

## Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Hüft- und Knie-OP

## Direkter Faktor-Xa-Inhibitor erhält die europäische Zulassung

Die Europäische Kommission hat Apixaban (Eliquis®) in 27 Ländern der Europäischen Union (EU) für die Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zugelassen. Dies stellt die erste Zulassung für Apixaban dar, einen neuen oralen, direkten Faktor-Xa-Inhibitor.

„Große orthopädische Operationen wie der totale Hüft- oder Kniegelenkersatz setzen Patienten einem hohen Risiko für venöse Thromboembolien und Lungenembolien aus. Das absolute Risiko einer tiefen Venenthrombose beträgt bei diesen Patienten 40–60%, wenn sie keine präventive Behandlung erhalten“, erläutert Prof. Dr. Michael Rud Lassen, Kopenhagen, Studienleiter der orthopädischen Phase-III-Studien. „Die Zulassung von Apixaban eröffnet orthopädischen Chirurgen eine neue Option in der VTE-Prophylaxe, die

wirksamer ist als die aktuelle Standardtherapie, 40 mg Enoxaparin einmal täglich, bei vergleichbarer Blutungsrate.“

Die Zulassung von Apixaban basiert auf den ADVANCE-2- und ADVANCE-3-Studien, die Teil des klinischen EXPANSE-Studienprogramms sind. In diesen Studien zeigte die zweimal tägliche Gabe von Apixaban eine statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber der einmal täglichen Gabe von 40 mg Enoxaparin bei der VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. Die Blutungsrate war vergleichbar. In diesen Studien wurden mehr als 8000 Patienten randomisiert und die Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in ADVANCE-2 und ADVANCE-3, die jeweils Patienten nach Knie- bzw. Hüftgelenkersatzoperationen untersuchten,

definiert als die Kombination aus asymptomatischen und symptomatischen tiefen Venenthrombosen (TVT), nicht-tödlichen Lungenembolien (LE) und Tod jeglicher Ursache im Behandlungszeitraum. Der Sicherheitsendpunkt war in den Studien definiert als die Kombination aus schweren und klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen. Apixaban ist ein orales Antikoagulanz, dessen erste Einnahme in einem Zeitfenster von 12–24 Stunden nach der Operation erfolgen soll. Der Arzt kann den Patienten so vor Beginn der Thromboseprophylaxe postoperativ beobachten, stabilisieren und mögliche Risiken durch Nachblutungen besser abschätzen. Apixaban wird in der Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich verabreicht und erfordert kein routinemäßiges Thrombozyten- oder Lebermonitoring sowie in der Regel keine Dosisanpassung. Die Behandlungsdauer sollte nach einer Hüftgelenkersatzoperation 32–38 Tage und nach einer Kniegelenkersatzoperation 10–14 Tage betragen.

Pressemitteilung Bristol-Myers Squibb und Pfizer

## Kardiale Ischämien

## Cut im pathologischen Prozess

Anfallsartige Engegefühle in der Brust, die mit einem Brennen oder isoliert als Atemnot auftreten und in andere Körperregionen wie Hals, Unterkiefer, Oberbauch und Rücken ausstrahlen können, sind typische Symptome wiederkehrender stabiler Angina pectoris (AP), die allerdings über längere Zeit auch „klinisch stumm“ oder auch mit untypischen Symptomen einhergehen kann.

Eine der wesentlichen Ursachen der AP

liegt, wie Dr. med. Dirk Westermann, Berlin, erläuterte, in einer Mangel durchblutung des Herzmuskels (myokardiale Ischämie), die zu einem Missverhältnis zwischen akutem Sauerstoffbedarf und der Sauerstoffmenge, die durch die (bereits verengten) Herzkranzgefäße bereitgestellt wird, führt.

Trotz einer Vielzahl von verfügbaren Medikamenten ist die pharmakologische Beeinflussbarkeit der AP oft unzureichend, sodass auch unter der üblichen medikamentösen Therapie mit Betablockern, Kalziumantagonisten oder Nitraten krankheitstypische Symptome auftreten.

Aus der Forschung der vergangenen Jahre ist bekannt, dass bei der Pathophysiologie der myokardialen Ischämie der späte Natriumeinstrom ( $I_{Na-late}$ ) über die sarcolemmalen Natriumkanäle der Herzmuskelzelle von Bedeutung ist, denn es kommt unter ischämischen Bedingungen zu einer Erhöhung der intrazellulären

Natriumkonzentration, die neben metabolischen Prozessen durch eine Zunahme des späten Natriumeinstroms verursacht wird. Dies wiederum führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration, die eine kontraktile Dysfunktion zur Folge hat.

Hier setzt die Therapie mit Ranolazin (Ranexa®) – einem potenten, selektiven Inhibitor des  $I_{Na-late}$  – an. Ranolazin hemmt den pathologischen späten Natriumeinstrom und verbessert damit die diastolische Funktion und die Mikrozirkulation. Dabei wirkt die Substanz hämodynamisch neutral.

In einer Reihe evidenzbasierter randomisierter klinischer Studien an insgesamt mehr als 8000 Patienten hat sich erwiesen, dass Ranolazin über eine verbesserte myokardiale Sauerstoffversorgung eine sehr gute antianginöse Wirkung besitzt. Es ist mit gutem Erfolg in der Lage, die Belastbarkeit der Patienten zu erhöhen und deren Leistungsfähigkeit zu verbessern.

Hilmar Bierl, Rostock

Quelle: Symposium „Kardiale Ischämie in der Praxis – Mehr als KHK?“ am 7. Oktober 2011 in Düsseldorf. Veranstalter: Berlin-Chemie



Bild: CD 62, Medizin&More |

## Neue Therapieoptionen bei Hepatitis C

## Bessere Heilungschancen mit HCV-Proteaseinhibitoren

Mit Einführung von HCV-Proteaseinhibitoren stehen für die Behandlung von Patienten mit Hepatitis C erstmals Substanzen mit einer direkten antiviralen Wirkung zur Verfügung. Die Heilungschancen bei Infektion mit dem am weitesten verbreiteten Genotyp 1 sind dadurch deutlich gestiegen.

Der Genotyp 1 spricht mit SVR-Raten (Sustained Virologic Response) unter 50% relativ schlecht auf die herkömmliche Therapie mit Peg-Interferon alfa (pegIFN) und Ribaverin an. Die beiden HCV-Proteaseinhibitoren Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir weisen eine hohe antivirale Aktivität aber eine niedrige Resistenzbarriere auf, erklärte Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Frankfurt. Dies macht eine Kombination mit der herkömmlichen Therapie erforderlich. Durch eine der Tripletherapie vorgeschalteten „Lead-in-Phase“ mit pegIFN und Ribaverin kann die Viruslast bereits gesenkt und so der Resistenzselektion entgegen gewirkt werden, sagte Sarrazin.

In den Zulassungsstudien für Boceprevir wurde daher auch das Konzept der Lead-in-Phase umgesetzt. In der SPRINT-2-Studie mit 1097 therapienaiven Patienten erhielten die Patienten nach der vierwöchigen Lead-in-Periode mit pegIFN und Ribaverin entweder Placebo plus weiter pegIFN/Ribaverin für 44 Wochen (Gruppe 1), die Triple-Therapie (Boceprevir, pegIFN, Ribaverin) für 44 Wochen (Gruppe 3) oder eine Response gesteuerte Tripletherapie mit auf 24 Wochen verkürzter Therapiedauer bei nicht nachweisbarer HCV-RNA zwischen den Wochen 8 und 24. Insgesamt waren die SVR-Raten in den Boceprevir haltigen Therapiearmen signifikant höher als unter der Zweifach-Therapie (67 und 68% vs. 40%,  $p < 0,001$ ). In der Response gesteuerten Gruppe konnte bei 47% der Patienten die Triple-Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden, ohne dass der Therapieerfolg dadurch beeinträchtigt wurde.

In der ähnlich aufgebauten RESPOND-Studie mit 403 vorbehandelte Patienten wurden ebenfalls signifikant höhere SVR-

Raten im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht (59 und 66% vs. 21%,  $p > 0,001$ ). Auch hier konnte in der Gruppe 2 mit Response gesteuerter Therapie bei 46% eine Therapieverkürzung mit vergleichbaren Heilungsraten (46 und 52%) erreicht werden. Das zugelassene und in der Fachinformation empfohlene Behandlungsschema weicht etwas von den Zulassungsstudien ab, da hier bei therapienaiven Patienten mit HCV-Nachweis in der 8. Woche und bei vorbehandelten Patienten noch eine 12-wöchige Zweifachtherapie an die 32-wöchige Tripletherapie angeschlossen wird.

Mit Ausnahme eines gehäuften Auftretens von Anämien (29 vs. 49%) und vermehrten Geschmacksstörungen entsprechen die Nebenwirkungen der Triple-Therapie mit Boceprevir dem bekannten Nebenwirkungsprofil unter der bisherigen Standardtherapie. Die Anämie geht mit höheren SVR-Raten einher und lässt sich durch Reduktion der Ribaverin-Dosis meist gut in den Griff bekommen, ohne dabei den viralen Erfolg zu gefährden, berichtete Prof. Dr. med. Dr. phil. Michael Kraus, Burghausen. Maria Weiß, Berlin

Quelle: „Victrelis® Launch Symposium“ am 23. und 24.9.2011 in Berlin. Veranstalter: MSD

## Patienten mit Morbus Fabry

## Zwölfmal erhöhtes Schlaganfall-Risiko

Morbus Fabry zählt zu den „seltenen“ Krankheiten, ist als Ursache für Schlaganfälle überhaupt, insbesondere aber Schlaganfälle des jungen Erwachsenenalters aber gar nicht so selten. Zwar sind die Symptome dieser genetisch verursachten und erblichen Stoffwechselkrankheit aus der Gruppe der Sphingo-Lipidosen gravierend, sind jedoch nicht so spezifisch, als dass sie nicht leicht mit Rheuma, Lupus oder Multipler Sklerose verwechselt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die Symptome unterschiedlich früh auftreten und unterschiedlich fortschreiten. Die Odyssee der Patienten, bis die Krankheit identifiziert wird, dauert meistens 10 Jahre. Das ist äußerst bedauerlich. Denn seit 2001 kann der Enzymmangel der Fabry-Patienten mit synthetischem Enzym kausal behandelt werden. Das verbessert nicht nur die Lebensqualität der oft von Schmerzen geplagten

Patienten, sondern es mindert die schon eingetretenen Schäden an Herz, Niere oder Hirn und schenkt ihnen viele Lebensjahre (Männer etwa 20, Frauen 15 Jahre).

Der M. Fabry ist eine von 45 Erkrankungen der Gruppe lysosomaler Speicherkrankheiten, ist aber nach dem M. Gaucher die zweithäufigste dieser Erkrankungen. Wenn nicht schon das frühe Auftreten eines Schlaganfalls als solches verdächtig ist, sollte immer dann eingehender gefahndet werden, wenn etwa schon junge Patienten neuropathische Schmerzen haben und Carbamazepin oder Gabapentin bekommen oder wenn sich die Befreiungen vom Schulsport häufen; wenn normotensive Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie entwickeln, eine sonstige ungeklärte Kardiomyopathie vorliegt oder wenn Patienten eine Mikroalbuminurie oder Proteinurie

zeigen, ohne dass bei ihnen ein Diabetes mellitus oder Bluthochdruck vorliegen. Die Familienanamnese hat in diesem Zusammenhang besonderes Gewicht, da es sich um einen klar erblichen Gendefekt handelt, und an auffallend frühe Herz- oder Hirninfarkte oder frühe Dialysepflichtigkeit von Verwandten werden sich Betroffene erinnern können. Sollte sich der Verdacht erhärten, schafft eine biochemische Analyse zur Bestimmung der alpha-Galaktosidase-A Klarheit. Im Falle von Frauen ist jedoch eine DNA-Analyse unverzichtbar; denn der genetische Defekt ist auf dem X-Chromosom angesiedelt, und eines der beiden X-Chromosome wird bei Frauen inaktiviert. Dadurch ist bei Frauen eine Restaktivität möglich, die bis an den Normbereich reichen kann, sodass die enzymatische Analyse bei ihnen nicht ausreichend sicher wäre.

Martin Steffe, Leipzig

Quelle: Satellitensymposium „Jugendlicher Schlaganfall – sind die Ursachen wirklich selten?“ am 13. Januar 2011 in Leipzig. Veranstalter: Shire Deutschland GmbH

## Kurz nachgefragt:

## Wie entwickelt sich die Behandlung des folliculären Lymphoms?

Im Rahmen des weltgrößten Lymphomkongresses, der 11. International Conference on Malignant Lymphomas (ICML) 2011 in Lugano sprach der Journalist Josef Gulden mit Prof. Dr. med. Gilles Salles vom Centre Hospitalier Lyon-Sud – Hématologie der Klinik Lyon (Frankreich) über die Erhaltungstherapie beim folliculären Lymphom (FL) und über die Daten der von Prof. Salles geleiteten PRIMA-Studie<sup>1</sup>.



Prof. Dr. med.  
Gilles Salles

**?** Während des ICML 2011 wurden neue Daten der PRIMA-Studie zur Abhängigkeit der Therapieergebnisse von der verwendeten Induktionstherapie präsentiert. Hat sich der erste Eindruck bestätigt, dass die Art der Chemotherapie keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Erhaltungstherapie hat?

**Salles:** Die PRIMA-Studie hat deutlich gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab im Anschluss an jede Art von Immunchemotherapie zum Therapieerfolg beiträgt. Die Analyse der Subgruppen ergab, dass Patienten, die R-CHOP oder R-FCM als Erstlinientherapie bekommen hatten, auf die Rituximab-Erhaltungstherapie besser ansprachen als Patienten, die R-CVP erhalten hatten. Obwohl die Wirkung der Erhaltungstherapie nach der Induktionsbehandlung mit R-CVP gut war, erreichte sie nicht dasselbe Niveau wie nach einer R-CHOP-Induktion. Ein Hauptergebnis der PRIMA-Studie ist zweifellos, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab für alle Patienten unabhängig von der Art der Chemotherapie empfohlen werden kann.

**?** Die PRIMA-Daten haben für großes Aufsehen gesorgt und schnell Einzug in die Leitlinien gefunden. Wie wird es bei der Behandlung des folliculären Lymphoms (FL) weitergehen?

**Salles:** Aufgrund der PRIMA-Daten gibt es mehrere Möglichkeiten, die Behandlung von FL-Patienten mit großer Tumorlast zu verbessern. Zum einen könnte man den

Antikörper dahingehend verändern, dass sich die Lebensqualität der behandelten Patienten verbessert. Dafür käme z.B. die subkutane Formulierung von Rituximab infrage oder ein neuer, noch wirkungsvollerer Antikörper wie GA101. Dieser stellt eine vielversprechende Neuentwicklung dar, klinische Studien dazu haben bereits begonnen. Eine andere Möglichkeit wäre, Substanzen wie z.B. Lenalidomid mit Rituximab zu kombinieren, die die Wirkung des Antikörpers noch verstärken können.

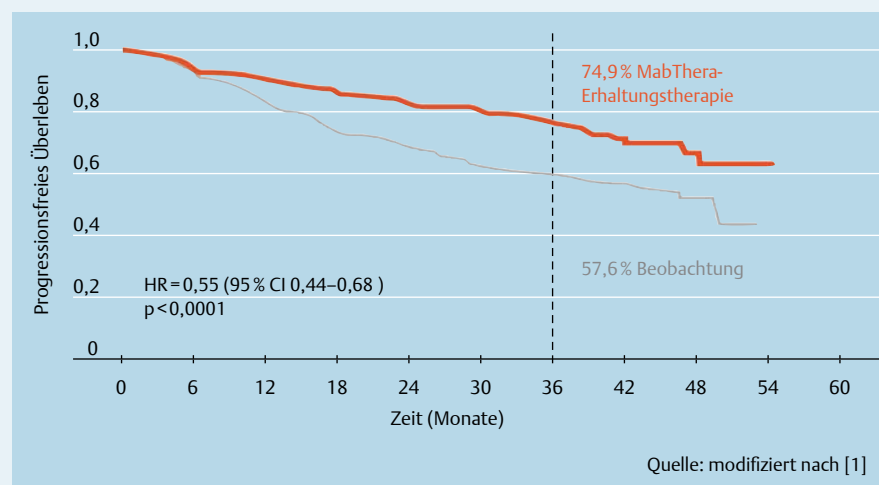
**?** Wie behandeln Sie Patienten, die während bzw. unmittelbar nach der Erhaltungstherapie ein Rezidiv erleiden? Verwenden Sie wieder ein Rituximab-haltiges Regime?

**Salles:** Wenn Patienten während der Rituximab-Erhaltungstherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Erhaltungstherapie ein Rezidiv erleiden, prüfen wir die Charakteristika des Patienten und seine therapeutischen Aussichten sowie den Zeitpunkt des Rezidivs. Bei einem älteren, klinisch weniger fiten Patienten beispielsweise ziehen wir ein Fludarabin- oder Bendamustin-basiertes Regime in Betracht. Abhängig vom jewei-

ligen Patienten kann Rituximab nochmals verwendet werden. Patienten, die mehr als 6 Monate nach dem Ende der Erhaltungstherapie ein Rezidiv erleiden, behandeln wir grundsätzlich erneut mit Rituximab.

**?** Der Titel Ihres Vortrags im Rahmen des ICML-Symposiums von Roche hieß „Long-term disease control...“. Das klingt sehr nach Heilung. Welche Kriterien gelten für Sie in Bezug auf eine Heilung des FL?

**Salles:** Meiner Meinung nach ist eine Krankheit geheilt, wenn sie nie wiederkehrt und die Patienten letztlich auch nicht mehr beobachtet werden müssen. Ich denke, beim FL haben wir dies noch nicht ganz erreicht. Aber es gibt immer mehr vielversprechende Hinweise. Während dieser Tagung haben wir ein Update der FL2000-Studie zur Kombination von Rituximab mit einer Chemotherapie (CHVP) und Interferon bei Patienten mit FL präsentiert. In dieser Studie waren 44% der Patienten nach 8 Jahren rezidivfrei. Ich weiß nicht, ob diese Patienten geheilt sind, aber solche Ergebnisse hat es bisher noch nicht gegeben und der Prozentsatz an Patienten, die unter CHVP und Interferon allein krankheitsfrei blieben ist wohl nur halb so groß. Vielleicht ist ein kleiner Prozentsatz dieser Patienten geheilt. Wir hoffen natürlich, dass mit der zusätzlichen Erhaltungstherapie diese Zahlen noch steigen werden.



3-Jahres-Update der PRIMA-Studie.

<sup>1</sup> Salles G et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377: 42–51

## Zur antifungalen Prophylaxe bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT)

Über die Gefährdung von Patienten nach einer Stammzelltransplantation sprach Dr. Wilfried Darlath, Köln mit Priv.-Doz. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon, Leitender Oberarzt an der Universitätsklinik in Köln ([michael.von-bergwelt-baildon@uk-koeln.de](mailto:michael.von-bergwelt-baildon@uk-koeln.de)). Zum Aufgabenbereich von Dr. von Bergwelt-Baildon gehören die Leitung der Stammzelltransplantationseinheit sowie Oberarzt- und Hintergrundtätigkeiten in der Hämatonkologie und internistischen Intensivmedizin. Als Wissenschaftler leitet Dr. von Bergwelt-Baildon den Schwerpunkt Stammzelltransplantation, die AG Sportonkologie, sowie die Cologne Interventional Immunology. In dieser Funktion ist er Mitglied des Zentrums für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), des Centrums für Integrierte Onkologie Köln Bonn (CIO), sowie Sprecher des Schwerpunktes Antigen-präsentierende Zellen des Exzellenzclusters Zelluläre Therapien NRW (N.ZT.NRW).



Priv.-Doz. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

**?** Welchen Stellenwert hat die Prophylaxe mit Antiinfektiva im Rahmen einer HSZT?

**Von Bergwelt-Baildon:** Nach der Stammzelltransplantation ist der Patient aufgrund der starken Immunsuppression durch 2 Faktoren besonders gefährdet: Die Infektion mit opportunistischen Erregern einerseits und den Rückfall der malignen Grunderkrankung andererseits. Die Bedrohung durch opportunistische Erreger reicht von Viren über Bakterien bis hin zu Pilzen und besteht vor allem in den ersten Wochen und Monaten nach der Stammzelltransplantation. Je nach lokalem Protokoll werden dem Patienten mehrere Antiinfektiva prophylaktisch verabreicht – zum Teil bis zu einem halben Jahr nach der Transplantation und länger.

Die Bedrohung durch opportunistische Erreger reicht von Viren über Bakterien bis hin zu Pilzen und besteht vor allem in den ersten Wochen und Monaten nach der Stammzelltransplantation. Je nach lokalem Protokoll werden dem Patienten mehrere Antiinfektiva prophylaktisch verabreicht – zum Teil bis zu einem halben Jahr nach der Transplantation und länger.

**?** Warum ist in diesem Zusammenhang eine Prophylaxe von Pilzinfektionen besonders wichtig?

**Von Bergwelt-Baildon:** Pilzinfektionen sind im Vergleich zu bakteriellen und viralen Infektionen zwar weniger häufig, jedoch geht eine manifeste Pilzinfektion mit einer sehr hohen Mortalität einher. Im ersten Monat nach der Stammzelltransplantation dominiert das Risiko einer Candida-Infektion, ab dem zweiten Monat steigt vor allem die Gefahr einer pulmonalen Aspergillus-Infektion. Besondere Risikofaktoren nach einer HSZT

sind die Neutropenie, lange Vortherapien des Patienten und die Gabe von Immunsuppressiva, insbesondere von Kortison. Lokale Faktoren wie z.B. Umbaumaßnahmen im Krankenhaus können Aspergillus-Infektionen begünstigen.

**?** Wann sollte mit einer antifungalen Prophylaxe begonnen werden?

**Von Bergwelt-Baildon:** Hier gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien. In unserem Zentrum favorisieren wir den Beginn der Neutropenie als sinnvollen Einstiegszeitpunkt für eine antifungale Prophylaxe bei einer allogenen Stammzelltransplantation. Bei der autologen Stammzelltransplantation setzen wir eine antifungale Prophylaxe nicht regelhaft ein.

**?** Was muss ein Antimykotikum leisten, um für die Prophylaxe geeignet zu sein?

**Von Bergwelt-Baildon:** Ein Antimykotikum sollte Durchbruchmykosen möglichst zu 100% verhindern, es muss aber auch sicher und verträglich sein, also wenige und keine starken Nebenwirkungen haben. Vor allem im Setting der Stammzelltransplantation sollte es möglichst wenige Arzneimittelinteraktionen bewirken, weil diese Patienten meist sehr viele starke Medikamente einnehmen müssen. Hier stellen häufig die Arzneimittelinteraktionen der Calcineurin-Inhibitoren ein Gefährdungspotenzial für den Patienten dar.

**?** Wie lässt sich die Situation in klinischen Studien mit der im klinischen Alltag vergleichen?

**Von Bergwelt-Baildon:** In klinischen Studien haben wir häufig ein homogeneres Patientengut mit klar definiertem Setting, klaren Ein- und Ausschluss- sowie Abbruchkriterien. Diese Patienten werden exzellent kontrolliert und begleitet. Im klinischen Alltag sehen wir häufiger weniger klar definierte Situationen, die Patienten haben meist eine höhere Komorbidität als in Studien. Und die Endpunkte werden dynamisch an die klinische Situation angepasst. Im Zweifelsfall wird ein klinisch tätiger Arzt besonders auf Medikamente zurückgreifen, mit denen er langjährig gute Erfahrungen gemacht hat.

**?** Welche Studien belegen den Stellenwert von Posaconazol und Micafungin?

**Von Bergwelt-Baildon:** Hinsichtlich des Stellenwertes von Posaconazol sind vor allem die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Cornely [1] und Ullmann [2] zu nennen. Sie belegen einen prophylaktischen Effekt von Posaconazol bei Patienten mit Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie bzw. einer chronischen GvHD nach Stammzelltransplantation. Die Studienlage hinsichtlich der Gabe von Micafungin bezieht sich auf die Verhinderung von Candida-Infektionen. Hier sind insbesondere die Studien von van Burik [3] und von der Arbeitsgruppe Hashino [4] zu erwähnen, die unterschiedliche Dosierungen von 50 mg bzw. 100 mg pro Tag verwenden. Diese Studien haben auch unseren Algorithmus in Köln beeinflusst. Eine Zulassung besteht für 50 mg pro Tag.

**?** Welche Gründe machen aufgrund Ihrer Kölner Erfahrungen einen Wechsel von Posaconazol zu Micafungin sinnvoll?

**Von Bergwelt-Baildon:** Bei uns werden die Patienten nach Aufnahme zur allogenen Stammzelltransplantation mit Posaconazol behandelt. Es gibt aber mehrere klassische Szenarien, bei denen wir frühzeitig auf eine intravenöse Therapie mit Micafungin umstellen. Dazu gehören



die schwere Mukositis und Faktoren, die dazu führen, dass die Patienten eine orale Medikation nicht zu sich nehmen können, also z.B. Emesis und Schluckbeschwerden. Außerdem stellen wir um bei Arzneimittel-Interaktionen, vor allem mit Calcineurin-Inhibitoren oder Unverträglichkeiten, insbesondere bei hepatischer Toxizität.

**? Sie haben bereits viele Patienten mit Micafungin prophylaktisch behandelt. Bitte beschreiben Sie Patientengut, Switch-Szenarien und Ihre klinischen Resultate.**

**Von Bergwelt-Baildon:** Bis jetzt haben wir rund 100 Patienten nach diesem Algorithmus behandelt. Das Patientengut umfasst die gesamte Spannweite der Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation: hämatologische Neoplasien wie akute Leukämien, chronische Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome und benigne Erkrankungen wie z.B. aplastische Anämie

oder PNH (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). Die Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt. Bisher ist unter Micafungin keine invasive Durchbruchmykose aufgetreten. Die Verträglichkeit war in der Regel gut. Bei 5 Patienten haben wir eine oberflächliche Pilzinfektion der Schleimhaut beobachtet, die nach Hinzugabe eines oralen Antimykotikums aber schnell eradiziert werden konnte.

**? Wie sieht die Prophylaxe bei mykosegefährdeten Hochrisiko-Patienten aus?**

**Von Bergwelt-Baildon:** Bei uns bekommt jeder Patient im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation eine antibakterielle, antivirale und antifungale Prophylaxe, wobei wir hinsichtlich des individuellen Risikoprofils unterscheiden. Da heute die Verträglichkeit der antiinfektiven Therapien besser ist als vor 10 Jahren, kann man die Indikation für einen prophylaktischen Ansatz großzügiger stellen.

**? Welche Schlussfolgerungen ziehen Sie aus Ihren Erfahrungen, und was können Sie Ihren Kollegen im Hinblick auf ihr Vorgehen empfehlen?**

**Von Bergwelt-Baildon:** Aufgrund unserer Erfahrungen im Stammzelltransplantationsprogramm Köln/Bonn sind wir mit dem oben genannten Algorithmus zufrieden, vor allem wegen der extrem niedrigen Inzidenz von Durchbruchmykosen und der Möglichkeit, das Vorgehen je nach Toxizität zu adaptieren. Die dynamische Kombination von Posaconazol und Micafungin hat sich als sichere und gut handhabbare Therapiestrategie erwiesen. Daher sehen wir keinen Anlass, unseren Therapie-Algorithmus derzeit zu modifizieren.

#### Literatur

- 1 Cornely OA et al. N Engl J Med 2007; 356: 348–359
- 2 Ullmann AJ et al. N Engl J Med 2007; 356: 335–347
- 3 Van Burik JA et al. Clin Infect Dis 2004; 39: 1407–1416
- 4 Hashino S et al. Int J Hematol 2008; 87: 91–97

## Löwenstark in Dermatologie und Critical Care

### Die „neue“ LEO Pharma

Mit einem Schmerzmittel hat es begonnen: Vier Jahre nach der Gründung der „Levens Kemiske Fabrik“ 1908 in Dänemark durch die Apotheker Anton Antons und August Kongsted brachte die LEO Pharma mit Albyl® das über lange Jahre in Dänemark meistverwendete Schmerzmittel auf den Markt. Im Jahr 1923 wurde von der LEO Pharma mit der Insulinproduktion in Dänemark begonnen. Weitere Meilensteine war ab 1945 die Produktion von Penicillin, 1962 die Entwicklung von Fucidine® und 1991 der Einstieg in die Behandlung der Psoriasis mit dem Vitamin-D-Analogon Daivonex®. Seit 1992 ist die LEO Pharma mit einer Tochterfirma auch in Deutschland aktiv. Und die Entwicklung verläuft nach den Worten von Dr. Franz Peter Kessler, nun seit etwas länger als einem Jahr Geschäftsführer der deutschen GmbH, weiter rasant – so wurde die Mitarbeiterzahl allein in den ersten Monaten des Jahres 2011 von 120 auf 180 erhöht. Die Zeichen stehen weiter auf Wachstum, wobei mit den Indikationen Psoriasis, Ekzeme, Haut-Infektionen und vor allem aktinische Keratose ein Schwerpunkt auf der Dermatologie liegt. Von der australischen Firma Peplin Inc. übernahm die LEO Pharma Ende 2009 das Produkt PEP005,

einen aus dem Saft von Euphorbia peplus (Garten-Wolfsmilch) entwickelten Wirkstoff (Ingenolmebutat), der in Gelform gute Ergebnisse gegen die als Krebsvorstufe geltende aktinische Keratose zeigt. Die Markteinführung in der Europäischen Union erhofft man sich schon für 2012. Erfolgreich ist die Firma auch mit dem vor 2010 eingeführten Daivobet® Gel. Das Lipogel zur Behandlung von Patienten mit Psoriasis ist eine galenische Weiterentwicklung des seit 2001 erhältlichen Daivobet® mit der Wirkstoffkombination von Calcipotriol und Betamethason. Forciert werden soll auch die Entwicklung im Bereich „Critical Care“, wo man in den Indikationsfeldern Thrombose, Nephrologie und Supportivmaßnahmen bei onkologischen Erkrankungen gute Möglichkeiten sieht. So leiden 15–30% aller onkologischen Patienten unter thromboembolischen Komplikationen, nur 5–8% der Patienten mit einer akuten Thrombose werden aber behandelt. Diese Lücke will LEO Pharma mit dem Heparinpräparat Innohep® schließen. Ziel der Anstrengungen ist die Zulassung des Innohep® in der Langzeittherapie der VTE bei Tumorpatienten und als Adjuvans in der antimetastatischen Therapie. Hier läuft eine große

Studie (CATCH = Comparisons of Acute Treatments in Cancer Haemostasis), die im Vergleich Warfarin die Fragen klären soll, ob die Rezidivrate bei onkologischen Patienten mit tiefer Venenthrombose (VTE) durch eine unveränderte volle therapeutische Dosis mit Niedermolekularem Heparin (NMH) über 6 Monate weiter reduziert werden kann. In der CATCH-Studie sollen darüber hinaus auch verschiedene Biomarker auf Ihren prädiktiven Wert hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs überprüft werden, auch wird die Frage thematisiert, ob zufällige entdeckte, nicht symptomatische Thrombosen ein Indikator für den Verlauf der Krebserkrankung des jeweiligen Patienten oder für dessen Rezidivrisiko sein können. Für Deutschland erwartet die LEO Pharma eine Verdoppelung des Umsatzes bis Ende 2012, aber auch international stehen die Zeichen auf Wachstum, betont Dr. Kessler. Die Gewinne des Unternehmens fließen seit 1983 in die private LEO-Stiftung und können von dieser vollständig in die Entwicklung der Geschäfte und vor allem in die Bereiche Forschung und Entwicklung reinvestiert werden. Günther Buck

Quelle: Kaminesgespräch der LEO Pharma GmbH am 25. Mai 2011 in Neu-Isenburg