

HIV/HCV-Koinfektion

Interferonfreie Dualkombinationen eradizieren HCV schnell und hocheffektiv

Egal ob mit Daclatasvir/Sofosbuvir oder Ledipasvir/Sofosbuvir: Die neuen Interferon-freien Kombinationen heilen eine Hepatitis Virus C-Infektion auch bei HIV-Patienten schnell und wirkungsvoll.

Sofosbuvir/Ledipasvir, ist eine hochwirksame antivirale Fixkombination gegen Hepatitis C vom Genotyp 1 und 4. In der ION-4-Studie ist nun die Wirksamkeit bei HCV/HIV-Koinfektion getestet worden. Teilnehmer waren 335 Patienten, von denen 55% bezüglich HCV erfolglos vortherapiert waren und 20% eine Leberzirrhose aufwiesen. Sie litten an HCV-Infektionen mit den Genotypen 1a, 1b oder 4.

Die Patienten wurden 12 Wochen lang behandelt. 12 Wochen nach Ende der Therapie war bei 96% der Patienten HCV nicht mehr nachweisbar, unabhängig vom Genotyp, vom Vorliegen einer Zirrhose oder von einer Vorbehandlung. Von den 13 Therapieversagern hatten 10 zunächst angesprochen, aber nach Therapieende ein Rezidiv erlitten. Die Verträglichkeit war gut, kein Patient brach die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Sofosbuvir/Daclatasvir zeigt eine gute Wirksamkeit bei HCV-Monoinfektion mit den Genotypen 1, 2 und 3. Die Wirksamkeit bei HCV/HIV-Ko-Infektion ist nun bei 151 Patienten getestet worden, wobei die Studienautoren zusätzlich bei bezüglich HCV nicht vor-

behandelten Patienten prüften, ob sich die Therapiedauer von den üblichen 12 auf 8 Wochen verkürzen lässt. Vorbehandelte Patienten erhielten immer das 12-Wochen-Regime. Die meisten Patienten hatten HCV-Infektionen vom Genotyp 1, einige wenige vom Genotyp 2, 3 oder 4.

Ergebnis: Das 12-Wochen-Regime führte in 97% bis 98% zu Heilungen, unabhängig vom Genotyp und unabhängig davon, ob der Patient vorbehandelt war. Eine Verkürzung der Therapie scheint jedoch nicht ratsam: Nach 8wöchiger Therapie war das Virus nur bei 76% der Patienten nicht mehr nachweisbar.

▼ WFR

Quellen: S. Naggie, et al.; Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1; N Engl J Med 2015; 373: 705-13; DL Wyles, et al.; Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1; N Engl J Med 2015; 373: 714-25

Endlich ein Antidot für Xarelto® und Eliquis®

Andexanet-α hebt Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren auf

Faktor Xa-Hemmer setzen sich zunehmend als Antikoagulantien durch, insbesondere im Rahmen der Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. Der Nachteil gegenüber Vitamin K-Antagonisten ist das Fehlen eines Antidots im Blutungsnotfall. Mit Andexanet-α wurde ein rekombinantes Täuschkörper-Protein kreiert, das ohne eigene katalytische Aktivität Faktor Xa-Inhibitoren 1:1 mit hoher Affinität bindet.

Die klinische Wirksamkeit des Proteins wurde in zwei finanziell durch Portola, Bayer, Bristol-Myers, Squibb, Johnson & Johnson und Pfizer unterstützten randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien ANNEXA-A (für Apixaban) und ANNEXA-R (für Rivaroxaban) getestet. Mit 2 mal 5 mg Apixaban oder 1 mal 20 mg Rivaroxaban antikoagulierte Patienten wurden mit einem Bolus oder Bolus plus 2 stündiger Infusion oder Placebo behandelt. Bei 24 Patienten unter Apixaban fiel die Anti-Faktor Xa-Aktivität unter Verum um 94% ab gegenüber 21% bei 9 Patienten unter

Placebo. Die Thrombinsynthese war bei allen innert 2-5 Minuten wieder hergestellt gegenüber 11% unter Placebo. Bei 29 Patienten unter Rivaroxaban fiel die Anti-Faktor Xa-Aktivität unter Verum um 92% ab gegenüber 18% bei 14 Patienten unter Placebo. Die Thrombinsynthese war bei 96% innert 2-5 Minuten wieder hergestellt gegenüber 7% unter Placebo. Unter anschliessender Infusionstherapie blieb der Effekt erhalten. In einer Subgruppe kam es zu einem flüchtigen Anstieg von D-Dimer und Prothrombin Fragmenten, ernsthafte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Andexanet hat die Fähigkeit, neben den oben erwähnten Substanzen auch Edoxaban und Enoxaparin zu antagonisieren und dürfte als universales Antidot für direkte und indirekte Faktor Xa Inhibitoren den Durchbruch der NOAKs weiter beschleunigen

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. Siegel D M et al.; NEJM 2015;373:2413-24

Koronarstents im Vergleich

Bioabsorbierbarer Stent kann nicht überzeugen

In einer grossen Vergleichsstudie zwischen zwei mit Everolimus-beschichteten Koronarstents erwies sich der bioresorbierbare Stent einem Metall-Stent zwar als nicht-unterlegen, führte aber im ersten Jahr zu numerisch mehr Komplikationen.

Das Einbringen von Gefäss-Stützen hat die Ergebnisse interventioneller Koronareingriffe erheblich verbessert. Unbeschichtete Metallstents der ersten Generation hatten den Nachteil, dass sie mit einer hohen Rezidivrate behaftet waren. Diese konnten mit Einführung beschichteter Metallstents deutlich reduziert werden. Diese sind jedoch mit dem Problem der plötzlichen Stentthrombose behaftet, wenn die duale Hemmung der Thrombozytenaggregation zu früh beendet wird. Auch dieses Problem lässt sich lösen: Mit bioresorbierbaren Stents, die sich allmählich auflösen.

Ein solcher Stent ist der Absorb-Stent der Firma Abbott. Dieser wurde in einer Studie mit 2008 Patienten in 2:1-Randomisierung mit dem Xience-Stent vom gleichen Hersteller verglichen. Beide Stents sind mit Everolimus beschichtet.

Erfreulich ist, dass eine solche Studie überhaupt durchgeführt wurde. In Europa kommen Stents ohne solche Studien auf den Markt. Doch die US-Zulassungsbehörde verlangt Vergleichsstudien.

Weniger erfreulich ist, dass die Studie nur über ein Jahr durchgeführt wurde. Nach einem Jahr ist der Bio-Stent noch nicht resorbiert, entsprechend kann er seinen potentiellen Vorteil nicht ausspielen.

Ziel der Studie war jedoch zunächst, die Nichtunterlegenheit des Bio-Stents aufzuzeigen. Dies gelang: Eine sog. Target-Lesion Failure, sprich eine erneute Komplikation im Zielgefäss, trat bei 7,8% der Patienten mit dem Absorb-Stent sowie bei 6,1% der Patienten mit dem Xience-Stent auf. Im Detail zeigten sich Herztodesfälle bei 0,6% (Absorb) und 0,1% (Xience), Herzinfarkte bei 6,0% vs. 4,6%, Stentthrombosen bei 1,5% vs. 0,7%. Die Rate erfolgreicher Stent-Implantationen war mit dem Absorb-Stent mit 94,3% zu 99,3% niedriger. Wohin man auch blickte, der neue Stent schnitt tendentiell schlechter ab.

▼ WFR

Quelle: St. G. Ellis, et al.; Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2015; doi: 10.1056/NEJMoa1509038

Zentralvenöser Zugang

Subclavia-Zugang hat die niedrigste Komplikationsrate

Im Vergleich mit einem jugularen oder femoralen venösen Zugang birgt der Subclavia-Katheter ein niedrigeres Komplikationsrisiko.

Zentrale Venenkatheter können mit infektiösen, thrombotischen und mechanischen Komplikationen einhergehen. Die Autoren der aktuellen Studie verglichen bei 3027 Patienten und 3471 Katheterisierungen die Komplikationsraten bei drei unterschiedlichen Zugangswegen: subclavial, jugular, oder femoral.

Sofern bei dem Patienten alle drei Optionen zugänglich waren, erfolgte eine 1:1:1-Randomisierung. Hier zeigten sich Katheterbezogene Infektionen bzw. symptomatische tiefe Venenthrombosen bei 1,5% pro 1000 Kathetertage (subclavial), 3,6%/1000 (jugular) und 4,6% (femoral) – ein signifikanter Vorteil für den Subclavia-Katheter. Auch die 1:1-Vergleiche gewann jeweils der Subclavia-Katheter, während das Duell jugular gegen femoral Remis endete. Auf der anderen Seite gingen Subclavia-Katheter in 1,5% der Fälle mit einem Pneumothorax einher, verglichen mit 0,5% beim Jugularkatheter.

▼ WFR

Quelle: J.-J. Parienti, et al.; Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. N Engl J Med 2015; 373: 1220-9

Junge Männer besonders betroffen

Adipöse Kinder zeigen kardiovaskuläre Risikofaktoren

Immer mehr Kinder sind übergewichtig und adipös. Nun zeigt sich: Schweres Übergewicht geht auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Risikofaktoren einher, insbesondere bei Jungen und jungen Männern.

Zu diesem Schluss kommt eine US-Studie aus den New England Journal of Medicine, die 8579 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 19 Jahren untersuchte, deren Body Mass Index über der 85. Percentile lag. 47% wurden als übergewichtig, 36 als adipös 1. Grades, 12% als adipös 2. Grades und 5% als adipös 3. Grades eingestuft.

Wie die Autoren berichten, waren einige, aber nicht alle kardiovaskuläre Risikomarker bei zunehmender Fettleibigkeit erhöht, insbesondere bei Jungen. Ein multivariablen Modell, welches den Einfluss von Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppe berücksichtigte, zeigte eine eindeutige Korrelation zwischen Körpergewicht und HDL, Triglyzeriden, Blutdruck, und HbA1c. Dabei galt: Je ausgeprägter die Adipositas, desto markanter der Risikofaktor.

▼ WFR

Quelle: A.C. Skinner, et al.; Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. N Engl J Med 2015; 373: 1307-14

Extreme Frühgeburt

Inhalatives Steroid senkt Lungendysplasie-Risiko

In einer grossen Studie konnte durch Gabe von inhalativem Budesonid die bronchopulmonale Dysplasie-Rate bei extremen Frühgeburten signifikant gesenkt werden. Der Wermutstropfen: Die Mortalität war numerisch erhöht.

Bei extremen Frühgeburten reduzieren systemische Steroide das Risiko von bronchopulmonalen Dysplasien. Allerdings hat die Therapie Nebenwirkungen und steht im Verdacht, die Gehirnentwicklung zu beeinträchtigen.

Eine Autorengruppe um Dr. Dirk Bassler vom Neonatalzentrum der Universität Zürich hat nun in einer grossen randomisierten Studie untersucht, ob auch eine frühe Behandlung mit inhalativem Budesonid den Zweck erfüllt. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Tod oder bronchopulmonaler Dysplasie.

174 Kinder der Interventionsgruppe und 194 Kinder der Placebogruppe konnten ausgewertet werden. Den primären Endpunkt verzeichneten 40% vs. 46,3% der Kinder ($p = 0,05$). Bronchopulmonale Dysplasien wurden bei 27,8% vs. 38% diagnostiziert, ein signifikanter Vorteil für die Therapiegruppe ($p = 0,004$). 16,9% vs. 13,6% der Kinder starben (ns, $p = 0,17$).

Bei den inhalativ mit Steroiden behandelten Gruppe mussten zudem signifikant seltener ein offener Ductus arteriosus chirurgisch verschlossen werden. Die Therapie machte auch Intubationen seltener notwendig.

▼ WFR

Quelle: D. Bassler, et al.; Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med 2015; 373: 1497-506

Zufallsergebnis, obgleich plausibel

Lange Internetzeiten bei Jugendlichen könnten zu Bluthochdruck führen

Lange Internetzeiten haben bei Jugendlichen Bewegungsmangel, Übergewicht und Bluthochdruck zur Folge. Darauf macht eine Autorengruppe aus Detroit aufmerksam.

Die Autoren hatten bei 335 Jugendlichen im Alter zwischen 14 und 17 Jahren die Internetnutzung ermittelt und mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Beziehung gesetzt. 134 der Jugendlichen wurden als heftige Internet-User klassifiziert (über 25 Std. Internetkonsum pro Woche), 26 von diesen hatten erhöhte Blutdruckwerte.

Im Schnitt surfen die Kids 15 Stunden pro Woche, entweder in der Schule oder zuhause. Jungen surfen mehr als Mädchen, Schwarze mehr als Weisse. 43% der Internet-Junkies waren übergewichtig, im Vergleich zu 26% der Jugendlichen mit moderatem Internetkonsum.

In der Gruppe der heftigen Surfer war das Hypertonie-Risiko um den Faktor 2,81 erhöht, was gerade nicht signifikant war. Damit kann die Assoziation auf Zufall beruhen, obgleich sie biologisch plausibel ist: Wer lange vor dem Bildschirm verharret, bewegt sich nicht.

▼ WFR

Quelle: A. Cassidy-Bushrow, et al.; Journal of School Nursing 2015; 31: 374-384

Rezidivprophylaxe von kolorektalen Adenomen

Kalzium und Vitamin D ohne chemopräventive Wirkung

Trotz hoffnungsvoller präklinischer und epidemiologischer Daten besitzen Kalzium und Vitamin D kein chemopräventives Potential vor kolorektalen Adenomen.

In vielen Studien haben sowohl Vitamin D als auch Kalzium antineoplastische Wirksamkeit gezeigt, speziell bei kolorektalen Neoplasien. Einen definitiven Aufschluss kann aber nur eine prospektive doppelblinde Interventionsstudie geben.

Eine solche liegt nun vor. US-Amerikanische Autoren publizierten im New England Journal eine Studie mit 2259 teilnehmenden Patienten, bei denen kürzlich kolorektale Adenome diagnostiziert worden waren. Sie wurden in vier Gruppen mit Vit-

amin D (1000 IU/d), Kalziumkarbonat (1200 mg/d), der Kombination oder Placebo behandelt. Nach 3 bzw. 5 Jahren wurde der Darm erneut gespiegelt. Primärer Endpunkt waren Adenome, die in der Zwischenzeit neu aufgetreten waren.

Bei 43% der Patienten fand man bei der Kontrolle ein oder mehrere Adenome. Die Einnahme von Vitamin D oder Kalzium hatte darauf keinen Einfluss, weder generell noch auf fortgeschrittene Adenome. Entsprechend können diese Substanzen für diesen Zweck nicht empfohlen werden.

▼ WFR

Quelle: JA Baron, et al.; A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2015; 373: 1519-30