

Jahrgang 33

Nummer 2/2011

Ustekinumab (B. Holzer)	5
Ein neues Biologikum, das zur Behandlung der Plaque-Psoriasis verwendet werden kann, wenn andere systemische Therapien nicht in Frage kommen. Sein Stellenwert ist noch ganz unbestimmt.	
HIV-Prophylaxe nach Exposition	7
Personen, die im Gesundheitsbereich aktiv sind, können unter Umständen dem Risiko einer HIV-Ansteckung ausgesetzt sein. Für diese (und in bestimmten Fällen auch für andere) kann eine postexpositionelle Prophylaxe indiziert sein.	

Synopsis

Ustekinumab

B. Holzer

Ustekinumab (Stelara®) wird unter bestimmten Bedingungen zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen empfohlen.^{1,2}

In Europa leiden 2 bis 3% der Bevölkerung an einer Psoriasis. Bei 5 bis 10% dieser Personen tritt auch eine Psoriasis-Arthritis auf. Bei der Psoriasis handelt es sich um eine systemische, entzündliche T-Zell-vermittelte Autoimmunkrankheit. Dabei können nicht nur die Haut und die Gelenke betroffen sein. Schwerere Verlaufsformen der Krankheit scheinen zudem zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität beizutragen.³ Auch die erhebliche psychosoziale Belastung der Betroffenen durch die Hautveränderungen darf nicht unterschätzt werden.

Chemie/Pharmakologie

Interleukine (IL-12 und IL-23) spielen über die Aktivierung von T-Helfer-Zellen eine wichtige Rolle bei der Proliferation der Keratinozyten. Ustekinumab, ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper, bindet sich an die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23, blockiert dadurch die Interaktion mit den Rezeptoren an den T-Helfer-Zellen und unterbricht die Zytokin-Kaskaden, die für die Pathologie der Psoriasis verantwortlich sind.

Pharmakokinetik

Nach subkutaner Gabe von 90 mg Ustekinumab wird die maximale Plasmakonzentration bei gesunden Versuchspersonen nach 8 Tagen erreicht. Gemäss Firmenangaben wurde die absolute Bioverfügbarkeit bei Personen mit Psoriasis auf 57% geschätzt; die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 2 bis 4 Wochen. Antikörper werden in der Regel phagozytiert, Angaben zum Metabolismus und zur Elimination sind weder bei Gesunden noch bei Personen mit Psoriasis bekannt; ebenso fehlen Daten zu Individuen mit Leber- oder Niereninsuffizienz.

Klinische Studien

Ustekinumab wurde bei Personen mit einer Plaque-Psoriasis, die für eine Photo- oder systemische Therapie vorgesehen waren, in zwei multizentrischen Doppelblindstudien mit *Placebo* verglichen. Als primärer Studienendpunkt war eine Reduktion des PASI-Wertes um 75% («PASI 75») definiert. Der PASI-Wert (Psoriasis and Area Severity Index) dient der Beurteilung von Ausmass und Intensität einer Psoriasis; er beruht auf der Berechnung von verschiedenen Messwerten, wobei neben der betroffenen Hautoberfläche auch Juckreiz, Rötung, Schuppung und Hautverdickung berücksichtigt werden.

Klinische Studien

In einer ersten, einem relativ komplexen Schema folgenden Studie (*PHOENIX 1*) wurden insgesamt 766 Personen mit einer Plaque-Psoriasis behandelt. In der ersten Phase dieser Studie (12 Wochen) erhielten die Teilnehmenden in drei Gruppen entweder Ustekinumab oder Placebo. Ustekinumab wurde initial und nach 4 Wochen in einer Dosis von 45 mg (n=255) oder 90 mg (n=256) subkutan verabreicht; 255 Personen erhielten Placeboinjektionen. In der zweiten Phase wurden *alle* Beteiligten aktiv behandelt (nach den anfänglichen 2 Injektionen jeweils im Abstand von 12 Wochen). Nach insgesamt 28 Wochen Studiendauer erreichten nur 5 bis 10% der Teilnehmenden eine Reduktion des PASI-Wertes um *weniger* als 50% – diese schieden aus der Studie aus. Zum gleichen Zeitpunkt hatten andererseits zwischen 66 und 85% der Behandelten eine Reduktion um 75% (= PASI 75) erreicht. Personen, deren PASI-Wert um wenigstens 50%, aber nicht um 75% reduziert war, erhielten in der Folge *alle 8 Wochen* Ustekinumab. Nach 40 Wochen Studiendauer schliesslich wurde Ustekinumab bei Personen mit PASI 75 teilweise durch

Placebo ersetzt. Unter Placebo bildete sich der Therapieeffekt allmählich zurück, während er in der fortwährend behandelten Gruppe bestehen blieb. Nach 52 Wochen Studiendauer erhielten schliesslich auch die nochmals in die Placebogruppe randomisierten Personen wieder Ustekinumab.⁴

Eine zweite Studie (*PHOENIX 2*) hatte zum Ziel, den Nutzen einer intensivierten Ustekinumab-Therapie bei Personen zu prüfen, die primär auf die Behandlung nur partiell angesprochen hatten. Auch hier wurde zunächst nach dem in *PHOENIX 1* verwendeten Schema mit 45 mg Ustekinumab (n=409, 28 Wochen), 90 mg Ustekinumab (n=411, 28 Wochen) oder Placebo (n=410, 12 Wochen Placebo, anschliessend Ustekinumab) behandelt. Wer nach 28 Studienwochen eine PASI-Reduktion von wenigstens 50%, aber weniger als 75% erreichte, wurde dann randomisiert einer Gruppe mit 12-wöchiger oder einer Gruppe mit 8-wöchiger (d.h. intensiverter) Verabreichung zugeteilt. Die Studie wurde bis zur Dauer von 52 Wochen weitergeführt. Die Intensivierung der Therapie verbesserte das Ansprechen in der 90-mg-Gruppe, nicht aber in der 45-mg-Gruppe.⁵

In der einfachblinden *ACCEPT*-Studie wurden Personen mit Plaque-Psoriasis entweder mit dem TNF-alpha-Blocker Etanercept (Enbrel[®], 2-mal 50 mg/Woche s.c., n=347) oder mit Ustekinumab behandelt. Die Behandlung mit Ustekinumab erfolgte nach dem bereits beschriebenen Schema mit jeweils 45 mg (n=209) oder 90 mg (n=347). Nach 12-wöchiger Behandlung wurde mit Ustekinumab häufiger eine Reduktion des PASI-Wertes um mindestens 75% erreicht als mit Etanercept. NNT: Damit bei *einer* Person mehr ein PASI 75 erreicht wurde, mussten rund zehn mit der 45-mg-Dosis Ustekinumab statt mit Etanercept behandelt werden. Nach 12 Wochen wurde die Behandlung bei den meisten Teilnehmenden unterbrochen; wenn es dann zu einem Rückfall kam, wurde in allen Fällen mit Ustekinumab behandelt.⁶

In vergleichsweise kleinen Studien ergab Ustekinumab auch bei der Psoriasis-Arthritis⁷ und bei Morbus Crohn⁸ ein besseres Resultat als Placebo.

Unerwünschte Wirkungen

Unter Ustekinumab wurden in den Studien sehr häufig Infekte der oberen Luftwege (besonders Nasopharyngitiden) beobachtet; auch über Kopfschmerzen, Depressionen, Schwindel, Durchfall und Juckreiz wurde häufig berichtet. Diese Ereignisse waren überwiegend gutartiger Natur. Da die Placebophasen in den Studien relativ kurz waren, ist ein zuverlässiger Vergleich mit Placebo kaum möglich. Gemäss Arzneimittelkompendium sind bisher unter Ustekinumab 24 Fälle schwerer Infektionen und 8 Fälle von malignen Tumoren aufgetreten.

Eine 65-jährige Patientin erkrankte unter Ustekinumab an einer seltenen, aber lebensgefährlichen neurologischen Komplikation, dem reversiblen posterioren Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS); nach dem Absetzen von Ustekinumab kam das RPLS zur Abheilung.⁹

Da die Langzeitverträglichkeit des neuen Biologikums nicht gesichert ist, hat die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) ein spezielles Überwachungsprogramm angeordnet.

Die Zahl der bisher mit Ustekinumab behandelten Personen und die Dauer der Beobachtungszeit sind zur Zeit noch zu gering, als dass zuverlässige Aussagen zur Verträglichkeit gemacht werden könnten.

Daten zu möglichen Interaktionen liegen bisher keine vor.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ustekinumab (Stelara[®]) ist als Fertigspritze mit 45 mg (0,5 ml) oder mit 90 mg (1 ml) erhältlich. Das Mittel ist ausschliesslich zur Therapie von Personen ab 18 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren plaqueförmigen Psoriasis zugelassen, die auf andere systemisch wirksame Therapien wie Ciclosporin (Sandimmun[®]), Methotrexat und PUVA ungenügend angesprochen haben. Es wird empfohlen, initial zweimal im Abstand von 4 Wochen 45 mg und anschliessend alle 12 Wochen dieselbe Dosis subkutan zu verabreichen. Bei Personen mit einem Körpergewicht von über 100 kg kann diese Dosis verdoppelt werden. Die Behandlung erfordert fachkundige dermatologische Aufsicht sowie eine «informierte» Einwilligungserklärung der Patientin oder des Patienten.

Tritt bis 28 Wochen nach Therapiebeginn keine wesentliche Besserung ein, so soll die Therapie nicht weitergeführt werden. Bisher liegen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Mittels nur für einen Zeitraum bis zu 3 Jahren vor.

Vor einer Behandlung mit Ustekinumab muss eine aktive oder latente Tuberkulose ausgeschlossen werden. Lebendimpfstoffe dürfen 2 Wochen vor, während und bis 15 Wochen nach der Therapie nicht verabreicht werden. Die Immunantwort von inaktivierten Impfstoffen kann unter oder nach einer Therapie mit Ustekinumab ungenügend sein.

Da entsprechende Daten fehlen, darf Ustekinumab während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht angewendet werden. Während und bis 15 Wochen nach Beendigung der Therapie muss eine wirksame Kontrazeption durchgeführt werden.

Ustekinumab ist limitiert kassenpflichtig und kann nur von Fachärzten für Dermatologie für maximal drei Jahre verschrieben werden. Eine Jahrestherapie – entsprechend 5 Injektionen – kostet 25'328 Franken. Andere Biologika sind ähnlich teuer.

Kommentar

Ustekinumab entspricht als IL12/IL23-Hemmer einer neuen Art von Biologika und unterscheidet sich somit von T-Zell-Modulatoren wie Alefacept (Amevive[®]) und TNF-alpha-Blocker wie z.B. Adalimumab (Humira[®]). Ob dieser Unterschied praktisch relevant ist und ob der unterschiedliche Wirkungsmechanismus auch von unterschiedlichen Nebenwirkungen begleitet sein kann, ist noch unklar. Relevant ist dagegen, dass für dieses neue Biologikum – wie auch für andere Biologika in der Psoriasisbehandlung – der therapeutische Stellenwert durchaus ungeklärt ist. Die einzige vorliegende Vergleichsstudie mit Etanercept genügt keineswegs, um das Wissensdefizit zu beseitigen. In der Psoriasisbehandlung sind Biologika untereinander und auch mit anderen systemischen Therapien völlig ungenügend verglichen worden. Man kann sich nur darüber wundern, dass so ausserordentlich teure Therapien trotz höchst defizitärer Doku-

mentation zugelassen sind. Auch die langfristige Sicherheit ist keineswegs genügend bekannt; das Beispiel von Efalizumab (Raptiva®), das nach wenigen Jahren wegen schweren Nebenwirkungen zurückgezogen werden musste, sollte zu denken geben.

Literatur

- 1 Chien AL et al. Drugs 2009; 69: 1141-52
- 2 Kruling E et al. Core Evidence 2010; 5: 11-22
- 3 Mehta NN et al. Eur Heart J 2010; 31: 1000-6
- 4 Leonardi CL et al. Lancet 2008; 371: 1665-74
- 5 Papp KA et al. Lancet 2008; 371: 1675-84
- 6 Griffiths CEM et al. N Engl J Med 2010; 362:118-28
- 7 Gottlieb A et al. Lancet 2009; 373: 605-6
- 8 Sandborn WJ et al. Gastroenterology 2008; 135: 1130-41
- 9 Gratton D et al. Arch Dermatol 2011 (June 16); epub ahead of print

Mini-Übersicht

HIV-Prophylaxe nach Exposition

Im Gesundheitsbereich tätige Personen können unter Umständen dem Risiko einer Ansteckung mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ausgesetzt sein, wenn sie sich um Menschen mit einer HIV-Infektion kümmern. Wie sollen sie sich verhalten, wenn sie eine entsprechende Exposition vermuten? Und gelten ähnliche Empfehlungen, wenn es sich um eine nicht-berufliche Exposition handelt? Mit diesen Fragen hat sich ein Text im britischen Drug and Therapeutics Bulletin befasst.¹ Hier folgt eine Zusammenfassung dieses Textes.

Berufliche Exposition

In der Tabelle 1 sind die Möglichkeiten einer beruflich bedingten Infektion mit einem im Blut vorhandenen Virus zusammengestellt. In Grossbritannien sind nur sehr wenige Fälle von einer auf diese Weise erworbenen HIV-Erkrankung bekannt (fünf Fälle bis Ende 2007). Untersuchungen bei Affen haben gezeigt, dass es nach einer Exposition bis zu 72 Stunden dauern kann, bis das HIV in den regionalen Lymphknoten nachweisbar ist. Der Nachweis im Blut gelingt oft erst 5 Tage nach der Exposition.² Man nimmt deshalb an, dass ein ähnlich grosses Zeitfenster für eine HIV-Prophylaxe beim Menschen existiert.

Eine mögliche berufliche Exposition wurde in einer britischen Untersuchung während 11 Jahren (von 1997 bis 2007) in 3773 Fällen vermutet. Als Quelle wurden Kranke bezeichnet, die eine Hepatitis-C-Infektion (48%), eine HIV-Infektion (22%) bzw. eine Hepatitis-B-Infektion (7%) aufwiesen; in einigen Fällen war eine allfällige Infektion nicht bekannt. Wenn Blut von Kranken mit der intakten Haut einer anderen Person in Kontakt kommt, besteht *kein* Infektionsrisiko. Nach perkutaner Exposition wird die Wahrscheinlich-

keit einer HIV-Infektion auf 1 Infektion auf 300 Fälle geschätzt; bei einer mukokutanen Exposition beträgt das Verhältnis 1:1000.

Im beruflichen Bereich wird eine *postexpositionelle Prophylaxe* (PEP) mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Grund von internationalen Daten als hochwirksam angesehen. Bis 2005 wurde weltweit nur bei 7 Personen, die sich beruflich exponiert hatten und die eine kombinierte antiretrovirale Therapie erhalten hatten, eine HIV-Serokonversion beobachtet. 17 Fälle einer Serokonversion wurden bei Personen registriert, die eine Anti-HIV-Monotherapie erhalten hatten.³

Risikobeurteilung

Gemäss den britischen Richtlinien sollten im hausärztlichen Bereich tätige Personen (inkl. Berufsleute in zahnärztlichen Praxen und Spitexangehörige) innerhalb von 24 Stunden Zugang zu einer PEP haben, die üblicherweise in speziellen Zentren durchgeführt wird. In jedem Fall soll eine individuelle Risikobeurteilung vorgenommen werden; eine Arzneimittel-Anamnese ist dabei ebenfalls obligat, um mögliche Interaktionen zu vermeiden. Wenn eine mögliche perkutane oder mukokutane Exposition vorliegt, so sollte der HIV-Status der entsprechenden Quelle sichergestellt werden (auf Grund der Krankengeschichte – allenfalls muss auch um die Einwilligung zu einem HIV-Test ersucht werden). Eine postexpositionelle Prophylaxe wird empfohlen, wenn die «Quellperson» HIV-positiv ist oder wenn dies sehr wahrscheinlich ist (aber kein HIV-Testresultat verfügbar ist). Liegt bei der Quellperson die Viruslast im unmessbaren Bereich, so wird in der Regel von einer PEP abgesehen.

Behandlung und Kontrollen

Eine Beurteilung durch eine HIV-kundige Fachperson sollte innerhalb von 24 Stunden nach einer möglichen Exposition erfolgen. Wird ein Infektionsrisiko als eindeutig beurteilt, so soll eine PEP so rasch wie möglich – im Idealfall innerhalb einer Stunde, spätestens aber nach 48 bis 72 Stunden – begonnen werden. Die PEP soll während 4 Wochen regelmässig eingenommen werden. Sind mehr als 72 Stunden seit der Exposition verstrichen, so wird von einer PEP abgeraten.

Da eine kombinierte antiretrovirale Therapie wirksamer ist als eine Monotherapie, wird eine Kombination empfohlen.

Tabelle 1: Beruflich bedingte Übertragung von Virusinfekten mit dem Blut

- Perkutane Exposition (Nadelverletzung, Kratzer oder Biss durch Menschen)
 - Mukokutane Exposition (Kontamination von Mund, Nase, Augen oder verletzter Haut)
 - Signifikante Exposition: perkutane oder mukokutane Exposition gegenüber Blut oder anderen Körperflüssigkeiten einer Person, die Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder HIV-positiv ist
-

In Grossbritannien wird aktuell (wie in anderen Ländern) zur Verwendung von Truvada® (1 Tablette täglich, mit dem Essen) und Kaletra® (zweimal 2 Tabletten täglich) geraten. Truvada® ist eine fixe Kombination von Tenofovir und Emtricitabin, Kaletra® entspricht einer Kombination von Lopinavir mit Ritonavir. Da Ritonavir ein starker CYP3A4-Hemmer ist, verstärkt es nicht nur die Lopinavir-Wirkung, sondern kann allenfalls auch zu ungünstigen Interaktionen mit anderen Medikamenten führen.

Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Kombinationstherapie sind Brechreiz und Durchfall. Personen, die eine solche PEP einnehmen, sollten möglichst vor Beginn der Behandlung und 12 Wochen nach der PEP einen HIV-Test durchführen lassen; ist der Test nach 12 Wochen negativ, so darf man annehmen, es hätte keine Infektion stattgefunden.

Nicht-berufliche Exposition

Bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einer HIV-positiven Person beträgt das Risiko einer Ansteckung 0,03 bis 0,2% (bei rezeptivem analem Verkehr 0,1 bis 2,0%).⁴ Gemäss einer aktuellen Übersichtsarbeit gibt es keine randomisierten Studien zum Nutzen einer PEP bei nicht-beruflicher Exposition;⁵ es ist auch fraglich, ob sich eine solche Studie ethisch verantworten liesse. Eine PEP nach sexueller Exposition ist nicht zuverlässig wirksam; immerhin lassen Beobachtungsstudien eine deutliche Verminderung des Ansteckungsrisikos annehmen.

Gemäss einer britischen Guideline soll eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen, die die Art der möglichen Übertragung, die zeitliche Distanz zwischen Exposition und Konsultation, den HIV-Status der betroffenen Person und die Möglichkeit der Ansteckung mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten berücksichtigt. Eine PEP bei nicht-beruflicher Exposition kann z.B. empfohlen werden, wenn es zu einem Kondomdefekt gekommen ist und die Quellperson HIV-positiv ist. Auch in diesem Fall kann auf eine PEP verzichtet werden, wenn bei der Quellperson die Viruslast im unmessbaren Bereich liegt.

Eine PEP nach nicht-beruflicher Exposition wird mit den gleichen Medikamenten und gleich lange durchgeführt wie eine PEP nach beruflicher Exposition. Sofern bei der Quellperson eine Resistenz gegenüber bestimmten Medikamenten besteht, so muss dies natürlich berücksichtigt werden. Personen, bei denen eine PEP nach nicht-beruflicher Exposition durchgeführt wird, sollten von HIV-kundigen Fachpersonen beraten und weiterbetreut werden.

HIV-positive Personen müssen über die Möglichkeit einer PEP informiert werden, damit sie dieses Wissen allenfalls Ansteckungsgefährdeten Personen weitergeben können. Es ist zur Zeit nicht klar, ob das Wissen über die Möglichkeit einer PEP nach nicht-beruflicher Exposition das Risikoverhalten der betroffenen Personen beeinflusst.

Kommentar

Die HIV-PEP wird in der Schweiz relativ selten eingesetzt. Die Richtlinien des BAG empfehlen die Durchführung klar

dann, wenn ein relevantes Risiko vorliegt. Die Schweizer Empfehlungen weichen insofern von denjenigen in Grossbritannien ab, indem in der Schweiz keine PEP empfohlen wird, wenn die Quelle unter einer gut durchgeführten anti-retroviralen Therapie steht.

Die PEP kann nach einer stattgefundenen Übertragung von HIV-Viren im Einzelfall eine HIV-Infektion der exponierten Person verhindern. Doch als «Public Health»-Massnahme zur Eindämmung der HIV-Epidemie ist sie untauglich. Die Kosten zur Verhinderung einer einzelnen Infektion sind exorbitant. Viel effizienter wäre es, wenn HIV-Infektionen in der Schweiz früher diagnostiziert und rechtzeitig behandelt würden.

Zusammenfassung von E. Gysling,
Kommentar von P. Vernazza

- 1 Anon. Drug Ther Bull 2011; 49: 30-3
- 2 Spira AI et al. J Exp Med 1996; 183: 215-25
- 3 Anon. Occupational transmission of HIV. London: UK Health Protection Agency, 2005
- 4 Fisher M et al. Int J STD AIDS 2006; 17: 81-92
- 5 Bryant J et al. Health Technol Assess 2009; 13: 14

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Benedikt Holzer, Klinik Hohmad, Hohmadstr. 1, CH-3600 Thun

Prof. Dr. Pietro Vernazza, Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, unsere Dienstleistungen auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 32 (2010): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.