



**Wichtige Information für Angehörige der Heilberufe:**  
**Assoziation von BARACLUDE® (Entecavir) mit der Selektion einer HIV-Mutation bei einem Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion**

Sehr geehrte Frau Doktor,  
Sehr geehrter Herr Doktor,

Bristol-Myers Squibb möchte Sie über den Fallbericht eines HIV/HBV-koinfizierten Patienten informieren, bei dem während der Behandlung einer chronischen Hepatitis B-Virusinfektion mit BARACLUDE (Entecavir) eine Variante des Humanen Immundefizienzvirus (HIV) mit einer M184V-Resistenzmutation selektiert wurde. Dieser Patient wurde nicht gleichzeitig mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) behandelt. In aktuellen Behandlungsrichtlinien<sup>1-2</sup> wird BARACLUDE als Option zur Behandlung einer Hepatitis B bei HIV/HBV-koinfizierten erwachsenen Patienten empfohlen, bei denen keine HAART-Indikation besteht. Angesichts des kürzlich geschilderten Falls (s.u.) rät BMS bei der Anwendung von BARACLUDE in dieser Konstellation jedoch zur Vorsicht.

- BARACLUDE wurde nicht bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten ohne gleichzeitige wirksame HIV-Behandlung untersucht.
- Wenn Sie die Behandlung eines HIV/HBV-koinfizierten Patienten, der keine HAART erhält, erwägen, sollten Sie ein mögliches Risiko der Entwicklung einer HIV-Resistenz bedenken.
- Bis zum Vorliegen weiterer Daten sollte BARACLUDE in dieser Konstellation nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Die Information in diesem Schreiben erfolgt in Absprache und mit Zustimmung des „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“ der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA).

Einzelheiten des Fallberichts werden nachfolgend geschildert:

- Ein 31 Jahre alter HIV/HBV-koinfizierter männlicher Patient erhielt im Jahr 2000 eine Kombinationstherapie aus Zidovudin, Lamivudin und Nevirapin über einen Zeitraum von weniger als einem Jahr. Die HAART wurde abgesetzt und der Patient blieb bezüglich seiner HIV-Infektion klinisch stabil. Anfang 2006 wurde bei einer CD4+ Zellzahl von  $>500$  Zellen/mm<sup>3</sup> und einer HIV-1-RNA von etwa 35.000 Kopien/ml mit einer BARACLUDE Monotherapie die Behandlung der Hepatitis B begonnen. Innerhalb von 2 Monaten sank die HBV-DNA um etwa  $5,5 \log_{10}$  I.E./ml und die HIV-RNA auf etwa 2.000 Kopien/ml ab und blieb danach unterhalb der Ausgangswerte. HIV-Resistenztests zeigten zu Beginn der BARACLUDE-Behandlung keine Resistenz. Nach 6 Monaten Behandlung mit BARACLUDE wurde jedoch eine M184V-Resistenzmutation nachgewiesen.

Dieser Fall ist einer von insgesamt drei Fallberichten von mit HIV/HBV-koinfizierten Patienten ohne HAART, bei denen eine Reduktion der HIV-RNA um eine  $1\text{-log}_{10}$ -Stufe, während der Behandlung einer chronischen HBV-Infektion mit BARACLUDE beobachtet wurde. Diese Berichte erhielt BMS von externen Studiengruppen.

Bristol-Myers Squibb  
GmbH & Co KGaA  
Sapporobogen 6-8  
D-80637 München  
Briefanschr.:  
D-80632 München

Telefon (0 89) 121 42-0  
Telefax (0 89) 121 42-392  
<http://www.b-ms.de>  
Registerger. München HRB 154472

Deutsche Bank AG München  
Konto 0 300 160, BLZ 700 700 10  
Postbank München  
Konto 402 75-801 BLZ 700 100 80  
Vorsitzende des Aufsichtsrates:  
Béatrice Cazala

Persönlich haftender Gesellschafter:  
Bristol-Myers Squibb Verwaltungs GmbH  
mit Sitz in München  
Registerger. München HRB 149502  
Geschäftsführung: Anders Tullgren,  
Lydia Lux-Schmitt

Bristol-Myers Squibb hat die Aktivität von BARACLUDE gegen HIV-1 *in vitro* untersucht: Die EC<sub>50</sub> lag in Zellkulturtests für die Laborstämme NL4-3, BRU und LAI bei >1 µM.<sup>3</sup> Weitere Suszeptibilitätsstudien einschließlich klinischer HIV-Isolate laufen.

In Übereinstimmung mit der EMEA wird BMS die Fach- und Gebrauchsinformation für BARACLUDE überarbeiten, um diese neue Information aufzunehmen.

Wenn bei einem Ihrer Patienten während oder nach der Anwendung von BARACLUDE eine Nebenwirkung auftrat, berichten Sie dies bitte an Bristol-Myers Squibb unter 'Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Abteilung für Arzneimittelsicherheit, 80632 München, Tel.: 089 12 14 22 81' oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn.

Wenn Sie weitere Fragen haben, setzen Sie sich bitte mit unserer Medical-Information-Abteilung in Verbindung unter der Rufnummer 089 12 14 23 50.

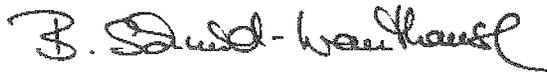
Die aktuelle BARACLUDE-Fachinformation<sup>4</sup> finden Sie auf der EMEA-Website, <http://www.emea.eu.int/>

Mit freundlichen Grüßen

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA



ppa. Dr. Bernd Winterhalter  
Executive Medical Direktor



ppa. Beate Schmid-Krauthause  
Director Regulatory Affairs

#### LITERATURVERWEISE

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006. Auf der Website: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Feb. 5, 2007.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.
3. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1444-1448.
4. Baraclude® (Entecavir) Summary of Product Characteristics, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.