biomarker wie der CRP-Wert und fäkales Calprotectin hilfreich sein. Der CRP-Wert ist ein zuverlässiger Marker der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn. Bei Colitis ulcerosa ist er hingegen weniger gut verwertbar, weil bis zu 75 % der Patienten mit aktiver Erkrankung einen normalen CRP-Wert aufweisen. Der absolute CRP-Wert ist jedoch oft weniger aussagekräftig. Wesentlich informativer ist es, den Verlauf des CRP-Werts zu beobachten. Ein erhöhter CRP-Wert lässt darauf schließen, dass eine Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor erfolgreich sein wird. Die frühe CRP-Normalisierung verspricht ein anhaltendes Ansprechen bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Bleibt der CRP-Wert trotz Therapie hoch, muss die Behandlung optimiert werden.

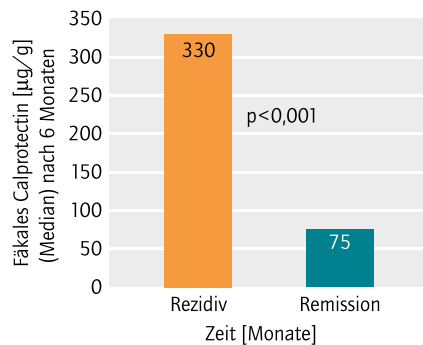


Abb. 1. POCER-Studie: Endoskopisches Rezidiv eines Morbus Crohn und Konzentration des fäkalen Calprotectins [nach 2]

Mit fäkalem Calprotectin (FC) kann zuverlässig ein endoskopisch nachgewiesener Rückfall vorhergesehen werden (Abb. 1). So konnte in der POCER-Studie (Post-operative Crohn's endoscopic recurrence) gezeigt werden, dass bei einem FC-Wert über 100 µg/g ein endoskopisches Rezidiv sehr wahrscheinlich war ($r = 0,42$; $p < 0,001$), während bei einem FC-Wert unter 100 µg/g eine Koloskopie bei 41 % der Patienten vermieden werden konnte [2].

REACT: Step up versus Step down bei Morbus Crohn

In der REACT-Studie (Randomized evaluation of an algorithm for Crohn's treatment) wurde unter Praxisbedingungen bei Patienten mit Morbus Crohn ein konventioneller Therapieansatz mit sequenziellem Einsatz von Glucocorticoiden, Antimetaboliten und TNF-alpha-Blockern (Conventional management, CM) mit einer frühen Immunsuppression in Kombination mit einem TNF-alpha-Blocker wie Adali-

mumab (Humira®) verglichen (Early combined immunosuppression, ECI), welche nach einem therapeutischen Algorithmus eingesetzt wurde. Randomisiert nach Praxis wurden in 40 Praxen in Kanada und Belgien 898 Patienten konventionell und 1084 Patienten mit ECI behandelt und über 24 Monate beobachtet [3]. Der primäre Endpunkt, die symptomatische Remission, erhoben mit dem Harvey-Bradshaw-Index ≤ 4 ohne Glucocorticoide, unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Hospitalisierungen, Operationen oder Komplikationen traten in der ECI-Gruppe jedoch signifikant seltener auf als in der CM-Gruppe (27,4 % vs 34,7 %; HR 0,73; $p < 0,001$) [3]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren bei Hochrisiko-Patienten möglichst früh erfolgen sollte.

Quellen

- Satellitensymposien „Individualised Care in IBD management“ und „Exploring the early phase of Crohn's Disease“, veranstaltet von AbbVie im Rahmen des 9. Kongress der ECCO, Kopenhagen, 20. und 21. Februar 2014.
1. Panaccione R, et al. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1645–53.
 2. Kamm M, et al. Optimising post-operative Crohn's disease management: Best drug therapy alone versus endoscopic monitoring, disease evolution, and faecal calprotectin monitoring. The POCER study. 9. Kongress der ECCO, Kopenhagen 2014:OP023.
 3. Khanna R, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease: A community-based cluster randomized trial. 9. Kongress der ECCO, Kopenhagen 2014:OP004.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Neues vom ASCO-Kongress 2014

Therapie der Hypertonie im Kindesalter

Interferon-freie Therapie der Hepatitis C

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Simeprevir** (Olysio, Janssen-Cilag) bei chronischer Hepatitis C (siehe Notizen Nr. 5/2014)
- **Umeclidiniumbromid** allein (Incruse, GSK), sowie kombiniert mit Vilanterol (Laventair, Anoro, GSK): bei symptomatischer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (siehe Notizen Nr. 4/2014)

Zulassungsempfehlung für Brinzolamid/Brimonidin (Simbrinza, Alcon): Die Augentropfen mit der Wirkstoffkombination Brinzolamid/Brimonidin sollen zur Therapie eines erhöhten intraokularen Drucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Augenhypertonie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Zulassungsempfehlung für Obinutuzumab (Gazyvaro, Roche): Der Anti-CD20-Antikörper soll in Kombination mit Chlorambucil zur Erstlinientherapie von älteren Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie eingesetzt werden. Obinutuzumab hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Zulassungsempfehlung für PEG-Interferon beta-1a (Plegridy, Biogen-Idec): Die pegylierte Form von Interferon beta-1a soll zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose eingesetzt werden. Die Pegylierung des Interferons bewirkt eine längere Verweildauer der Substanz im Organismus.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Zulassungsempfehlung für Simoctocog alfa (Nuwiq, Octapharma): Der rekombinante Faktor VIII soll zur Prophylaxe und Therapie bei Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel) eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Bedingte Zulassungsempfehlung für Ataluren (Translarna, PTC Therapeutics): Nach einem negativen Votum im Januar 2014 für das Orphan-Drug zur Behandlung der Duchenne-Dystrophie wurde nun eine bedingte Zulassungsempfehlung erteilt. Die oral applizier-

bare Substanz soll bei Gendefekten, die auf so genannten Nonsense-Mutationen beruhen, ein korrektes Weiterlesen des Gens ermöglichen.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Zulassungserweiterung für Eribulin (Halaven, Eisai) empfohlen: Das bei Mammakarzinom angewendete Zytostatikum soll zukünftig auch bei Frauen eingesetzt werden können, deren Erkrankung nach mindestens einem Chemotherapie-Regime progredient war, wobei die Frauen im fortgeschrittenen oder adjuvanten Setting eine Taxanhaltige und eine Anthracyclin-haltige Therapie erhalten haben sollen. Bislang wurde Eribulin eingesetzt bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn die Erkrankung nach mindestens zwei Chemotherapien für die fortgeschrittene Erkrankung progredient war.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Zulassungserweiterung für Ofatumumab (Arzerra, GSK) empfohlen. Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch bei unbehandelten Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin eingesetzt werden, wenn eine Fludarabin-basierte Therapie nicht möglich ist. Bisher wurde es nur bei Patienten eingesetzt, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab waren.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Zulassungserweiterung für Voriconazol (Vfend, Pfizer) empfohlen. Es soll nun auch für die Prophylaxe von invasiven Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten nach allogener Stammzelltransplantation eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Keine Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche) empfohlen: Der bei verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzte Angiogenesehemmer war potenziell zur Behandlung eines neu diagnostizierten Glioblastoms in Kombination mit einer Radiotherapie und Temozolomid vorgesehen. Das CHMP kam aber zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit in den bisher durchgeführten Studien nicht überzeugend war, weil keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wurde und die

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).

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als klinisch nicht relevant eingestuft wurde.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Antrag auf Zulassungserweiterung für Strontiumranelat (Protelos, Osseor, Servier) zurückgezogen: Das bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose war potenziell auch zur Behandlung der Arthrose vorgesehen, nachdem das CHMP aber Bedenken insbesondere zur Langzeitwirksamkeit angemeldet hatte, wurde der Zulassungsantrag vorerst zurückgezogen.

Mitteilung der EMA vom 23.5.2014

Überprüfung von Hydroxyzin (z. B. Atarax, UCB) wegen kardialer Nebenwirkungen: Der Histamin-1-Rezeptorantagonist ist für die symptomatische Behandlung von Juckreiz bei Urtikaria und Neurodermitis sowie bei Angst- und Spannungszuständen, Ein- und Durchschlafstörungen und zur Ruhigstellung vor chirurgischen Eingriffen im Handel. Die ungarische Arznei-

mittelbehörde hat eine Überprüfung wegen unerwünschter Effekte am Herzen wie Arrhythmien angestoßen.

Mitteilung der EMA vom 8.5.2014

Überprüfung von **Ivabradin** (z.B. Procoralan, Servier) wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen: Der I_r-Kanalhemmer wird zur Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz eingesetzt. In der SIGNIFY-Studie wurde in der Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina unter Ivabradin im Vergleich zu Placebo ein leicht, aber signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod oder nichttödliche Herzattacken beobachtet. Das PRAC empfiehlt, das Nutzen-Risiko-Profil von Ivabradin weiter zu untersuchen.

Mitteilung der EMA vom 8.5.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Dalbavancin** (Dalvance, Durata): Das Antibiotikum soll für die Behandlung von Erwachsenen mit bakteriellen Haut- und Weichgewebeerkrankungen eingesetzt werden, einschließlich Infektionen mit MRSA oder Streptococcus pyogenes. Dalbavancin erhielt als erstes Arzneimittel von der FDA beschleunigt die Zulassung als sogenanntes Qualified Infectious Disease Product (QIDP), weil es zur Behandlung schwerer oder lebensbedrohlicher Infektionen eingesetzt werden kann. Die Einstufung als QIDP ermöglicht eine verlängerte exklusive Vermarktung.

Mitteilung der FDA vom 23.5.2014

Zulassung für **Vedolizumab** (Entyvio, Takeda): Der monoklonale Antikörper wurde bei erwachsenen Patienten mit

Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn zugelassen, die auf eine Standardtherapie einschließlich mit Glucocorticoiden, TNF-alpha-Blocker oder Immunmodulatoren nicht adäquat angesprochen haben. Vedolizumab ist ein Integrinrezeptor-Antagonist.

Mitteilung der FDA vom 20.5.2014

Zulassung für **Vorapaxar** (Zontivity, MSD Sharp & Dohme): Der orale Thrombozytenfunktionshemmer wurde als zusätzliche Therapie bei Patienten mit Herzinfarkt oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit in der Sekundärprophylaxe zugelassen. Die Substanz ist ein Antagonist am Protease-aktivierten Rezeptor-1 (PAR-1), der normalerweise die Fibrin-Bildung veranlasst und Thrombozyten aktiviert.

Mitteilung der FDA vom 8.5.2014

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 32 vom 1. 10. 2013

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart