

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von  
H. C. Diener  
K. Kochsiek  
E. Mutschler  
J. Schölmerich  
C. Unger

Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom  
Standards und Optionen 2010



Infektiöse Endokarditis

Daptomycin bei übergewichtigen Patienten

Arzneimittel-beschichtete Stents

- Dauer der antithrombotischen Therapie  
- Everolimus- versus Paclitaxel-Beschichtung

ACCORD-Studie: Nutzen der  
intensivierten Lipid- und Blutdrucktherapie

Neues zentral wirksames Analgetikum

7/8

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
28. Jahrgang · Heft 7/8  
Juli/August 2010

## Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg  
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. med. Mirjam Tessmer  
Dr. Tanja Liebing  
Birgit Hecht  
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. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn  
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. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin  
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Jürgen Schölmerich, Regensburg

**Wodurch wird der Zugang zu innovativen Arzneimitteln limitiert?** 219

## Übersichten

Nadia Harbeck, Sabine Latta, Marwa Salem und Susanne Frisse, Köln

**Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom** 220

Standards und Optionen 2010

**Zertifizierte Fortbildung**



229

Pramod M. Shah, Frankfurt am Main

**Infektiöse Endokarditis – Risikofaktoren, Erreger, antibakterielle Therapie** 231

## Fragen aus der Praxis

**Daptomycin – Dosisanpassung bei übergewichtigen Patienten erforderlich?** 241

## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung** 243

Tuberkulose: Hemmung der mykobakteriellen ATP-Synthase als neue Therapieoption

**Therapiehinweise** 244

Wirkstoff-freisetzende Stents: Duale antithrombotische Therapie für ein Jahr – Arzneimittel-beschichtete Stents der 2. Generation: Everolimus-Stent besser als Paclitaxel-Stent? – Chronische Lebererkrankungen: Rifaximin beugt hepatischer Enzephalopathie vor – Schlaganfall: Epoetin beim akuten ischämischen Insult ohne neuroprotektive Wirkung – Diabetes mellitus Typ 2: Kombination Fibrat plus Statin ohne Vorteil für die Prävention vaskulärer Ereignisse – Diabetes mellitus Typ 2: Aggressive Blutdrucksenkung erniedrigt das Risiko für Schlaganfall, aber nicht für andere kardiovaskuläre Ereignisse

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 249

Rheumatoide Arthritis: „Nachtcorticoid“ bessert Krankheitsverlauf – Therapie starker Schmerzen: Tapentadol, neue Substanz mit dualen Wirkprinzip – Lipid-senkende Therapie: Viel erreicht – aber noch mehr möglich – Personalisierte Therapie des NSCLC: REASON sammelt Daten zu EGFR-Mutationen bei Kaukasiern – HBV-Reinfektionsprophylaxe: Erstes subkutan injizierbares Hepatitis-B-Immunglobulin

**Impressum** 254

## Wodurch wird der Zugang zu innovativen Arzneimitteln limitiert?

Deutschland gilt als Land der Forschung und Innovation. Deren Köpfe werden als Kapital der Zukunft angesehen. Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass Deutschland bei der Penetration des Marktes für innovative Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, praktisch das Schlusslicht unter den relevanten Ländern bildet. Dies könnte verschiedene Ursachen haben:

- übertriebenen Einsatz in anderen Ländern infolge anderer Fortbildung,
- aktiveres Marketing oder
- höhere Ausgaben für das Gesundheitswesen, denn die Innovationen sind meist teuer.

Letzteres ist mit Ausnahme der Schweiz aber offensichtlich nicht der Fall. Aktiveres Marketing als Ursache halte ich für unwahrscheinlich, auch wenn die Möglichkeit, direkt beim Patienten zu werben, wie sie beispielsweise in den USA gegeben ist, vermutlich zu erhöhter Marktpenetranz führt.

Sollte es also tatsächlich an der Fortbildung liegen? Wieder sind mehrere Szenarien denkbar: Mangelnde Fortbildung bezüglich des Potenzials der Innovationen oder – im Vergleich zu anderen Ländern – bessere Fortbildung bezüglich der Risiken und Probleme. Beides erscheint unwahrscheinlich, wenn man die Größenordnung der Unterschiede (Faktor 4 bis 5) bedenkt.

Ist es also einfach eine größere Zurückhaltung gegenüber Innovationen, wie sie in unserer Gesellschaft und damit auch bei Ärzten und Patienten gegenüber vielen Dingen, von der Atomkraft über die grüne Gentechnik bis zur Transplantationsmedizin – zumindest was die Spenderbereitschaft angeht –, zu finden ist? Sollte dies der Fall sein, wäre die Vorstellung der Politik vom Land der Forscher und Denker utopisch – es wird auf Dauer nicht funktionieren, wenn erdachte und erforschte Innovationen nur exportiert werden. So erfreulich es ist, dass die klinische Forschung in Deutschland wieder im Aufwind ist, so wenig können wir langfristig akzeptieren, dass die Ergebnisse, wenn sie innovative Therapien hervorbringen, nicht auch hierzulande genutzt werden.

Es ist sicher vernünftig, Neues nicht unkritisch und mit der Gießkanne anzuwenden, es ist aber im Interesse der Patienten und der Ökonomie nicht sinnvoll, in Innovationsfurcht zu verharren. Auch unsere Patienten in Deutschland müssen adäquaten Zugang zu nützlichen Innovationen haben. Dies erfordert allerdings auch eine kritische Bewertung des Nutzens – das muss in eigenem Interesse auch die Industrie sehen. Eine finanzielle Begründung für eine eingeschränkte Nutzung innovativer und erwiesenermaßen nützlicher Therapien sollte es in einem Land, das zu den reichen Ländern dieser Welt gehört, gewiss nicht geben. Dass dies voraussetzt, mit den Ressourcen sinnvoll und wirtschaftlich umzugehen, sollte uns ebenfalls allen klar sein.

*Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg*

# Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom

## Standards und Optionen 2010

Nadia Harbeck, Sabine Latta, Marwa Salem und Susanne Frisse, Köln

Die Behandlung des frühen Mammakarzinoms basiert unter kurativer Zielsetzung auf einem multimodalen Konzept. Ein Bestandteil der Behandlung ist die adjuvante Chemotherapie. Welches Regime bei welcher Patientin infrage kommt, ob Anthracyclin-haltig oder -frei, ob dosisdichte oder dosisintensivierte Therapie, hängt unter anderem vom Alter, dem Menopausenstatus sowie dem Hormonrezeptor- und Nodalstatus ab. Auch eine zielgerichtete Therapie kommt bei der Behandlung des frühen Mammakarzinoms zum Einsatz, beispielsweise bei HER2-positiven Tumoren. In diesem Artikel werden Entscheidungsfaktoren, die bei der Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie zu berücksichtigen sind, verschiedene Chemotherapieregime sowie häufige Nebenwirkungen und deren Behandlung dargestellt.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:220-8.*

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in den westlichen Industrieländern, jede 8. bis 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Im Frühstadium ohne bildgebend nachweisbare Metastasen ist das Mammakarzinom prinzipiell heilbar, jedoch können bereits einzelne Tumorzellen im Körper verstreut sein. Deshalb gilt das Mammakarzinom heute bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als potenziell systemische Erkrankung und eine moderne, kurativ ausgerichtete Primärtherapie beinhaltet neben lokoregionären Maßnahmen (Operation, gegebenenfalls Bestrahlung) die adjuvante medikamentöse Systemtherapie.

Durch die adjuvante Systemtherapie mit den in den letzten 10 bis 20 Jahren zur Verfügung stehenden Medikamenten (Tamoxifen, Anthracyclin-haltige Kombinationschemotherapie) kann die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu versterben, um etwa 50% reduziert werden [1]. Die verbesserte Systemtherapie ist damit neben der verbesserten Früherkennung einer der Faktoren, der die sinkende Mammakarzinom-Mortalität, die in westlichen Ländern wie den USA oder England beobachtet wird [2], erklären kann. Eine weitere Verbesserung der Heilungschancen wird durch inzwischen zur Verfügung stehende Therapeutika wie Taxane, Aromatasehemmer oder Trastuzumab erwartet.

Aktuelle, evidenzbasierte Therapierichtlinien für Deutschland finden sich in den jährlich aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission „Mamma“ [3] sowie in der interdisziplinären S3-Leitlinie „Mammakarzinom“ der Deutschen Krebsgesellschaft [4]. Internationale Empfehlungen geben das alle zwei Jahre stattfindende St. Gallen Konsensus Meeting [5] sowie die Leitlinien des National Cancer Center Network (NCCN) [6].

### Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie

Folgende Faktoren werden zur Festlegung des Konzepts der adjuvanten Systemtherapie herangezogen:

- Alter
- Menopausenstatus
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen- [ER] und Progesteronrezeptoren [PR])
- Nodalstatus (Anzahl der befallenen Lymphknoten)
- Grading
- Tumorgröße
- HER2-Status (siehe **Infokasten 1**)
- Gefäßeinbruch (Lymphangiosis/Hämangiosis carcinomatosa)
- Fakultative Risikoparameter (z.B. uPA/PAI-1, Multigenassays; siehe **Infokasten 1**)

Hormonrezeptor-positive Tumoren gelten als endokrin empfindlich und werden mit einer adjuvanten endokrinen Therapie behandelt. Neben dem Hormonrezeptorstatus sind Alter und individuelles Rezidivrisiko wichtige Kriterien für die Entscheidung zwischen einer alleinigen endokrinen Therapie und einer chemo-endokrinen Therapie (**Abb. 1**). HER2-positive Tumoren werden in der Regel mit einer Chemotherapie sowie einer adjuvanten Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab über ein Jahr behandelt (**Abb. 1**). Konventionelle adjuvante Systemtherapien wie Chemotherapie oder endokrine Therapie reduzieren beim Mammakarzinom das relative Rezidivrisiko unabhängig voneinander um jeweils etwa 25%. Zur orientierenden Abschätzung

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, Sabine Latta, Marwa Salem, Susanne Frisse, Brustzentrum, Frauenklinik, Universitätsklinik Köln, Kerpener Straße 34, 50931 Köln, E-Mail: nadia.harbeck@uk-koeln.de

**Infokasten 1: Faktoren, die bei der Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie eine Rolle spielen können**

**HER2-Status:** HER2/neu (Human epidermal growth factor receptor 2) gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren, stimuliert die Zellproliferation und hemmt die Apoptose und ist in ungefähr 20–30% der primären Mammakarzinome überexprimiert. Der Nachweis einer HER2/neu-Überexpression („HER2-positiv“) erfolgt immunhistochemisch; in der Therapie wird der gegen den extrazellulären Teil des Rezeptors gerichtete Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) eingesetzt. Da Daten zur Wirksamkeit einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie nur in Verbindung mit Chemotherapie vorliegen, wird bei HER2-positiven Tumoren in der Regel eine Chemotherapie angeboten.

**uPA/PAI-1:** Der physiologisch im Blutkreislauf zirkulierende Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) wird u. a. durch den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) gehemmt. Bei verschiedenen Krebserkrankungen ist die Expression von uPA und PAI-1 im Tumorgewebe erhöht. Beim Mammakarzinom gelten uPA und PAI-1 als validierte Prognosefaktoren, deren Bestimmung – mittels qualitätskontrollierter standardisierter ELISA im Primärtumorextrakt – zur Risikoeinteilung beim nodal-negativen Karzinom empfohlen wird (AGO-/ASCO-Leitlinien): Bei nodal-negativem Mammakarzinom mit niedrigen uPA-/PAI-1-Werten (ca. 50% der Fälle) ist die Prognose sehr gut und eine adjuvante Chemotherapie scheint nicht erforderlich zu sein, bei nodal-negativem Karzinom und hohen uPA-/PAI-1-Werten ist das Rezidivrisiko hoch, die Patientinnen profitieren aber sehr von einer adjuvanten Chemotherapie.

**Genexpressionsprofile (Einsatz in Studien):**

**Oncotype DX®:** Assay, bei dem mittels RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion) in einer formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeprobe eines Mammakarzinoms die Expression von 21 Genen, die mit Brustkrebs in Verbindung gebracht werden, gemessen wird. Daraus wird ein „Recurrence score“ (RS) zur Abschätzung des Nutzens einer Chemotherapie und des Rückfallrisikos erstellt; entwickelt wurde der Test für das frühe, Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinom.

**MammaPrint®:** DNS-Mikroarray-basierter Test, mit dem die Aktivität von 70 Genen in einer Mammakarzinom-Gewebeprobe gemessen wird. Aus den Expressionsstufen dieser Gene wird ein Score zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit (hoch/niedrig) eines Wiederauftretens des Karzinoms ermittelt.

des individuellen Risikos und des zu erwartenden Therapieeffekts kann das Computerprogramm „Adjuvant!Online“ hilfreich sein [7]. Die Therapieempfehlungen des aktuellen St. Gallen Konsensus richten sich primär nach den bisher bekannten Zielstrukturen der Therapie (Hormonrezeptoren, HER2) und erst in zweiter Linie nach dem Rezidivrisiko [5].

**Hormonrezeptor-negatives/-positives Mammakarzinom**

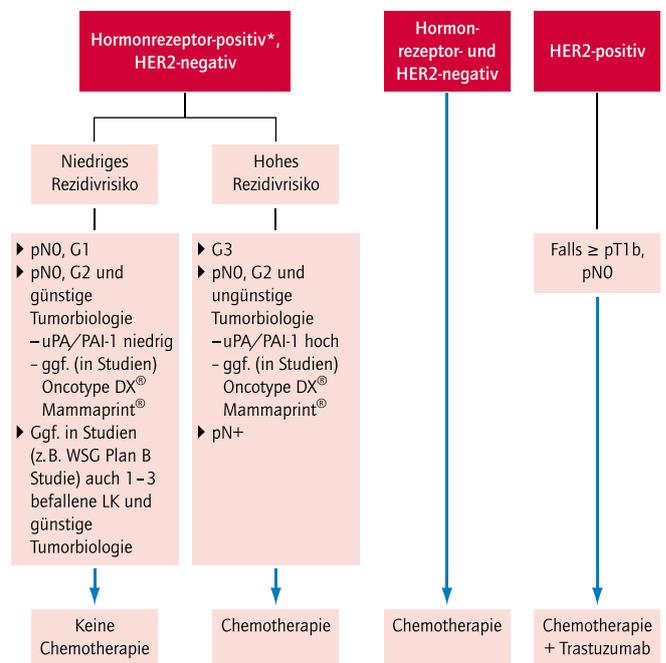
Bei *Hormonrezeptor-negativen Tumoren* gilt eine adjuvante Chemotherapie mangels Alternativen generell als indiziert. Bei *Hormonrezeptor-positiven Tumoren* ist eine adjuvante Chemotherapie immer dann indiziert, wenn ihr Nutzen größer ist als eventuell auftretende schwere Nebenwirkungen, das heißt, wenn das Rezidivrisiko hoch genug ist. In der Regel wird daher bei folgenden Indikationen eine adjuvante Chemotherapie angeboten (Abb. 1):

- Befallene axilläre Lymphknoten (nodal-positives Mammakarzinom)

- Fragliche endokrine Empfindlichkeit, das heißt bei nur geringgradig positiven Hormonrezeptoren
- HER2-positiver Tumor, da Wirksamkeitsdaten zur adjuvanten Trastuzumab-Therapie nur in Verbindung mit Chemotherapie vorliegen
- Alter unter 35 Jahren
- Nodal-negative Patientinnen mit aggressiver Tumorbio-logie (z. B. G3 [= gering differenziert], hohes uPA/PAI-1)

**Nodal-negatives Mammakarzinom**

Beim nodal-negativen Mammakarzinom spielt vor Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie die genaue Abschätzung des Rückfallrisikos eine wichtige Rolle, da etwa 70% dieser Patientinnen durch die lokoregionäre Therapie allein als geheilt gelten. Bei der HER2-negativen Erkrankung gelingt diese Risikoeinschätzung anhand etablierter Prognosefaktoren wie Alter, Tumorgroße, Grading oder Hormonrezeptorstatus nur unzureichend. Die ersten neuen, auf höchstem Evidenzniveau prospektiv validierten Prognosefaktoren sind die Invasionsfaktoren *uPA* und *PAI-1* (siehe Infokasten 1) [8], deren Bestimmung in den Leitlinien von AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) [3] und ASCO (American Society of Clinical Oncology) [9] für die Risikoeinteilung beim nodal-negativen Mammakarzinom empfohlen wird, wenn die klinisch-pathologischen Kriterien keine eindeutige Risikoabschätzung erlauben. Die uPA/PAI-1-Bestimmung erfolgt im Primärtumorextrakt, das heißt im Frischgewebe, mittels qualitätskontrollierter, standardisierter ELISA-Tests; für andere Testsysteme (z. B. Immunhistochemie, PCR) liegen keine klinisch relevanten Daten



**Abb. 1. Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom**

Die Abbildung zeigt die Indikationsstellung anhand der aktuellen AGO-Empfehlungen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; www.ago-online.de). Selbstverständlich fließen im klinischen Alltag Patientenwunsch und Komorbiditäten in die Therapieentscheidung mit ein.

\* bei endokrin empfindlicher, also Hormonrezeptor-positiver Erkrankung ist immer eine adjuvante endokrine Therapie indiziert

vor. Etwa die Hälfte der nodal-negativen Patientinnen haben niedrige uPA- und PAI-1-Werte im Primärtumor und damit eine so gute Prognose, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht notwendig erscheint. Nodal-negative Patientinnen mit hohen uPA-/PAI-1-Werten haben ein hohes Rezidivrisiko, profitieren aber sehr von einer adjuvanten Chemotherapie. Die optimale adjuvante Chemotherapie bei nodal-negativen Hochrisiko-Patientinnen, die entweder anhand etablierter kliniko-pathologischer Faktoren oder anhand der Marker uPA und PAI-1 ermittelt wurden, wurde in der NNBC-3 Europe Studie (siehe Infokasten 2, Seite 226) [10] (n=4 150) evaluiert; erste Ergebnisse werden für 2011 erwartet.

Eine weitere Möglichkeit, das Rückfallrisiko durch Analyse des Primärtumors abzuschätzen, bieten Genexpressionsprofile, die beispielsweise durch DNS-Mikroarray („Genchip“) oder Multiplex-PCR ermittelt werden können. Die klinische Relevanz von *Oncotype DX*<sup>®</sup> und dem *70-Genprofil* (MammaPrint<sup>®</sup>) (siehe Infokasten 1) wurde retrospektiv dokumentiert [11 bzw. 12], prospektive Studien (z. B. MINDACT [13], TAILORx [14]; siehe Infokasten 2) laufen derzeit weltweit. In Deutschland wird in der Plan-B-Studie (Infokasten 2) [15] die klinische Wertigkeit von *Oncotype DX*<sup>®</sup> im Vergleich zur Bestimmung von uPA/PAI-1 bei Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten untersucht. Während die AGO die Bestimmung von uPA/PAI-1 bereits zur klinischen Therapieentscheidung beim nodal-negativen Karzinom empfiehlt („+“), wird für die Genexpressionsprofile aufgrund der fehlenden prospektiven klinischen und methodischen Validierung die Studienteilnahme angeraten („+/-“).

### Ältere Patientinnen

Für Frauen ≥ 70 Jahre gibt es nur wenige Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Die Evidenz durch Daten aus randomisierten Studien in der Oxford-Overview-Analyse erlaubt nur für Patientinnen ≤ 69 Jahre klare Aussagen über die Wirksamkeit adjuvanter Chemotherapie [1]. Neuere Studien haben oft keine kalendarische Altersbegrenzung mehr, sondern orientieren sich vielmehr am biologischen Alter und an Komorbiditäten. Muss et al. konnten jedoch zeigen, dass auch Patientinnen ≥ 65 Jahre bei Indikation zur adjuvanten Chemotherapie von einer Standardchemotherapie, in diesem Fall 4-mal AC (Doxorubicin plus Cyclophosphamid) oder 6-mal CMF (Cyclophosphamid plus Methotrexat plus Fluorouracil) verglichen mit 6 Zyklen Capecitabin-Monotherapie, profitieren [16]. Eine Metaanalyse aus den CALGB (Cancer and Leukemia Group B)-Studien zeigt darüber hinaus, dass auch Patientinnen ≥ 65 Jahre von einer Verbesserung der Standardtherapie im Rahmen von Studien profitieren [17]. Die Daten der deutschen ICE-Studie (Infokasten 2) [18] stehen noch aus.

### Adjuvante Chemotherapie

Mit einer adjuvanten Chemotherapie sollte idealerweise innerhalb der ersten sechs Wochen nach der Operation begonnen werden. Eine Verzögerung über 12 Wochen hinaus sollte vermieden werden, um keinen Wirkungsverlust in Kauf zu nehmen [19, 20]. Die Einhaltung der geplanten Dosis ist ebenfalls wichtig, um die volle Wirksamkeit zu erhalten [21]. Um diese Zeitfenster einzuhalten, Dosiskom-

	Oxford		AGO
	LoE	GR	
Anthracycline (statt CMF)	1a	A	++
Taxane (nodal-positiv)	1a	A	++
Taxane (nodal-negativ)	2b	B	+/-*
Taxane können für NO-Patienten mit hohem Rezidivrisiko von Vorteil sein	2b	B	+
Dosisdichte Therapie (N+)	1b	B	+*
CMF (statt keiner Therapie)	1a	A	++

\* Studienteilnahme empfohlen

Abb. 2. AGO-Empfehlungen 2010 zur adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms (ohne Trastuzumab)

++: uneingeschränkt empfohlen; +: kann durchgeführt werden; +/-: kann in Einzelfällen durchgeführt werden;

LoE: Level of Evidence; GR: Grade of Recommendation

promissen vorzubeugen und Dosisdichte und Dosisintensität konstant zu halten, wird heutzutage die Strahlentherapie erst nach vollständig abgeschlossener Chemotherapie begonnen. Eine gegebenenfalls notwendige endokrine Therapie folgt ebenfalls erst nach Abschluss der Chemotherapie – eine simultane chemo-endokrine Therapie setzt die Wirksamkeit der Chemotherapie um etwa 30% herab [22] und sollte daher vermieden werden. Die aktuellen Empfehlungen der AGO zur adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms sind in **Abbildung 2** zusammengefasst. Eine Übersicht über die zur leitliniengerechten adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzten Chemotherapeutika gibt **Tabelle 1**.

### Die Rolle Anthracyclin-haltiger Therapien

Als „proof of principle“ für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom werden die Daten zu CMF von Bonadonna und Kollegen gesehen [23]. Heute gelten Anthracycline und Taxane als die wirksamsten Chemotherapien beim Mammakarzinom. Im Vergleich zu CMF reduziert eine Anthracyclin-haltige Chemotherapie das

Tab.1. Chemotherapeutika zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Substanzgruppe	Arzneistoffe (Beispiele)	Handelsnamen (Beispiele)
<b>Topoisomerase-Inhibitoren</b>		
Anthracycline	Doxorubicin (Adriamycin)	Adriblastin <sup>®</sup>
	Epirubicin	Farmorubicin <sup>®</sup>
<b>Alkylanzien</b>		
Stickstofflost-Derivate	Cyclophosphamid	Endoxan <sup>®</sup>
Platin-Derivate	Carboplatin	Carbomedac
<b>Antimetabolite</b>		
Folsäureantagonisten	Methotrexat	Metex <sup>®</sup>
Pyrimidinantagonisten	Fluorouracil	5-FU Hexal
	Capecitabin	Xeloda <sup>®</sup>
<b>Mitosehemstoffe</b>		
Taxane	Docetaxel	Taxotere <sup>®</sup>
	Paclitaxel	Taxol <sup>®</sup>
<b>Monoklonale Antikörper</b>		
	Trastuzumab	Herceptin <sup>®</sup>

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

absolute Rezidiv- und Mortalitätsrisiko um etwa 4% nach zehn Jahren [1]. Die Effektivität der Anthracyclin-haltigen Zweierkombination (4-mal AC oder EC [Doxorubicin bzw. Epirubicin plus Cyclophosphamid; Tab. 2]) ist jedoch als äquivalent zum klassischen oralen CMF nach Bonadonna einzuordnen [24–26]. Die Überlegenheit gegenüber CMF bezieht sich vor allem auf Anthracyclin-haltige Polychemotherapien mit mindestens drei Substanzen [27] oder eine Anthracyclin-CMF-Sequenz [28]. Bei einer Anthracyclin-haltigen Zweierkombination bewirkt weder eine Dosiserhöhung [29] noch eine erhöhte Zyklenzahl [26] einen signifikanten Überlebensvorteil.

In der adjuvanten Situation gibt es eine hinsichtlich der Wirksamkeit optimale Anthracyclin-Dosierung – diese liegt für Epirubicin bei  $\geq 30$  mg/m<sup>2</sup>/Woche und für Doxorubicin bei  $\geq 20$  mg/m<sup>2</sup>/Woche. Leitliniengerechte rein Anthracyclin-haltige Schemata zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms sind in **Tabelle 2** angegeben.

Aufgrund der potenziell schwerwiegenden Langzeitnebenwirkung Spätkardiotoxizität wäre es wichtig zu wissen, welche Patientinnen besonders von einer Anthracyclin-haltigen Therapie profitieren. In einer MA.5-Subgruppenanalyse (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC CTG] Mammary 5 [MA.5]) zeigte sich der Vorteil für das CEF-Schema (Cyclophosphamid 75 mg/m<sup>2</sup> p. o. Tag 1–14 plus Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i. v. Tag 1+8 plus Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i. v. Tag 1+8) gegenüber CMF nur bei HER2-positiven Tumoren [30]. Diese Daten werden durch eine aktuelle Metaanalyse [31] bestätigt. Vermutlich ist für die Korrelation die Zielstruktur für Anthracycline, Topoisomerase II, verantwortlich, deren Gen nahe HER2 auf dem Chromosom 17 liegt [32]. Auf eine konventionelle Anthracyclin/Taxan-haltige Chemotherapie zeigten triple negative (also Hormonrezeptor- und HER2-negative) Patientinnen

Tab. 2. Leitliniengerechte rein Anthracyclin-haltige Schemata zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Schema	Medikamente	Dosierung mg/m <sup>2</sup>	Zyklen	Häufige Nebenwirkungen (Grad III/IV)
FEC bzw. FAC	Fluorouracil Epirubicin bzw. Doxorubicin Cyclophosphamid	500 100 50–60 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	Febrile Neutropenie ca. 3%; Stomatitis ca. 4%; Kardiotoxizität <2%
EC bzw. AC	Epirubicin bzw. Doxorubicin Cyclophosphamid	90 60 600	4 Zyklen alle 3 Wochen	Febrile Neutropenie 1–2%; Stomatitis ca. 4%; Kardiotoxizität <2%
EC-CMF bzw. E-CMF bzw. A-CMF	Epirubicin und Cyclophosphamid bzw. Epirubicin mono bzw. Doxorubicin mono danach Cyclophosphamid Methotrexat Fluorouracil	90 600 100 75 500–600 40 d 1+8 600	4 Zyklen alle 3 Wochen alle 4 Wochen	Vergleichbar zu reinem EC oder CMF, aber eventuell verstärkt durch kumulative Dosis und längere Dauer

Tab. 3. Leitliniengerechte Anthracyclin/Taxan-haltige Schemata zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms (konventionell dosiert)

Schema	Medikamente	Dosierung mg/m <sup>2</sup>	Zyklen	Häufige Nebenwirkungen (Grad III/IV)
FEC-DOC	Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid danach Docetaxel	500 100 500 100	3 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	Wie FEC (Tab. 2) Stomatitis ca. 6%; Ödem ca. 5%
AC-T bzw. EC-T	Doxorubicin bzw. Epirubicin Cyclophosphamid danach Paclitaxel	60 90 600 175	4 Zyklen alle 3 Wochen 4 Zyklen alle 3 Wochen	Wie AC, zusätzlich bei Paclitaxel allergische Reaktionen ca. 6%; Neuropathie II.–IV. Grades 15%
TAC	Docetaxel Doxorubicin Cyclophosphamid	75 50 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	Febrile Neutropenie 24%; Stomatitis 7%; Kardiotoxizität ca. 2%

allerdings sehr gute Ansprechraten [33]. Nach heutigem Kenntnisstand sollten weder HER2 noch Topoisomerase II für die Entscheidung für oder gegen Anthracycline verwendet werden, da klinische Daten widersprüchlich sind und die optimale Testmethode für Topoisomerase II (RNA, Protein) noch nicht feststeht.

**Taxane**

Durch den Einsatz von Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel) zusätzlich zu Anthracyclin-haltigen Schemata kann eine signifikante Überlebensverbesserung erreicht werden. Die bisher vorliegenden Studiendaten betreffen überwiegend das nodal-positive Mammakarzinom (z.B. CALGB 9344 [34], NSABP B-28 [35], BCIRG 001 [36], PACS 01 [37], WSG EC-DOC [38]), zu dessen Therapie die Taxane derzeit zugelassen sind und als Standard gelten. Sowohl für Kombinationstherapien (z.B. 6-mal TAC; Tab. 3) als auch für Sequenztherapien (z.B. 4-mal AC/EC → 4-mal Paclitaxel; 3-mal FEC → 3-mal Docetaxel; Tab. 3) wurde eine Überlegenheit gegenüber einer Anthracyclin-haltigen Kombinationstherapie (ohne Taxan) gezeigt [37, 39]. Die BCIRG-005-Studie (siehe Infokasten 2) [40] ergab, dass 6-mal TAC einer Sequenz aus 4-mal AC → 4-mal Docetaxel hinsichtlich der Wirksamkeit gleichwertig ist. Bei den Nebenwirkungen kamen febrile Neutropenien unter der TAC-Therapie mit 17,9 versus 8,5% deutlich häufiger vor, wohingegen die anderen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Diarrhö annähernd gleich häufig auftraten [41]. Die Anthracyclin/Taxan-haltige Therapie sollte mindestens aus 6 bis 8 Zyklen bestehen, 4 Zyklen sind nicht ausreichend [41]. In der adjuvanten Situation gelten wöchentlich 80 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel und 100 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel alle drei Wochen als wirksamste Möglichkeit, Taxane in konventionell dosierten Schemata einzusetzen [42]. Erste Daten zur Anthracyclin- und Taxan-haltigen adjuvanten Chemotherapie bei nodal-negativen Hochrisikopatientinnen zeigte die GEICAM (Grupo Español de Investigación

del Cáncer de Mama)-Studiengruppe auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008: 6-mal TAC war hier 6-mal FAC hinsichtlich des rezidivfreien, nicht aber des Gesamtüberlebens überlegen [43]. In der NNBC-3 Europe Studie (AGO-B; GBG [German Breast Group]; EORTC PBG [European Organisation for Research and Treatment of Cancer PathoBiology Group]; Studienleitung: Prof. Thomsen, Halle (LKP), Prof. Harbeck, Köln; siehe **Infokasten 2**) wurde die Sequenz 3-mal FEC → 3-mal Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> gegen den bisherigen Standard 6-mal FEC geprüft [10]. Die Ergebnisse werden Anfang 2011 vorliegen. Durch den Einsatz weiterer Chemotherapiesubstanzen (z.B. Gemcitabin) zusätzlich zu einer Anthracyclin/Taxan-haltigen Chemotherapie wurde bisher bei konventionell dosierten Therapien in der adjuvanten Situation kein signifikanter Vorteil erzielt [44].

### Anthracyclin-freie Therapie

Die Kombination TC (4-mal Docetaxel/Cyclophosphamid; **Tab. 4**) ist dem alten Standard 4-mal AC bezüglich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens überlegen [45, 46]. Vier Zyklen TC gelten als Anthracyclin-freie Option (AGO-Empfehlung „+“) für Patientinnen, bei denen beispielsweise aufgrund kardialer Komorbidität keine Anthracycline gegeben werden können. Aufgrund der Erfahrungen mit den Anthracyclin-haltigen Zweierkombinationen sollte TC außerhalb von Studien ausschließlich mit den evidenzbasierten vier Zyklen eingesetzt werden. Ob diese Anthracyclin-freie Option bei höhergradigem Rezidivrisiko auch einer Anthracyclin-Taxan-Sequenz gleichwertig ist, wird derzeit in Studien (z. B. Plan B [15], Success C [47]; siehe **Infokasten 2**) geprüft.

### Dosisdichte und dosisintensivierte Chemotherapie

Der Einsatz dosisdichter, Wachstumsfaktor-unterstützter Anthracyclin-, Taxan(Paclitaxel)- und Cyclophosphamid-haltiger Chemotherapien (Beispiele siehe **Tabelle 5**) scheint nach den Daten der CALGB 9741 (siehe unten und **Infokasten 2**) [48] und der AGO ETC-Studie [49] gerade auch bei Hochrisikopatientinnen vorteilhaft. Nach der Norton-Simon-Hypothese wirkt Chemotherapie besser, wenn die einzelnen Therapiezyklen in kürzeren Abständen gegeben werden, um das Regenerationsintervall für die malignen Zellen so kurz wie möglich zu halten [50]. Durch die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) kann die wöchentliche Dosisintensität auch unter ambulanten Bedingungen beträchtlich gesteigert werden.

In der vierarmigen CALGB-Studie 9741 wurde das Konzept der Dosisdichte konsequent untersucht und Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> sowie Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> als Standarddosierungen eingesetzt [48]. Zwei Arme setzten die Medikamente klassisch ein, das heißt Doxorubicin und Cyclophosphamid in Kombination als AC gefolgt von Paclitaxel (AC-T). In den beiden anderen Armen wurden alle Medikamente als sequenzielle Monotherapien (Doxorubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid; ATC) gegeben. In beiden Gruppen war jeweils ein Arm G-CSF-unterstützt mit zweiwöchigen Abständen dosisdicht angelegt (sogenannte dd(dosisdichte)-ATC oder -AC-T-Therapie). Nach

Tab. 4. Leitliniengerechte Anthracyclin-freie Schemata zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Schema	Medikamente	Dosierung mg/m <sup>2</sup>	Zyklen	Häufige Nebenwirkungen (Grad III/IV)
TC	Docetaxel	75	4 Zyklen alle 3 Wochen	Febrile Neutropenie 5%
	Cyclophosphamid	600		
CMF	Cyclophosphamid (oder Cyclophosphamid 100 mg/m <sup>2</sup> p. o. Tag 1-14)	500-600	6 Zyklen alle 4 Wochen	Febrile Neutropenie 1-2% Stomatitis 4%; Kardiotoxizität <1%
	Methotrexat Tag 1+8	40		
	Fluorouracil Tag 1+8	600		

36 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die dosisdichte Anwendung hinsichtlich Rezidivfreiheit (82% vs. 75% nach vier Jahren, p=0,01) und Gesamtüberleben (92% vs. 90%, p=0,013). Dieser Überlebensvorteil bestätigte sich auch nach 69 Monaten medianer Beobachtungszeit. Der Vergleich der beiden konventionellen 3-wöchentlichen Schemata (Kombination vs. Sequenz) ergab keine Unterschiede. Die Toxizitäten waren bei dosisdichter Anwendung im Wesentlichen vergleichbar zur konventionellen 3-wöchentlichen Chemotherapie. Granulozytopenie und febrile Neutropenie waren in den dosisdichten Armen mit G-CSF-Gabe geringer, dagegen war die Anämierate – vor allem bei dd-AC-T mit 13% Transfusionen – deutlich höher. Schwere Neurotoxizitäten waren in den AC-T-Armen (normal und dosisdicht) signifikant höher

Tab. 5. Dosisdichte/dosisintensivierte Anthracyclin/Taxan-haltige Schemata zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Schema	Medikamente	Dosierung mg/m <sup>2</sup>	Zyklen	Häufige Nebenwirkungen (Grad III/IV)
<b>Dosisdicht, dosisintensiviert</b>				
ETC	Epirubicin	150	jeweils 3 Zyklen alle 2 Wochen mit G-CSF	Febrile Neutropenie ca. 7%; vor allem Transfusionen (ohne Erythropoetin 28% Transfusionen; mit Erythropoetin 12%); Neuropathie II.-IV. Grades 30%
	danach Paclitaxel	225		
	danach Cyclophosphamid	2000		
<b>Dosisdicht</b>				
dd-AC-T bzw. dd-EC-T	Doxorubicin bzw. Epirubicin	60 bzw. 90	4 Zyklen alle 2 Wochen mit G-CSF	Wie AC-T, jedoch höhere Anämieraten; Transfusionen 13%; Neuropathie III.-IV. Grades 4%
	Cyclophosphamid	600		
	danach Paclitaxel	175	4 Zyklen alle 2 Wochen mit G-CSF	

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

(etwa 4%) als in den streng sequenziellen ATC-Armen (2%;  $p=0,0050$ ) [48].

In Deutschland wurde das dosisdichte und dosisintensierte ETC-Schema entwickelt [49]. Patientinnen ( $n=1\,284$ ) mit  $\geq 4$  befallenen Lymphknoten erhielten randomisiert entweder ein konventionelles 3-wöchentliches Standard-schema mit vier Zyklen Epirubicin  $90\text{ mg/m}^2$  und Cyclophosphamid  $600\text{ mg/m}^2$  gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel  $175\text{ mg/m}^2$  (EC-T q21) oder eine G-CSF-unterstützte Therapie mit drei Zyklen Epirubicin  $150\text{ mg/m}^2$  gefolgt von zunächst drei Zyklen Paclitaxel  $225\text{ mg/m}^2$  und dann drei Zyklen Cyclophosphamid  $2\,500\text{ mg/m}^2$ , jeweils im Abstand von zwei Wochen (q14). Die Rate febriler Neutropenien betrug 2 versus 7%; therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf. Nach fünf Jahren zeigte sich sogar im Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied (82 vs. 77%;  $p=0,029$ ). In der vorab stratifizierten Untergruppe mit  $\geq 10$  befallenen Lymphknoten blieb der Vorteil im rezidivfreien Überleben signifikant. Dies sind die besten bisher publizierten Überlebensergebnisse in dieser Hochrisikopopulation.

In der GAIN-Studie (GBG, AGO; Infokasten 2) wurde beim nodal-positiven Mammakarzinom untersucht, ob das Konzept der dosisdichten, dosisintensivierten Therapie durch den zusätzlichen Einsatz einer vierten Substanz (Capecitabin) noch zu verbessern ist [51]. Aufgrund der Erfahrungen der GAIN-Studie wird ETC mit einer Cyclophosphamid-Dosis von  $2\,000\text{ mg/m}^2$  und einer Antibiotikaphylaxe mit  $500\text{ mg}$  Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®) an den Tagen 5 bis 12 für den klinischen Alltag empfohlen.

Die Hochdosischemotherapie hat beim Mammakarzinom aufgrund der heterogenen Datenlage derzeit keinen Stellenwert. Zwar gibt es eine Studie mit positiven Ergebnissen [52], doch in dieser wie auch in allen anderen Studien enthält der Kontrollarm keine Taxane und entspricht somit nicht dem heutigen Standard.

## Nebenwirkungen und Supportivtherapie

### Neutropenie/Infektionen

Eine Rate febriler Neutropenien von  $>20\%$  stellt nach den neuen EORTC-Leitlinien [53] die Indikation zur primärprophylaktischen G-CSF-Gabe dar. Danach ist beim Mammakarzinom die primäre G-CSF-Prophylaxe obligat bei TAC sowie bei dosisdichter Therapie. Unter G-CSF und prophylaktischer Antibiotikagabe reduziert sich die Inzidenz der febrilen Neutropenie, die wiederum ein relatives Risiko für eine infektiionsbedingte Mortalität ist, auf  $0,58$  [54]. Eine Sekundärprophylaxe sollte immer erfolgen, wenn im vorangegangenen Zyklus eine febrile Neutropenie aufgetreten war [54]. Für die Antibiotikaphylaxe haben sich die Chinolone als am wirksamsten erwiesen, da es sich meist um Erreger des Gastrointestinaltrakts handelt [54].

### Nausea und Emesis

Gemäß der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)-Guidelines [55] erfolgt die antiemetische Begleittherapie differenziert nach dem emetogenen Potenzial der chemotherapeutischen Substanzen. Es gibt vier Risikogruppen: hoch, moderat, gering und minimal emetogen.

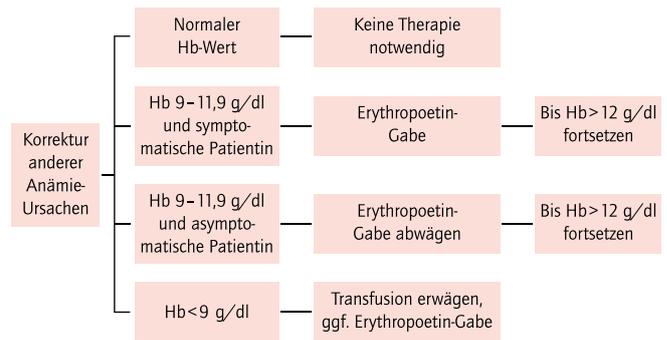


Abb. 3. Empfohlener Algorithmus zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie (modifiziert nach Aapro M, Link H, Update on EORTC Guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents, 2008)

Zu den eingesetzten Wirkstoffen gehören die 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Dexamethason und Aprepitant (EMEND®). Die Applikationsart ist für die Wirksamkeit der antiemetischen Therapie nicht entscheidend.

### Anämie

Etwa 40% aller Tumorpatienten entwickeln eine ausgeprägte Anämie, die sowohl Tumor- als auch Chemo- und Radiotherapie-induziert sein kann. Die wichtigsten Ziele einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) sind die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Transfusionen, die ihrerseits ein Risiko darstellen. Wichtig für die Anwendung ist die Einhaltung der Leitlinie für den Einsatz bei anämischen Tumorpatienten. In den aktuellen Leitlinien der EORTC [56] wird eine Behandlung der Krebspatienten empfohlen, wenn der Hb-Wert unter  $11,9\text{ g/dl}$  sinkt und die Patienten symptomatisch sind (Abb. 3).

## Zielgerichtete adjuvante Therapie mit Trastuzumab

Beim HER2-positiven Mammakarzinom (Immunhistochemie [IHC] 3+ oder Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung [FISH] positiv) gilt die einjährige adjuvante Therapie mit Trastuzumab parallel beginnend mit einer Taxan-haltigen beziehungsweise im Anschluss an eine (neo-)adjuvante Chemotherapie heute als Standard. Wirksamkeitsdaten zur adjuvanten Trastuzumab-Therapie liegen nur in Verbindung mit Chemotherapie vor [57–59]. Die Indikationsstellung sollte unabhängig von Nodalstatus oder Alter der Patientin erfolgen, vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen. Aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos bei HER2-positiven Tumoren sehen die neuesten AGO-Empfehlungen die Indikation zur adjuvanten Trastuzumab-Therapie bereits ab

Tab. 6. Leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms

Schema	Medikamente	Dosierung	Zyklen
TCbH	Docetaxel	$75\text{ mg/m}^2$	6 Zyklen alle 3 Wochen
	Carboplatin	AUC $6\text{ mg/ml/min}$	
	Trastuzumab	$6\text{ mg/kg}$	

AUC: Area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

dem Stadium pT1b pN0. Die potenzielle Kardiotoxizität von Trastuzumab in Zusammenhang mit einer Anthracyclin-haltigen Chemotherapie sollte hierbei beachtet werden [60]. Eine Anthracyclin-freie Alternative ist die Kombination TCbH mit 6 Zyklen Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab (AGO-Empfehlung „+“) (Tab. 6). In der BCIRG-006-Studie (siehe Infokasten 2) unterschieden sich TCbH und die Anthracyclin-haltige Sequenz 4-mal AC → 4-mal Docetaxel in der Wirksamkeit nicht statistisch signifikant, jedoch war TCbH mit deutlich weniger kardialen Ereignissen verbunden [61].

Die adjuvante Trastuzumab-Therapie wird wöchentlich (Loading-Dose 4 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 2 mg/kg KG q7) oder dreiwöchentlich (Loading-Dose 8 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 6 mg/kg q21) verabreicht. Prinzipiell ist die adjuvante Trastuzumab-Therapie gut verträglich, sie kann gleichzeitig mit einer adjuvanten Strahlentherapie und/oder einer adjuvanten endokrinen Therapie gegeben werden. Aufgrund der potenziellen Kardiotoxizität, gerade in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Anthracyclin-Therapie, sollte die Herzfunktion klinisch (z. B. Symptomatik, Körpergewicht, Herzfrequenz) und apparativ (echokardiographische Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, alternativ mittels MUGA-Scan [multiple-gated Radionuklid-Angiographie]) engmaschig überwacht werden.

In der ALTO-Studie (siehe Infokasten 2) [62] wird derzeit die Wertigkeit des Multityrosinkinaseinhibitors Lapatinib (Tyverb®) zusätzlich zu oder anstelle von Trastuzumab in der adjuvanten Situation evaluiert.

## Zusammenfassung

Adjuvante Chemotherapie ist ein wirksamer und wichtiger Bestandteil des multimodalen Therapiekonzepts beim frühen Mammakarzinom. Bei nodal-positivem Tumor gilt die Anthracyclin/Taxan-haltige Chemotherapie als Standard und kann als Kombinations- oder Sequenztherapie eingesetzt werden. Dosisdichte Regime wie dosisintensiviertes ETC (mit Paclitaxel) sind bei nodal-positiven Patientinnen, vor allem mit höhergradigem Nodalbefall, in erfahrenen Händen eine evidenzbasierte Option. Bei nodal-negativer Erkrankung galt eine Anthracyclin-haltige Dreierkombination (FEC/FAC) bisher als Standard, erste Daten zeigen jedoch, dass bei nodal-negativen Hochrisikopatientinnen die Anthracyclin/Taxan-haltige Chemotherapie vorteilhaft ist. Beim HER2-positiven Mammakarzinom (IHC 3+ oder FISH positiv) ist die adjuvante einjährige Trastuzumab-Therapie gleichzeitig zu einer Taxan-haltigen beziehungsweise nach einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie Standard.

Ob die Ergebnisse der adjuvanten Chemotherapie durch zielgerichtete Therapeutika in der HER2-positiven (z. B. Lapatinib) wie auch in der HER2-negativen Situation (z. B. Bevacizumab, Avastin®) verbessert werden können, wird derzeit evaluiert.

Durch Früherkennung werden immer mehr Mammakarzinome im Frühstadium diagnostiziert – bei nodal-negativen Tumoren ist daher die genaue Abschätzung des Rezidivrisikos vor Indikationsstellung zur Chemotherapie wichtig, um eventuelle Übertherapie zu vermeiden. Hierbei hilft beispielsweise bei G2-Tumoren der uPA/PAI-1-Test. In Studi-

## Infokasten 2: "Studien-Glossar"

**NNBC-3:** prospektive randomisierte offene Multicenterstudie der Phase III zum Vergleich von 6 × FEC (Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid) mit 3 × FEC gefolgt von 3 × Docetaxel bei nodal-negativen Hochrisiko-Patientinnen mit operablem Mammakarzinom (Vergleich der Wirksamkeit und Evaluierung von klinisch-pathologischen und biochemischen Markern zur Risikoabschätzung) [10]

**MINDACT** (Microarray In Node negative Disease may Avoid Chemotherapy): prospektive randomisierte Studie, in der die 70-Genexpressionssignatur mit den üblichen klinisch-pathologischen Parametern bei der Auswahl von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom zur adjuvanten Chemotherapie verglichen wird [13]

**TAILORx** (Trial Assigning Individualized Options for Treatment [Rx]): randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von alleiniger Hormontherapie und Hormontherapie plus adjuvanter Kombinationschemotherapie bei Frauen mit nodal-negativem, Östrogenrezeptor-positivem, frühem Mammakarzinom mit unterschiedlichem OncotypeDX®-Recurrence-Score [14]

**Plan-B:** prospektive Phase-III-Studie mit Patientinnen mit HER2-negativem primärem Mammakarzinom, in der das Anthracyclin-freie Schema Docetaxel plus Cyclophosphamid (TC) mit dem EC-DOC-Schema (Epirubicin + Cyclophosphamid → Docetaxel) verglichen wird [15]

**ICE** (Ibandronat – Capecitabin – Elderly Women): prospektive, multizentrische, kontrollierte, offene, randomisierte Phase-III-Studie, in der Ibandronat und Ibandronat plus Capecitabin verglichen werden [18]

**BCIRG-Studien:** Brustkrebsstudien der Cancer International Research Group (CIRG), z. B. **BCIRG 005** (randomisierte Phase-III-Studie, in der 6-mal TAC (Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid) mit 4-mal AC gefolgt von 4-mal Docetaxel bei HER2-negativem, nodal-positivem frühem Mammakarzinom verglichen wurde [40]) oder **BCIRG 006** (randomisierte Phase-III-Studie, in der Doxorubicin + Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel, Doxorubicin + Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel + Trastuzumab und Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab in der adjuvanten Therapie von nodal-positiven Patientinnen und nodal-negativen Hochrisiko-Patientinnen mit operablem HER2-positivem Mammakarzinom verglichen wurden [61])

**Success-C:** mutizentrische, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von 3-mal FEC gefolgt von 3-mal Docetaxel (DOC) mit 6-mal DOC-C (jeweils mit und ohne Lebensstil-Intervention) bei HER2-negativem Mammakarzinom [47]

**CALGB(Cancer and Leukemia Group B)-Studien,** z. B. **CALGB-9741:** randomisierte Studie zum Vergleich von dosisdichter und konventionell verabreichter Sequenz- beziehungsweise Kombinationstherapie mit Doxorubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (ATC, AC-T, dd-ATC, dd-AT-C) bei Patientinnen mit nodal-positivem primärem Mammakarzinom [48]

**GAIN** (German Adjuvant Intergroup Node-positive Study): prospektive, multizentrische, kontrollierte, offene, randomisierte Phase-III-Studie, in der ETC (Epirubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid) mit EC-TX (Epirubicin + Cyclophosphamid → Paclitaxel + Capecitabin) bei nodal-positivem primärem Mammakarzinom verglichen wurde; die Patientinnen des EC-TX-Arms erhielten zudem randomisiert im Verhältnis 2 : 1 ± 50 mg Ibandronat/d p. o. für zwei Jahre [51]

**ALTO:** Vergleich von Lapatinib und Trastuzumab allein, in Kombination oder als Sequenztherapie bei Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs [62]

en wird derzeit die Wertigkeit von Genexpressionsprofilen evaluiert.

Neue Forschungsergebnisse zeigen distinkte molekulare Subtypen der Mammakarzinom-Erkrankung [63] – in Zukunft wird die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie sicher mittels einer genaueren tumorbiologischen Charakterisierung des Mammakarzinoms und daraus resultierender prognostischer und prädiktiver Informationen weiter individualisiert werden. Hierzu fehlen derzeit aber noch valide Daten aus prospektiven Therapiestudien.

### Adjuvant chemotherapy for early breast cancer

The treatment of early breast cancer is based on a multimodal concept with curative intent. An essential part of this treatment strategy is adjuvant chemotherapy. Which adjuvant therapy is chosen for an individual patient depends on different criteria such as patient age, menopausal status, hormone receptor status and axillary lymph node involvement. Targeted therapies will also be used in early breast cancer, e.g. in HER2 positive disease. This article reviews the different adjuvant chemotherapy strategies, the clinical rationale behind decisions between chemotherapy regimes, as well as occurrence and treatment of side effects.

**Key words:** Breast cancer, adjuvant chemotherapy, targeted therapies

### Literatur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
2. Peto R, et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
3. AGO-Kommission „Mamma“. Empfehlungen für die Behandlung des primären und des metastasierten Mammakarzinoms: [www.ago-online.org](http://www.ago-online.org).
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008.
5. Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319–29.
6. Leitlinien des National Cancer Center Networks, NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). (Zugriff am 09.03.10)
7. [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)
8. Harbeck N, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:348–52.
9. Harris L, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287–312.
10. NNBC-3 Europe Studie ([www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/nbc-3.html](http://www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/nbc-3.html)). (Zugriff am 09.03.10)
11. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–26.
12. van't Veer IJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530–6.
13. MINDACT-Studie ([www.wsg-online.com/wsg/controls/document/doc-render.aspx?ID=104](http://www.wsg-online.com/wsg/controls/document/doc-render.aspx?ID=104)). (Zugriff am 09.03.10)
14. TAILORx-Studie ([www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx)). (Zugriff am 09.03.10)
15. Plan-B-Studie ([www.wsg-online.com/wsg/default.aspx?ID=149&LID=948&CID=1](http://www.wsg-online.com/wsg/default.aspx?ID=149&LID=948&CID=1)). (Zugriff am 09.03.10)
16. Muss HB, et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl): Abstr 507.
17. Muss HB, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol* 2007;25:3699–704.
18. ICE Studie ([www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/ice-elderly.html](http://www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/ice-elderly.html)). (Zugriff am 09.03.10)
19. Shannon C, et al. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003;21:3792–7.
20. Lohrisch C, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4888–94.
21. Bonadonna G, et al. Combined modality approach for high-risk breast cancer. The Milan Cancer Institute experience. *Surg Oncol Clin N Am* 1995;4:701–14.
22. Albain KS, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055–63.
23. Bonadonna G, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901–6.
24. Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483–96.
25. Fisher B, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:62–6.
26. de Azambuja E, et al. Long-term benefit of high-dose epirubicin in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: 15-year efficacy results of the Belgian multicentre study. *J Clin Oncol* 2009;27:720–5.
27. Levine MN, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651–8.
28. Poole CJ, et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *New Engl J Med* 2006;355:1851–62.
29. Henderson IC, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976–83.
30. Pritchard KI, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354:2103–11.
31. Gennari A, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:14–20.
32. Beser AR, et al. HER-2, TOP2A and chromosome 17 alterations in breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2007;13:180–5.
33. Huober J, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) or TAC followed by vinorelbine and capecitabine (NX): Final results and analysis of markers predicting response to treatment. 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):524.
34. CALGB 9344 ([www.cancer.gov/clinicaltrials/CLB-9344](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CLB-9344)). (Zugriff am 09.03.10)
35. NSABP B-28 ([www.nsabp.pitt.edu/B-28.asp](http://www.nsabp.pitt.edu/B-28.asp)). (Zugriff am 09.03.10)
36. BCIRG 001-Studie ([www.bcirg.org/Internet/Studies/In+breast+cancer.htm](http://www.bcirg.org/Internet/Studies/In+breast+cancer.htm)). (Zugriff am 09.03.10)
37. Roché H, et al. A sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664–71.
38. WSG EC-DOC ([www.wsg-online.com](http://www.wsg-online.com)). (Zugriff am 09.03.10)
39. Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302–13.
40. Eiermann W, et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. Abstracts from the 31<sup>st</sup> Annual SABCs. SABCs 2008; Abstract No 77.
41. Swain S, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in woman with operable, node-positive breast cancer. Abstracts from the 31<sup>st</sup> Annual SABCs. SABCs 2008; Abstract No 75.
42. Sparano JA, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663–71.
43. Martin M, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. ASCO 2008: #542.
44. Poole CJ, et al. tAnGo: A randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC). ASCO 2008: #506.
45. Jones S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381–7.

46. Jones S, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177–83.
47. Success-C-Studie ([www.success-studie.de/c/study.htm](http://www.success-studie.de/c/study.htm)). (Zugriff am 09.03.10)
48. Citron M, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431–9.
49. Möbus VJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk breast cancer patients ( $\geq 4+$  LN): Mature results of an AGO-phase-III study. *JCO* 2010: in press.
50. Norton L, et al. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70:163–9.
51. GAIN-Studie ([www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/gain.html](http://www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/gain.html)). (Zugriff am 09.03.10)
52. Nitz UA, et al. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* 2005;366:1935–44.
53. Aapro MS, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433–53.
54. Gafter-Gvili A, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979–95.
55. MASCC Guidelines ([www.mascc.org](http://www.mascc.org)). (Zugriff am 09.03.10)
56. Bokemeyer C, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258–70.
57. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
58. Perez EA, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425–32.
59. Smith I, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
60. Tan-Chiu E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811–9.
61. Slamon D, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. Abstracts from the 32<sup>nd</sup> Annual SABCS. SABCS 2009; Abstract No 62.
62. ALTO Studie ([www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant.html](http://www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant.html)). (Zugriff am 09.03.10)
63. Sorlie T, et al. Introducing molecular subtyping of breast cancer into the clinic? *J Clin Oncol* 2009;27:1153–4.

## — Bücherforum —

### Arzneitherapie für Ältere

Von Martin Wehling und Heinrich Burkhardt. Springer-Verlag, Berlin 2010. XIII, 284 Seiten, 68 Abbildungen. Gebunden. 49,95 Euro.

Die Menschen in den entwickelten Ländern und damit unsere Patienten werden immer älter. Das bedeutet unter anderem auch einen Wandel in der ärztlichen Tätigkeit, besonders in der Arzneitherapie. Stand früher die Behandlung einer Krankheit im Zentrum der Therapie, leidet heute der ältere und alte Patient in der Regel an mehreren Krankheiten gleichzeitig, und zwar im Allgemeinen unter chronischen Erkrankungen, die nicht heilbar sind und häufig eine Therapie bis zum Lebensende erfordern. Diese Multimorbidität von Patienten mit chronischen Erkrankungen hat zur Folge, dass nicht mehr die Heilung, sondern vielmehr die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität im Mittelpunkt der Therapie zu stehen hat. Den damit verbundenen besonderen, früher unbekanntenen Problemen der Arzneitherapie ist dieses Buch ge-

widmet. Seine Entstehung verdankt es der engen Zusammenarbeit eines klinischen Pharmakologen (M. Wehling) mit geriatrisch tätigen Internisten und Psychiatern (H. Burkhardt und Mitarbeitern). Damit sind Praxisnähe und Klinikbezug gesichert. Alle Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter werden verständlich dargestellt und durch Abbildungen und in Tabellen veranschaulicht. Das Buch beginnt mit „Allgemeinen Aspekten“ der Pharmakotherapie im Alter, besonders der häufig veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit ihren Auswirkungen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Dosierung und Organfunktion. Nachdrücklich wird darauf hingewiesen, dass die medikamentöse Behandlung alter Patienten immer eine sorgfältige und gewissenhafte ärztliche Überwachung der Patienten erfordert. Im zweiten Kapitel werden eingehend die spezielle Pharmakotherapie der häufigsten Krankheitsbilder in der Geriatrie, wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Demenz und chro-



nische Schmerzzustände, aber auch die Grundlagen der medikamentösen Therapie von Tumorerkrankungen bei alten Menschen besprochen. Die im Druck hervorgehobenen Leitsätze erleichtern eine schnelle Orientierung. Das Buch ist eines der ersten seiner Art im deutschen Schrifttum. Es ist ein „Muss“ für alle Ärzte, die geriatrische Patienten behandeln. Ihm ist eine weite Verbreitung zu wünschen.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kurt Kochsiek,  
Würzburg

# Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zum Mammakarzinom ist falsch?

- A In den westlichen Ländern erkrankt etwa jede 12. Frau
- B Bereits bei Diagnosestellung gilt es als potenziell systemische Erkrankung
- C Die medikamentöse Systemtherapie ist wichtiger Bestandteil der modernen, kurativ ausgerichteten Primärtherapie
- D Auch aufgrund der verbesserten Früherkennung nimmt die Mortalität in den westlichen Ländern ab

### 2. Welcher Faktor wird bei der Therapieplanung nicht routinemäßig berücksichtigt?

- A Hormonrezeptorstatus
- B Nodalstatus
- C HER2-Status
- D Genexpressionsprofil

### 3. Hormonrezeptor-positiver Tumor – wann wird in der Regel eine adjuvante Chemotherapie angeboten?

- A Bei nodal-negativem (pN0) gut differenziertem (G1) Tumor
- B Alter > 35 Jahre
- C Bei HER2-positivem Tumor
- D Bei pN0 und niedrigen uPA- und PAI-1-Werten

### 4. Welche Aussage zur adjuvanten Chemotherapie ist nicht richtig?

- A Idealerweise sollte mit der Therapie innerhalb der ersten 6 Wochen nach der Operation begonnen werden
- B Ein verzögerter Beginn (> 3 Monate nach der Operation) kann mit einem Wirkungsverlust einhergehen
- C Durch gleichzeitige endokrine Therapie wird die Wirksamkeit der Chemotherapie um etwa 30 % herabgesetzt
- D Die Strahlentherapie wird in der Regel parallel begonnen

### 5. Welche Aussage zur Anthracyclin-haltigen adjuvanten Chemotherapie ist nicht korrekt?

- A Beim nodal-negativen Mammakarzinom gilt die Anthracyclin-haltige Dreierkombination bislang als Standard
- B Die optimale Doxorubicin-Dosis beträgt  $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>/Woche
- C Anthracyclin-haltige Zweierkombinationen (4-mal AC/EC) sind nicht wirksamer als das klassische orale CMF
- D Die optimale Epirubicin-Dosis beträgt  $\geq 30$  mg/m<sup>2</sup>/Woche

### 6. Taxan-haltige Chemotherapie – was ist falsch?

- A Beim nodal-positiven Mammakarzinom ist die Anthracyclin/Taxan-haltige Chemotherapie Standard
- B Die Anthracyclin/Taxan-haltige Therapie sollte mindestens 4 Zyklen umfassen
- C Bei nodal-positivem Befund werden Anthracyclin/Taxan-haltige Kombinations- und Sequenztherapien eingesetzt
- D Wirksamste Docetaxel-Dosierung in konventionell dosierten Schemata zur adjuvanten Therapie ist 100 mg/m<sup>2</sup> q21

### 7. Welche Aussage zur Anthracyclin-freien Therapie ist korrekt?

- A Die Wirksamkeit von 4-mal TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) entspricht der von 4-mal AC (A=Doxorubicin)
- B TC sollte außerhalb von Studien nur mit den evidenzbasierten 6 Zyklen eingesetzt werden
- C Eine mögliche Indikation ist kardiale Komorbidität
- D Studien zum Vergleich mit einer Anthracyclin/Taxan-haltigen Sequenztherapie werden nicht durchgeführt

### 8. Dosisdichte/-intensivierte Therapie – welche Aussage ist nicht richtig?

- A Nach der Norton-Simon-Hypothese wirkt Chemotherapie besser, wenn die Intervalle kürzer sind
- B Sie darf nur unter stationären Bedingungen erfolgen
- C Wichtiger Bestandteil der Therapie ist G-CSF
- D In der CALGB-Studie 9741 war die dosisdichte Therapie (dd-ATC; dd-AC-T) dem konventionellen Schema hinsichtlich Gesamtüberleben überlegen

### 9. Anämie – welche Aussage ist korrekt?

- A Ca. 25 % aller Tumorpatienten werden deutlich anämisch
- B Ist eine Erythropoetin-Gabe indiziert, sollte sie bis zum Erreichen eines Hb-Werts > 12 g/dl fortgeführt werden
- C Eine Transfusion ist erst bei Hb < 8 g/dl zu erwägen
- D Bei asymptomatischen Patienten mit einem Hb-Wert von 9–11,9 g/dl ist keine Therapie erforderlich

### 10. Zielgerichtete adjuvante Therapie mit Trastuzumab – welche Aussage ist falsch?

- A Die einjährige Trastuzumab-Therapie ist Teil des Therapiestandards bei HER2-positivem Mammakarzinom
- B Daten zur Wirksamkeit liegen nur in Verbindung mit Chemotherapie vor
- C Nach den neuesten AGO-Empfehlungen ist die Indikation bereits ab dem Stadium pT1b pN0 gegeben
- D Bei Kombination mit einer Anthracyclin-haltigen Therapie reicht es aus, die Herzfunktion in größeren Zeitabständen zu überwachen

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](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

### Lösungen aus Heft 5/2010:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom

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 Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002041970019; 1.1.–31.12.2010) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010)

für Ärzte und Apotheker 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.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname Abonnen<sup>t</sup>nummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnen<sup>t</sup>nummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten 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 2010 bis  
15. August 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

\_\_\_\_\_  
Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. August 2010** (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					

# Infektiöse Endokarditis – Risikofaktoren, Erreger, antibakterielle Therapie

Pramod M. Shah, Frankfurt am Main

Die infektiöse Endokarditis (IE) geht, obwohl eine antibiotische Therapie möglich ist, weiterhin mit hoher Morbidität und Letalität einher. Nach einer Erhebung der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte e. V. beträgt die Letalitätsrate bis zu 18 % und die Latenzzeit bis zur Diagnosestellung  $29 \pm 35$  Tage. Die Inzidenz der IE wird mit 3–10 Episoden/100 000 Personen/Jahr geschätzt. Rheumatische Klappenerkrankungen, die früher einen häufigen Risikofaktor darstellten, werden heute in Deutschland kaum noch beobachtet. Als Risikofaktoren sind eher degenerative Klappenerkrankungen und intrakardiale Implantate vorhanden. Bei community-acquired IE der Nativklappe sind Streptokokken (47 %) weiterhin die häufigsten Erreger, gefolgt von Staphylokokken (26 %). Bei nosokomialen Nativklappen-Endokarditiden und Klappenprothesen-Endokarditiden überwiegen Staphylokokken (58 % bzw. 40 %). Durch *S. aureus* bedingte Endokarditiden verlaufen akuter, haben eine signifikant kürzere Latenzzeit bis zur Diagnosestellung als durch andere Erreger verursachte Endokarditiden ( $p < 0,001$ ) und gehen mit einer signifikant höheren Letalität einher (*S. aureus* 22,4 % vs. Non-aureus 14,6 %;  $p < 0,001$ ). Bei länger andauerndem Fieber unklarer Genese oder Rezidiv nach Beendigung einer ungezielten antibiotischen Therapie muss eine Endokarditis in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden, vor allem wenn ein Herzgeräusch vorhanden ist.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:231–40.*

Die Endokarditis ist eine schwerwiegende Erkrankung, die weiterhin mit einer hohen Letalität einhergeht. Nach einer Erhebung der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) e. V. beträgt die Letalitätsrate in Deutschland bis zu 18 %, die mittlere stationäre Verweildauer  $42 \pm 29$  Tage und die diagnostische Latenz  $29 \pm 35$  Tage [3]. Mügge gab 1987 eine Letalitätsrate von 21 % bei 209 Patienten an, die an der medizinischen Hochschule Hannover wegen einer Endokarditis betreut wurden [29]. Nach einer neueren internationalen Studie beträgt die Letalität während des stationären Aufenthalts 15 bis 20 % und die 1-Jahresletalität bis zu 40 % [30].

In den letzten Jahren kam es zu Verschiebungen im Erregerspektrum der Endokarditis – am auffälligsten ist die Zunahme bei Koagulase-negativen Staphylokokken –, was möglicherweise auch mit einer Veränderung des klinischen Erscheinungsbilds einherging. Die Etablierung molekularbiologischer Identifikations- und Typisierungsmethoden hat außerdem dazu geführt, dass auch bei negativem Befund in der Bakterienkultur Erreger nachgewiesen werden können [39]. Vor allem in der „Vor-Penicillin-Ära“ wurden Unterschiede im klinischen Verlauf von Endokarditiden beobachtet, was nach Stille zur Unterscheidung in eine akute (Erreger: meist *S. aureus*) und eine subakute Form (Erreger: meist vergrünende/anhämolisierende Streptokokken oder Enterokokken) geführt hat. [35]. Horstkotte et al. berichteten ebenfalls über Unterschiede in der Verlaufsform bei infektiöser Endokarditis durch *S. aureus* beziehungsweise alpha-hämolisierende (vergrünende) Streptokokken: In-

fektiöse Endokarditiden durch Staphylokokken wurden durchschnittlich innerhalb einer Woche (0–28 Tage) stationär aufgenommen, während es bei den durch alpha-hämolisierende Streptokokken verursachten infektiösen Endokarditiden im Schnitt etwa fünf Wochen (5–180 Tage) dauerte [21].

Die Endokarditis ist eine seltene Erkrankung. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein einzelnes Zentrum in einem kurzen Zeitraum ausreichende Erfahrungen sammeln und darüber berichten kann, ist sehr gering. Daher wurde 1999 die International Collaboration on Endocarditis (ICE) gegründet [6]. Das Ziel dieser Gesellschaft war damals, eine multizentrische, multinationale Studie zur Endokarditis zu initiieren und zu unterstützen. Später entwickelte ICE ein Protokoll zu einer Kohorten-Studie (ICE Prospective Cohort Study, ICE-PCS), in der ab dem 1. Juni 2000 Daten zur Endokarditis erhoben wurden. Alle Patienten wurden prospektiv erfasst. Interessant an der Studie ist die Tatsache, dass die Endokarditiden in „community-acquired“ (CA), „nosocomial-health-care-associated“ (N-HCA) und „non-nosocomial-health-care-associated“ (NN-HCA) eingeteilt wurden (siehe **Kasten 1**). Als „health-care-associated“ galten alle Erkrankungen, die entweder sicher im Krankenhaus erworben wurden oder bei Patienten mit häufigen Kontakten zu medizinischer Versorgung auftraten – eine Definition, wie sie Friedman et al. 2002 vorgeschlagen hatten [16]. 2781 der insgesamt

Prof. Dr. med. Pramod M. Shah, Infektiologie, Auf dem Mühlberg 30c, 60599 Frankfurt am Main, E-Mail: [infektiologie@online.de](mailto:infektiologie@online.de)

**Kasten 1: Definitionen der Endokarditis (nach ICE-PCS-Veröffentlichungen) [4, 7, 8, 11, 15, 28, 30, 40]:**

**Community-acquired:** Diagnose innerhalb von  $\leq 48$  Stunden nach stationärer Aufnahme, wobei der Patient keines der unter „health-care-associated“ aufgeführten Kriterien erfüllt

**Health-care-associated:**

- Nosocomial: Symptome und Diagnose  $> 48$  Stunden nach stationärer Aufnahme
- Non-nosocomial: Diagnose innerhalb von  $\leq 48$  Stunden nach stationärer Aufnahme bei einem Patienten mit ständigem und/oder intensivem Kontakt zu medizinischer Versorgung, die wie folgt definiert wird:
  - Intravenöse Therapie, Wundversorgung oder ambulante Pflege („specialized nursing care at home“) innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Endokarditis
  - Behandlung in einem Krankenhaus oder Hämodialyse in einer Klinik oder intravenöse Chemotherapie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Endokarditis
  - Stationäre Behandlung in einem Krankenhaus für  $\geq 2$  Tage in den letzten 90 Tagen vor Beginn der Endokarditis
  - Bewohner eines Pflegeheimes oder eines Hospiz („long-term care facility“)

3284 Patienten erfüllten die modifizierten Duke-Kriterien (**Kasten 2**) für eine gesicherte infektiöse Endokarditis [24]. Die Sektion antibakterielle Chemotherapie der Arbeitsgemeinschaft Endokarditis der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. gründete im August 2005 auf Initiati-

**Kasten 2: Diagnostik der Endokarditis [mod. nach 24]:**

**Pathologische Kriterien:**

Histologischer oder mikrobiologischer Nachweis durch Untersuchung von Vegetationen oder septischen Embolien

**Klinische Kriterien (modifiziert nach Duke):**

Es müssen entweder

- 2 Hauptkriterien oder
- 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien oder
- 5 Nebenkriterien erfüllt sein

**Hauptkriterien:**

- 2 Blutkulturen, zu unterschiedlichem Zeitpunkt beimpft, positiv mit Erregern, die typischerweise bei Endokarditis nachgewiesen werden (Viridans-Streptokokken, Streptococcus bovis, Erreger der HACEK-Gruppe (s. Tab. 4), Staphylococcus aureus, Enterokokken)
- Persistierend positive Blutkulturen, d. h.  $\geq 2$  positive Blutkulturen, die im Abstand von  $> 12$  Stunden beimpft wurden
- Nachweis von Endokarditis-typischen Erregern in mindestens 3 von  $\geq 4$  zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommenen Blutkulturen
- Kultureller oder serologischer Nachweis von Coxiella burnetii
- Echokardiographischer Nachweis von Endokarditis-Läsionen

**Nebenkriterien:**

- Kardiale Vorerkrankungen in der Anamnese
- Fieber  $> 38^\circ\text{C}$
- Embolien, zerebrale Blutung, Janeway-Läsionen
- Immunologische Befunde: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Rheuma-Faktor
- Kultureller Nachweis in der Blutkultur, ohne dass eines der Hauptkriterien erfüllt ist (einmaliger Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken wird nicht akzeptiert); serologischer Nachweis

ve von Herrn Priv.-Doz. Dr. Naber das „Zentrale Endokarditisnetzwerk“ (ZEN), um für die deutschsprachige Region multizentrische Daten zu sammeln. Das Register wurde in der Zwischenzeit geschlossen (weitere Informationen unter <http://www.p-e-g.org/econtext/sektionen/#endokarditis>). In naher Zukunft ist mit der Auswertung und Publikation der Daten zu rechnen. Zusammen mit den von ALKK erhobenen Daten sind etwa 600 Patienten bis Januar 2010 erfasst [31a]. Die erste Veröffentlichung zur ICE Prospective Cohort Study stammt aus dem Jahr 2005 [15]. In die Analyse gingen 1 779 Patienten aus 39 Zentren in 16 Ländern ein, wobei bei 558 der Patienten eine S.-aureus-Endokarditis vorlag. Bei Wang et al. (2007) gingen 3 250 Episoden aus 61 Zentren in 28 Ländern in die Auswertung ein [40], bei Murdoch et al. (2009) 3 284 Episoden aus 58 Zentren in 25 Ländern [30]. Im vorliegenden Beitrag wurden neben den Publikationen der ICE-PCS-Gruppe weitere Publikationen erfasst. Das Hauptaugenmerk liegt auf folgenden Punkten:

- Häufigkeit der Endokarditis
- Häufigste Symptome und Befunde
- Erregerspektrum und Risikofaktoren
- Initiale Therapie vor Nachweis des Erregers
- Gezielte Therapie bei bekanntem Erreger

**Häufigkeit**

Lode et al. berichteten 1982 über 103 Endokarditis-Episoden bei 97 Patienten in elf Jahren am Klinikum Steglitz in Berlin [25]. Die Inzidenz mikrobiologisch gesicherter Endokarditiden am Zentrum der Inneren Medizin, Frankfurt am Main, stieg von 1,4 pro 1 000 Aufnahmen im Jahr 1987 auf 4,4 pro 1 000 Aufnahmen im Jahr 1990 (Tab. 1) [34]. Die von

Tab. 1. Häufigkeit der infektiösen Endokarditis

Zentrum	Anmerkungen	Literatur
Klinikum Steglitz, Berlin	In 11 Jahren 103 Episoden bei 97 Patienten	Lode et al. 1982 [25]
Zentrum der Inneren Medizin, Frankfurt, Universitätsklinik	1987: 1,4 Fälle/1 000 Aufnahmen 1990: 4,4 Fälle/1 000 Aufnahmen	Shah 1993 [34]
Medizinische Universitätsklinik, Leipzig	1974-1981: 4,75 Fälle/Jahr; 1,5 Fälle/1 000 Aufnahmen	Thiel 1995 [36]
Olmsted County, USA	1970-2000: 5,0-7,0 Fälle/100 000 Personen/Jahr	Tleyjeh et al. 2005 [38]
Turku, Finnland, Lehrkrankenhaus	1980-1984: 61 Fälle 2000-2004: 95 Fälle	Heiro et al. 2006 [19]
Leuven, Belgien, Universitätsklinik	Beobachtungszeitraum 6 Monate: 193 Patienten; 3,6 Fälle/100 000 Personen/Jahr (geschätzt)	Hill et al. 2007 [20]
Aarhus, Denmark, Tertiary Center	2001: 51 Fälle 2005-2006: 121 Fälle	Knudsen et al. 2009 [22]
European Guidelines	3-10 Episoden/100 000 Personen/Jahr	Habib et al. 2009 [18]
Friuli-Venezia Giulia, Italien 29 Zentren	4,21 Fälle/100 000 Personen/Jahr; bei Alter $> 65$ Jahre: 12,88 Fälle/100 000 Personen/Jahr	Scudeller et al. 2009 [33]

Tab. 2. Häufigste Symptome, Befunde und Grunderkrankungen bei Aufnahme

Merkmal/Befund	Heiro et al. [19]	Murdoch et al. [30]	Knudsen et al. [22]		Scudeller et al. [33]
			2000-2001	2005-2006	
Anzahl [n]	326	2781	51	121	254
Alter [Jahre]	54	58 (median)	58	64	67
Männlich [%]	72	68	75	78	67
Fieber [%]	75	96	K. A.	K. A.	67
Müdigkeit [%]	30	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Neues Herzgeräusch [%]	50	48	K. A.	K. A.	79
Aggravierung eines Herzgeräuschs [%]	K. A.	20	K. A.	K. A.	K. A.
Embolien [%]	31	17	12	22	20
Herzversagen [%]	55	32	K. A.	K. A.	19
Dauer der Symptome vor Aufnahme	6,6 Tage <sup>1</sup> bzw. 19,7 Tage <sup>2</sup>	77 % < 1 Monat	20 <sup>3</sup>	17 <sup>3</sup>	20 Tage (median)
Diabetes mellitus [%]	9	16	K. A.	K. A.	26
Hämodialyse [%]	K. A.	8	4 <sup>4</sup>	6 <sup>4</sup>	2
Klappenprothese [%]	21	21	6	24	32
Mitralklappe [%]	29	43	39	25	44
Mitralprolaps [%]	10	K. A.	K. A.	K. A.	11
Aortenklappe [%]	35	26	39	23	44
Endokarditis in der Anamnese [%]	K. A.	8	2	3	K. A.
Hämaturie [%]	K. A.	26	K. A.	K. A.	K. A.
BSG ↑ [%]	K. A.	61	K. A.	K. A.	K. A.
CRP ↑ [%]	K. A.	62	K. A.	K. A.	K. A.

<sup>1</sup> S.-aureus-Endokarditis; <sup>2</sup> Non-S.-aureus-Endokarditis; <sup>3</sup> Für beide Zeiträume zusammen 14 Tage (S.-aureus-Endokarditis) bzw. 34 Tage (Non-S.-aureus-Endokarditis) (p < 0,0001); <sup>4</sup> Hämodialyse/permanenter Gefäßzugang; K. A.: keine Angaben; BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein

Thiel für Leipzig gemeldeten Zahlen entsprechen denen aus Frankfurt [36]. Nach neueren Veröffentlichungen wird die Inzidenz mit 30 pro 1000 000 Einwohner oder mit 3 bis 10 Episoden pro 100 000 Personen pro Jahr geschätzt [31]. In einem Lehrkrankenhaus in Turku (Finnland) wurden 1980 bis 1984 61 Erkrankungen beobachtet; 2000 bis 2004 stieg die Zahl auf 95 Episoden (gesamt 1980–2004 326 Fälle) [19]. Hill et al. führten eine prospektive Erhebung in Leuven (Belgien) durch [20]. Sie schätzten, dass in ihrem Gebiet 3,6 infektiöse Endokarditiden pro 100 000 Personen pro Jahr vorkommen. In Olmsted County (USA) beobachteten Tleyjeh et al. über einen Zeitraum von 30 Jahren 5,0 bis 7,0 Endokarditiden pro 100 000 Personen pro Jahr [38]. Zuverlässigste Inzidenzdaten für Europa liefert eine italienische Studie, die prospektiv in der Region Friuli-Venezia Giulia (Einwohnerzahl 1 200 000) Daten von allen Krankenhäusern erfasste: 4,21 Endokarditis-Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr; bei über 65-Jährigen wird die Inzidenz mit 12,88 pro 100 000 Personen pro Jahr angegeben [33].

### Symptome – Befunde – Risikofaktoren

Symptome, die einen dringenden Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis nahelegen, sind ungeklärtes Fieber (vor allem wenn es rezidivierend bzw. erneut nach Beendigung einer ungezielten antibiotischen Therapie auftritt), Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und Neuauftreten oder

Aggravierung eines Herzgeräuschs. Weitere Befunde sind periphere Embolien, unspezifische neurologische Ausfälle, Hämaturie, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und CRP-Anstieg. Immunologische Phänomene, die früher häufig beobachtet wurden (beispielsweise Oslerknoten [3%] oder Janeway-Läsionen [5%]), sind heute seltener [31].

In **Tabelle 2** sind die häufigsten Symptome, Befunde und Grunderkrankungen aus vier Publikationen, die hierüber ausführlich berichten, aufgelistet [19, 22, 30, 33]. Fieber ist weiterhin das Hauptsymptom und wurde von den meisten Patienten angegeben. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte entweder ein neues Herzgeräusch (79% [33]) oder eine Aggravierung eines bekannten Herzgeräuschs (20% [30]) auskultiert werden.

Die Latenzzeit bis zur Diagnosestellung beziehungsweise bis zur stationären Aufnahme beträgt im Allgemeinen < 4 Wochen. Innerhalb der ICE Prospective Cohort Study wurde in einer Multivarianzanalyse die Latenzzeit bis zur stationären Aufnahme bei Endokarditis durch S. aureus mit der bei Endokarditiden durch andere Erreger verglichen und ein Odds-Ratio von 5,1 (95%-Konfidenzintervall 3,2–8,2) ermittelt; das heißt, durch S. aureus bedingte Endokarditiden verlaufen akuter (**Tab. 3**) [15]. In der Studie von Heiro et al. aus Finnland betrug die Latenzzeit bei S.-aureus-Endokarditis 6,6 Tage im Vergleich zu 19,7 Tage bei Non-S.-aureus-Endokarditis, in der Publikation von Knudsen et al. waren es 14

Tab. 3. Endokarditis durch Staphylococcus aureus [15]

Merkmal/Symptom	Non-S.-aureus	S. aureus	p-Wert	Multivarianzanalyse Odds-Ratio (95%-KI)
Infektionen [n]	1 221	558		
Alter der Patienten [median (Interquartil-Spanne)]	59,3 (45,2–72,2)	56,6 (41,1–70,5)	0,007	
Männliche Patienten [n (%)]	868 (71,1)	341 (61,1)	<0,001	
Klappenprothese [n (%)]	276 (22,6)	86 (15,4)	<0,001	
Nativklappe [n (%)]	846 (69,3)	401 (71,9)	0,027	
Erstes Symptom <1 Monat [n (%)]	828 (67,8)	517 (92,7)	<0,001	5,1 (3,2–8,2)
Hämodialyse [n (%)]	73 (6,0)	79 (14,2)	<0,001	
Diabetes mellitus [n (%)]	181 (14,8)	110 (19,7)	0,009	1,3 (1,1–1,8)
Andere chronische Krankheit [n (%)]	544 (44,6)	319 (57,2)	<0,001	
Kongenitale Herzerkrankung [n (%)]	164 (13,4)	42 (7,5)	<0,001	
Zahnärztliche Behandlung [n (%)]	127 (10,4)	18 (3,2)	<0,001	
Andere invasive Eingriffe [n (%)]	200 (16,4)	133 (23,8)	<0,001	
Gefäßzugang als Eintrittspforte [n (%)]	112 (9,1)	159 (28,4)	<0,001	1,7 (1,2–2,6)
Neues Herzgeräusch oder Aggravierung [n (%)]	649 (53,2)	224 (40,1)	<0,001	
Septische Lungeninfarkte [n (%)]	50 (4,1)	113 (20,3)	<0,001	
Health-care-associated [n (%)]	211 (17,3)	218 (39,1)	<0,001	2,9 (2,1–3,8)
Community-acquired [n (%)]	938 (76,8)	326 (58,4)	<0,001	
i. v. Drogenkonsum [n (%)]	50 (4,1)	117 (21,0)	<0,001	9,3 (6,3–13,7)
Kein i. v. Drogenkonsum [n (%)]	888 (72,7)	209 (37,5)	0,001	
Persistierende Bakteriämie [n (%)]	64 (5,2)	95 (17,0)	<0,001	2,3 (1,5–3,8)
Krankenhaus-Letalität [n (%)]	178 (14,6)	125 (22,4)	<0,001	

vs. 34 Tage (für den Zeitraum 2000–1 plus 2005–6,  $p < 0,001$ ) (Tab. 2) [19, 22]. Dies bestätigt die früheren Beobachtungen, dass Endokarditiden durch S. aureus akuter verlaufen. In allen Berichten fällt auf, dass Männer häufiger betroffen waren. Das Durchschnittsalter hat sowohl in Finnland als

auch in Dänemark signifikant zugenommen. Während bei Lode et al. nur 9 von 97 Patienten Klappenprothesen hatten, sind es in den neueren Berichten bis zu 32% [25]. Weitere Begleiterkrankungen sind Diabetes mellitus (bis 26%), Hämodialyse (21% USA, 4% Europa), i. v. Drogenkonsum (16%

Tab. 4. Endokarditis-Erreger [%]

	Olmsted County, USA [38]	Nord-amerika* [30]	Europa* [30]	Frankfurt [Eigene Daten]	Berlin [25]	Turku, Finnland [19]	Aarhus, Dänemark [22]	Friuli-Venezia Giulia [33]	
Zeitraum	1970–2000	2000–2005	2000–2005	1960–1995	1971–1981	1980–2004	2000–2001	2005–2006	2004–2008
Staphylococcus aureus	26	43	18	14	15	23	31	25	18,1
Koagulase-negative Staphylokokken	7	12	13	2	–	9,5	8	15	9,1
Streptokokken der Viridans-Gruppe	44	9	16	39	36	20,6	31	25	16,05
Streptococcus bovis	2	2	10	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,1
Andere Streptokokken	10	6	5	k. A.	k. A.	3,4	k. A.	k. A.	4,7
Enterokokken	6	13	9	11	15	8,6	16	15	18,9
HACEK-Gruppe <sup>1</sup>	5	0,3	2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Pilze	1	3	1	k. A.	k. A.	k. A.	0	2	k. A.
Polymikrobiell	2	1	1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kultur negativ	1	7	10	21	15	27,3	8	11	19,3
Sonstige	2 <sup>2</sup>	4	9 <sup>3</sup>	19 <sup>4</sup>	19 <sup>4</sup>	7,7	12	7	2,0

\* Daten für Südamerika und andere Weltregionen hier nicht aufgeführt; <sup>1</sup> HACEK: Haemophilus species, Aggregatibacter (früher Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens und Kingella species; <sup>2</sup> Campylobacter fetus, Listeria monocytogenes; <sup>3</sup> unter anderem 17-mal Coxiella burnetii, 18-mal Bartonella species; <sup>4</sup> unter anderem gramnegative Aerobier, Brucella, Coxiella, Erysipelothrix, Candida, Koagulase-negative Staphylokokken, HACEK-Gruppe

USA, 9% Europa), frühere Endokarditis (8%) und invasive Eingriffe innerhalb von 60 Tagen vor der Diagnose (27%). Heiro et al. berichten über Zahnabszess oder Peridontitis in der Anamnese bei 107 von 326 Patienten (33%) [19].

Nicht näher soll auf die Publikation von Morpeth et al. eingegangen werden [28]. Sie beschreiben lediglich die Befunde bei 49 von 2761 Episoden durch Non-HACEK-gram-negative Bakterien (HACEK: Haemophilus species, Aggregatibacter [früher Actinobacillus] actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens und Kingella species): E. coli (n=14), P. aeruginosa (n=11), Klebsiella species (n=5), Serratia species (n=4) und andere (n=15). Die Letalität während des Krankenhausaufenthalts betrug bis zu 40%. Die Patienten waren in der Regel multimorbid und bei 90% war die Latenzzeit > 1 Monat.

Die Diagnose Endokarditis gilt als gesichert beim Vorliegen einer Bakteriämie mit mehreren positiven Blutkulturen mit identischen Erregern und dem gleichzeitigen echokardiographischen Nachweis einer Endokardbeteiligung (= 2 Hauptkriterien, siehe **Kasten 2**). Die Echokardiographie nimmt sowohl in der Diagnostik als auch in der Verlaufsbeurteilung bei der Behandlung der infektiösen Endokarditis eine Schlüsselstellung ein.

### Erregerspektrum

In **Tabelle 4** ist das Erregerspektrum aus fünf neueren Publikationen zusammengefasst und die Daten werden mit zwei früheren Veröffentlichungen aus Deutschland verglichen. In Berlin bzw. Frankfurt, wo nicht in „community-acquired“ oder „nosokomiale“ Endokarditiden unterschieden wurde, waren Viridans-Streptokokken mit 36% bzw. 39% die häufigsten Erreger [25]. Auch in Olmsted County (USA) sind Viridans-Streptokokken weiterhin häufiger als S. aureus [38]. Ein begleitendes Editorial von Quagliariello [32], in dem die Daten von Tleyjeh et al. [38] und Fowler et al. [15] verglichen werden, wird auf diese Tatsache hingewiesen.

Die ICE-PCS-Studiengruppe veröffentlichte im Jahr 2009 eine Analyse der vom 1. Juni 2000 bis zum 1. September 2005 gesammelten Daten [30]. An dieser Studie nahmen 58 Zentren aus 25 Ländern teil: 10 Zentren aus Nordamerika, 8 aus Brasilien, je ein Zentrum aus Argentinien und Chile, 22 Zentren aus Europa (Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russland, Spanien, Slowakei und Vereinigtes Königreich). Auffällig waren die Unterschiede in der Häufigkeit von S. aureus (43% Nordamerika, 18% Europa) und Streptococcus bovis (10% Europa, 7% Südamerika, 2% Nordamerika, 6% Gesamtkollektiv). Auch die Erreger der HACEK-Gruppe waren in Europa und Südamerika (je 2%) häufiger als in Nordamerika (0,3%) (**Tab. 4**). In **Tabelle 5** ist das unterschiedliche Erregerspektrum für Nativklappen-Endokarditis und Klappenprothesen-Endokarditis aus dieser Studie angegeben.

Worauf ist der hohe Anteil von S. aureus zurückzuführen? Bei welchen Risikofaktoren kommen diese häufiger vor? In der ICE-PCS-Veröffentlichung war der Anteil von S. aureus bei i. v. Drogenkonsumenten 68% (Nativklappe) im Vergleich zu 28%, wenn kein Drogenkonsum bekannt war [30]. Tendenziell geht dies auch aus der Publikation von Heiro et al. hervor [19]. Sie geben an, dass bei Ausschluss der Pa-

Tab. 5. Erreger bei Nativklappen- bzw. Klappenprothesen-Endokarditis<sup>1</sup> [30]

Erreger	Nativklappe* (N= 1 644) [n (%)]	Klappenprothese (N= 563) [n (%)]
Staphylokokken gesamt	605 (37)	224 (40)
Staphylococcus aureus	457 (28)	129 (23)
Koagulase-negative Staphylokokken	48 (9)	95 (17)
Streptokokken gesamt	582 (35)	125 (22)
Viridans-Streptokokken	345 (21)	70 (12)
Streptococcus bovis	119 (7)	29 (5)
Andere Streptokokken	118 (7)	26 (5)
Enterococcus species	179 (11)	70 (12)
HACEK	30 (2)	13 (2)
Pilze	16 (1)	23 (4)
Polymikrobiell	16 (1)	5 (0,8)
Kultur negativ	154 (9)	65 (12)
Andere	62 (4)	38 (7)

<sup>1</sup> ohne Patienten mit i. v. Drogenkonsum; \* keine Unterscheidung zwischen „community-acquired“ und „health-care-associated“ (siehe dazu **Tab. 7**)

Tab. 6. Nativklappen-Endokarditis (n= 1 622) – Demographie und Risikofaktoren [4]

	Community-acquired (CA) <sup>1</sup> (N= 1 065)	Health-care-associated (HCA) <sup>1</sup> (N= 557)	p-Wert
Alter (median, Interquartil-Spanne)	58 (44-71)	63 (50-73)	<0,001
Männlich [n (%)]	769 (72)	352 (63)	<0,001
Region [n/n (%)]:			<0,001
- USA	133/324 (41)	191/324 (59)	
- Europa	511/734 (70)	223/734 (30)	
- Südamerika	120/164 (73)	44/164 (27)	
- Australien/Neuseeland	249/318 (78)	69/318 (22)	
- Asien/Mittlerer Osten	47/74 (64)	27/74 (36)	
Grunderkrankungen [n/n (%)]:			
- Hämodialyse	-*	166/556 (63)	
- Diabetes mellitus	142/1 064 (13)	137/551 (25)	<0,001
- Krebs	74/1 062 (7)	88/557 (16)	<0,001
- Immunsuppression	44/1 057 (4)	81/556 (15)	<0,001
Kardiale Vorerkrankungen [n/n (%)]:			
- Klappenerkrankung <sup>2</sup>	404/1 057 (38)	187/552 (34)	0,086
- Kongenitale Erkrankung	8/949 (1)	6/518 (1)	0,42
- Frühere Endokarditis	41/1 065 (4)	17/556 (15)	0,55
Zahnärztliche Behandlung	117/904 (13)	37/436 (8)	0,017
Andere invasive Eingriffe	70/999 (7) <sup>3</sup>	214/509 (42)	<0,001
Intravasale Katheter zu Beginn der Erkrankung	-*	271/557 (49)	
Persistierende Bakteriämie	41/1 034 (4)	98/542 (18)	<0,001
Krankenhaus-Letalität	143/1 065 (13)	138/557 (25)	<0,001

\* Ausschlusskriterium für „community-acquired“ Endokarditis; <sup>1</sup> Definition siehe **Kasten 1**; <sup>2</sup> Klappenstenose oder Regurgitation üblicherweise durch rheumatische oder degenerative Läsion; <sup>3</sup> Koloskopie (n= 17), urologischer Eingriff (n= 19), ösophago-gastro-duodenale Endoskopie (n= 11), andere (n=69)

Tab. 7. Erreger bei Nativklappen-Endokarditis „community-acquired“ vs. „health-care associated“ [n (%)] [4]

Erreger	Community-acquired (N=1 065)	Health-care-associated (N=557)	p-Wert
Staphylokokken gesamt	277 (26)	323 (58)	<0,001
S. aureus (Methicillinempfindlich)	185 (17)	131 (24)	<0,001
S. aureus (Methicillinresistent)	25 (2)	117 (21)	<0,001
Koagulase-negative Staphylokokken	67 (6)	75 (13)	<0,001
Streptokokken gesamt	496 (47)	62 (11)	<0,001
Viridans-Streptokokken	293 (28)	47 (8)	<0,001
S. bovis	102 (10)	15 (3)	
Beta-hämolisierende Streptokokken	58 (5)		
S. pneumoniae	22 (2)		
Andere Streptokokken	14 (1)		
Nutritionally variant Streptokokken	7 (0,7)		
Enterokokken	92 (9)	84 (15)	<0,001
Andere	44 (4)	103 (18)	<0,001
Anaerobe Erreger	10 (1)	10 (2)	
Gemella species	7 (0,7)		
Weitere	27 (3) <sup>1</sup>	70 (13) <sup>2</sup>	
Candida species	Keine	10 (2)	
Non-Fermenter	Keine	7 (1)	
Corynebakterien	Keine	6 (1)	
Kein Wachstum	118 (11)	30 (5)	<0,001

<sup>1</sup> Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella und Kingella;

<sup>2</sup> keine Angaben

tienten mit i. v. Drogenkonsum der Anteil von S. aureus für die Periode 1995 bis 1999 von 30% auf 24,1% und für den Zeitraum 2000 bis 2004 von 32,6% auf 22,4% sank. Es gibt noch weitere Risikofaktoren für Endokarditis durch S. aureus: Benito et al. haben die von der ICE-PCS-Studien-gruppe erhobenen Daten von 1622 Patienten mit Nativklappen-Endokarditis hinsichtlich „community-acquired“ (CA) oder „health-care-associated“ (HCA) (Definition siehe **Kasten 1**) analysiert [4]. In **Tabelle 6** sind die Risikofaktoren für die Gruppen CA (66%) und HCA (34%) gegenübergestellt. Unter den Patienten aus den USA waren „HCA-Endokarditiden“ signifikant häufiger als „CA-Endokarditiden“ (p<0,001). Insgesamt waren die Patienten der HCA-Gruppe signifikant (p<0,001) älter als die der CA-Gruppe, litten häufiger an Diabetes oder Krebs oder hatten häufiger eine immunsuppressive Therapie oder einen invasiven Eingriff erhalten (p<0,001). **Tabelle 7** gibt die Erreger an, die bei diesen Patienten angezüchtet wurden [4]. Die häufigsten Erreger bei „community-acquired“ Endokarditis sind Viridans-Streptokokken, gefolgt von S. aureus, Enterokokken und Koagulase-negativen Staphylokokken. Bei den „health-care-associated“ Endokarditiden ist die Reihenfolge S. aureus, Enterokokken, Koagulase-negative Staphylokokken und Viridans-Streptokokken. „HCA-Endokarditiden“ hatten meist einen akutereren Verlauf. Persistierend positive Blutkulturen waren bei 4% der „community-acquired“ und 18% der „health-care-associated“ Endokarditiden vorhan-

den (**Tab. 6**). Im Erregerspektrum bestand kein Unterschied zwischen „nosocomial-health-care-associated“ (N-HCA) und „non-nosocomial-health-care-associated“ (NN-HCA) Endokarditiden.

## Antibakterielle Therapie

Die frühzeitig begonnene Therapie grenzt nicht nur die lokale Infektion ein, sondern reduziert auch das Risiko für Komplikationen wie septische Embolien [8]. Sie richtet sich nach Klinik (akuter oder subakuter Verlauf) und Risikofaktoren, bei denen eher mit Staphylokokken zu rechnen ist. Wie die Analyse auch der aktuellen Studien zeigt, verlaufen durch Staphylokokken verursachte Endokarditiden signifikant foudroyanter als durch Streptokokken bedingte. Die Latenzzeit bis zur Diagnose beziehungsweise stationären Einweisung ist bei S. aureus signifikant kürzer. Bei subakutem Verlauf kann eine initiale Therapie mit Benzylpenicillin (3-mal 5–10 Millionen Einheiten) oder Ampicillin (3-mal 5 g) in Kombination mit Gentamicin (3-mal 1 mg/kg Körpergewicht) eingeleitet werden (**Tab. 8**). Eine Kombination mit Gentamicin (ob überhaupt und ob einmal oder dreimal am Tag), vor allem bei Staphylokokken-Endokarditis, wird kontrovers diskutiert. Neuere Stellungnahmen sind in **Kasten 3** aufgeführt [1, 2, 5, 13, 17, 23, 26]. Durch Kombination mit Gentamicin kann die Therapiedauer bei Streptokokken eventuell auf zwei Wochen reduziert werden. Auf periphere oder zentrale Gefäßkatheter sollte möglichst verzichtet werden, da sie ein zusätzliches Risiko für nosokomiale Infektionen sind [42].

In den aktuellen europäischen Empfehlungen wird initial (ohne Erregernachweis) Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure oder Vancomycin jeweils in Kombination mit Gentamicin empfohlen [18]. Als Dosierungsrichtgröße für Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Ampicillin/Sulbactam wird 200 mg Amoxicillin/kg KG/Tag bzw. 200 mg Ampicillin/kg KG/Tag empfohlen. Dies entspricht bei einem 70 kg schweren Patienten 14 g Amoxicillin und

Tab. 8. Ungezielte Therapie bei Verdacht auf Nativklappen-Endokarditis; Modifikation nach Vorliegen des Antibiotogramms

Klinik	Häufigste Erreger	Therapie <sup>1, 2</sup>	Alternative <sup>1, 2</sup>
Subakut, schleicher Verlauf	Streptokokken oder Enterokokken	Benzylpenicillin 3 × 5–10 Mio. E. oder Ampicillin 3 × 5 g	Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG oder Teicoplanin 1 × 10–15 mg/kg KG oder Imipenem 3 × 0,5 g
Akuter, septischer Verlauf	Staphylokokken	Cefazolin 3 × 2 g oder Flucloxacillin 3 × 4 g	Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG oder Teicoplanin 1 × 10–15 mg/kg KG oder Imipenem 3 × 0,5 g oder Daptomycin 1 × 6–8 mg/kg KG

<sup>1</sup> Kombination mit Gentamicin 3 × 1 mg/kg KG; <sup>2</sup> Beispiele für Handelsnamen siehe **Tabelle 10**

**Kasten 3: Aminoglykoside – pro und kontra:**

- Marangos et al., 1997 [26]:
  - Im Tierversuch mit Enterococcus faecalis war dreimalige Gabe von Gentamicin effektiver als einmalige Gabe
- Graham et al., 2002 [17]:
  - Multizentrische Studie zu Beantwortung der Frage, ob kombinieren oder nicht, ist erforderlich
- Le et al., 2003 [23]:
  - Im Tierversuch synergistische Wirkung bei Viridans-Streptokokken, S. aureus, Koagulase-negativen Staphylokokken und Enterokokken
  - Bei Penicillin-empfindlichen Viridans-Streptokokken höhere Heilungsrate durch Kombination und Verkürzung der Therapiedauer; schnelleres Negativwerden von Blutkulturen bei S. aureus, allerdings höhere Nephrotoxizität, kein Einfluss auf Letalität
- Baddour et al., 2005 [1]:
  - US-Fachgesellschaften empfehlen Kombination mit Gentamicin als optional bei Staphylokokken-Endokarditis; bei Streptokokken und Enterokokken wird Kombination mit Gentamicin empfohlen
- Falagas et al., 2006 [13]:
  - In prospektiv durchgeführten vergleichenden Studien kein Anhalt dafür, dass bei Endokarditis durch grampositive Kokken die Kombination eines Beta-Lactams mit Aminoglykosid Vorteile hat
  - Eine große multizentrische Studie ist erforderlich, um eine definitive Aussage machen zu können
- Buchholtz et al., 2009 [5]:
  - Prospektive Beobachtung von 373 Patienten unterstützt nicht die Aussage, dass kein Gentamicin gegeben werden sollte
- Bayer et al., 2009 [2]:
  - In-vivo-Studien zeigen schnellere und vollständige Elimination von Staphylokokken durch Kombination; keine Reduzierung der Letalität durch Kombination

1,4 g Clavulansäure bzw. 14 g Ampicillin und 7 g Sulbactam pro Tag. Wegen Hepatotoxizität sollte die Tageshöchst-dosierung von Clavulansäure 600 mg jedoch nicht überschreiten [17a, 35]. Weder für Amoxicillin/Clavulansäure noch für Ampicillin/Sulbactam ist Endokarditis in der aktuellen Fachinformation aufgeführt. Zu Ampicillin/Sulbactam liegen Ergebnisse von Tierversuchen und eine Kasuistik vor [41]. Imipenem ist nicht in Deutschland, aber in den USA zur Therapie von S.-aureus-Endokarditiden zugelassen. Zu Imipenem liegen nicht nur Ergebnisse von Tierversuchen, sondern auch zahlreiche Fallberichte zur Therapie von Endokarditis aus einigen Ländern vor [9, 10, 12, 14, 27, 34a, 37].

Während in früheren Publikationen bei 20% der Fälle über negative Blutkulturen berichtet wurde, gelingt es mittlerweile, durch verbesserte Blutkulturtechniken und andere Methoden (z. B. PCR in Biopsiematerial) in >90% der Fälle einen Erreger nachzuweisen. Nach eigener Erfahrung liegt ein vorläufiges mikrobiologisches Ergebnis innerhalb von durchschnittlich 16 Stunden nach Beimpfung der Blutkulturen vor. Dadurch kann die empirische antibiotische Therapie innerhalb von ein bis zwei Tagen modifiziert werden (Tab. 9). Drei bis vier Tage nach begonnener Therapie sollte eine Blutkultur (aerob und anaerob) zur Überprüfung der Erregerelimination beimpft werden. Das bakteriologische Labor sollte einen entsprechenden Hinweis erhalten, damit das Material länger bebrütet wird.

Die Therapie der infektiösen Endokarditis erfolgt grundsätzlich durch parenterale Verabreichung bakterizider Antibiotika unter stationären Bedingungen. Die Therapiedauer richtet sich nach Erreger und Verlauf: 2 Wochen (Viridans-Streptokokken mit Kombination Penicillin+Aminoglykosid) bis 6 Wochen (Staphylokokken). Bei kompliziertem Verlauf oder verzögertem Ansprechen muss die Therapiedauer verlängert werden.

**Chirurgische Intervention**

Bei jeder gesicherten Nativklappen-Endokarditis ist die frühzeitige Einbeziehung eines Herzchirurgen erforderlich, damit bei akuter Verschlechterung (z. B. beim Auftreten eines Lungenödems bei akuter Aorteninsuffizienz oder bei einer akuten zerebralen Embolie) eine unmittelbare Intervention eingeleitet werden kann [31]. Bei Verdacht auf eine Infektion einer prothetischen Herzklappe ist es entscheidend, den Erreger nachzuweisen und einen zeitnahen Austausch anzustreben. Bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus, Koagulase-negativen Staphylokokken, Enterococcus faecalis und faecium muss eine frühzeitige

Tab. 9. Gezielte Therapie der Endokarditis

Erreger	1. Wahl <sup>3</sup>	Alternative <sup>3</sup>
Viridans-Streptokokken <sup>1</sup> , Beta-hämolisierende Streptokokken, S. pneumoniae	Benzylpenicillin 3 × 5 Mio. E. + Gentamicin	1. Cefazolin 3 × 2 g + Gentamicin 2. Ceftriaxon 1 × 2 g + Gentamicin 3. Imipenem 3 × 0,5 g + Gentamicin 4. Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG 5. Teicoplanin 10 mg/kg KG
Enterococcus faecalis oder Streptococcus bovis	Mezlocillin oder Ampicillin 3 × 5 g + Gentamicin	1. Imipenem 3 × 0,5 g + Gentamicin 2. Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG 3. Teicoplanin 10-15 mg/kg KG
Staphylococcus aureus <sup>2</sup> , Penicillin-resistent	Cefazolin 3 × 2 g + Gentamicin	1. Imipenem 3 × 0,5 g + Gentamicin 2. Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG 3. Teicoplanin 10-15 mg/kg KG
Staphylococcus aureus <sup>1</sup> , Penicillin-empfindlich	Benzylpenicillin 3 × 5 Mio. E. + Gentamicin	1. Imipenem 3 × 0,5 g + Gentamicin 2. Daptomycin 1 × 6-8 mg/kg KG
Staphylococcus aureus <sup>1</sup> , Oxacillin-resistent (MRSA)	Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG oder Teicoplanin 10-15 mg/kg KG/Tag ± Rifampicin 2 × 450-600 mg	1. Fosfomycin 3 × 4 g + eine zusätzliche Substanz 2. Cotrimoxazol (3 × 3-4 Ampullen) + Rifampicin (2 × 450-600 mg) 3. Daptomycin 1 × 6-8 mg/kg KG 4. Linezolid (2 × 600 mg)
E. coli, Klebsiella etc.	Cefotaxim 3 × 2-4 g ± Gentamicin	1. Imipenem 3 × 0,5 g ± Gentamicin 2. Ciprofloxacin 3 × 0,4 g oder Levofloxacin 2 × 500 mg
Pseudomonas species	Piperacillin 3 × 4 g + Gentamicin	1. Ceftazidim 3 × 2 g oder Meropenem 3 × 2 g + Gentamicin 2. Ciprofloxacin 3 × 0,4 g ± Gentamicin

Gentamicin-Dosierung: 3 × 1 mg/kg KG; <sup>1</sup> bei intermediär Penicillin-empfindlichen Stämmen höhere Penicillin-Dosierung, z. B. 3 × 10 Mio. Einheiten, und evtl. längere Therapiedauer; <sup>2</sup> gilt auch für Koagulase-negative Staphylokokken; <sup>3</sup> Beispiele für Handelsnamen siehe Tabelle 10

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 10. Handelsnamen und Hinweise zu den im Text besprochenen Antibiotika

Antibiotikum	Tageshöchstdosierung	Handelsname (Beispiel)	Besondere Hinweise
<b>Penicilline</b>			
Benzylpenicillin*	60 Mio. E.	Penicillin Grünenthal®	Natriumintoxikationen (Hypokaliämie, metabolische Alkalose) nach Gabe von 100 Mio. E möglich
Ampicillin*	≥ 15 g	Ampicillin-ratiopham®	Auf Natriumbelastung achten
Amoxicillin/ Clavulansäure	6,6 g	AmoxClav HEXAL®	Wegen Hepatotoxizität Gabe für > 14 Tage nicht ohne Überprüfung (siehe <a href="http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&amp;id=30551">http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&amp;id=30551</a> )
Ampicillin/ Sulbactam	4 g Sulbactam und 8 g Ampicillin	Unacid®	Bei Therapie, die länger als eine Woche dauert, die Leberenzymwerte und den Kohlenhydratstoffwechsel überprüfen
Flucloxacillin	12 g	Flucloxac Stragen®	Nach Fachinformation nicht länger als 2 Wochen anwenden; bei längerer Anwendung erhöht sich die Gefahr einer Leberschädigung; vor allem bei älteren Patienten
Mezlocillin*	15 g	Baypen®	Bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxanzien vom nichtdepolarisierenden Typ Verlängerung und Vertiefung der neuromuskulären Blockade
Piperacillin*	24 g	Piperacillin Fresenius®	Wie bei Mezlocillin Vertiefung der neuromuskulären Blockade
<b>Cephalosporine</b>			
Cefazolin*	12 g	Basocel®-Actavis	
Cefotaxim	12 g	Claforan®	Bei schneller Zufuhr (in weniger als 1 Minute) über einen zentralvenösen Katheter kann es zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen
Ceftriaxon	4 g	Rocephin®	Grundsätzlich keine gleichzeitige Anwendung von Calcium-haltigen i.v.-Lösungen; Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Gallenblase möglich
Ceftazidim	9 g	Fortum®	In Natriumhydrogencarbonatlösungen weniger stabil
<b>Carbapeneme</b>			
Imipenem	4 g	Zienam®	Auftreten von Krampfanfällen bei hoher Dosierung oder Verringerung von Valproinsäure-Serumkonzentrationen
Meropenem	6 g	Meronem®	Wie bei Imipenem
<b>Aminoglykoside</b>			
Gentamicin*	Erhaltungsdosis 6 mg/kg KG/Tag	Refobacin®	Neuromuskulär-blockierende Eigenschaft wird durch Ether und Muskelrelaxanzien verstärkt
<b>Glykopeptide</b>			
Vancomycin*	2 g	Vancomycin „Lederle“®	Neuromuskulär-blockierende Eigenschaft wird durch Muskelrelaxanzien verstärkt
Teicoplanin*	Initial 12 mg/kg KG, anschließend 6 mg/kg KG	Targocid®	Das Auftreten eines „Red-Man-Syndroms“ unter Vancomycin stellt keine Kontraindikation für Teicoplanin dar
<b>Gyrasehemmer</b>			
Ciprofloxacin	1 200 mg	Ciprobay®	Photosensibilisierung; Auslösung von Krampfanfällen bzw. Senkung der Krampfschwelle; QT-Zeitverlängerung möglich
Levofloxacin	1 000 mg	Tavanic®	Wie bei Ciprofloxacin
<b>Diverse</b>			
Cotrimoxazol	100 mg Sulfamethoxazol/kg KG und 20 mg Trimethoprim/kg KG	Cotrim-ratiopharm®	Pro Ampulle (5 ml) 12,15 Vol-% Ethanol
Daptomycin* <sup>1</sup>	6 mg/kg KG	Cubicin®	Anstieg der Creatinophosphokinase-Werte im Plasma (CPK; MM-Isoenzym) mit Muskelschmerzen, Myositis
Fosfomycin	16 g	Infectofos®	Pro Gramm Fosfomycin werden 14,5 mmol Natrium zugeführt; Anwendung nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum
Rifampicin	600 mg (bei Tuberkulose)	Rifa® parenteral	Zugelassen zur Therapie von Tuberkulose; Anwendung nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum
Linezolid	1 200 mg	Zyvoxid®	Maximale Therapiedauer 28 Tage; Laktatazidose, periphere und/oder optische Neuropathie, manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens

\* Endokarditis in der Fachinformation aufgeführt; <sup>1</sup> nur rechtsseitige Endokarditis durch S. aureus

Re-Operation angestrebt werden. Prothesen-Endokarditiden durch Penicillin-sensible Streptokokken rechtfertigen dagegen zunächst eine konservative Therapiestrategie.

## Fazit

In allen neueren Erhebungen bestätigt sich, dass der Anteil der Männer weiterhin signifikant höher ist. Bis zur Diagnose einer Endokarditis vergehen mehrere Wochen bis Monate, weil die Symptome oft unspezifisch sind (subakuter Verlauf bei Endokarditis durch Streptokokken; eher akuter Verlauf bei Endokarditis durch *S. aureus*). Hauptsymptom einer Endokarditis ist weiterhin Fieber (> 38°C bei > 90% der Patienten). Bei rezidivierendem Fieber oder Rezidiv nach antibiotischer Therapie muss eine infektiöse Endokarditis in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Über das Auftreten eines neuen Herzgeräuschs wird bei 78% der Patienten berichtet. Ebenso sind einfach zu erhebende Laborbefunde wie BSG-Beschleunigung, CRP-Erhöhung und Hämaturie hinweisend auf eine Endokarditis. Vor Beginn einer antibiotischen Therapie müssen Blutkulturen (3 Paar) beimpft werden. Negative Blutkulturen sind häufig auf eine vorausgegangene empirische antibiotische Therapie zurückzuführen. Bei „community-acquired“ Endokarditis (ambulant erworben, Patient ohne Risikofaktoren für Staphylokokken wie Diabetes, Hämodialyse oder intravasale Katheter) sind Streptokokken (Viridans-Gruppe + *S. bovis* + beta-hämolyisierende Streptokokken + Pneumokokken) häufigste Erreger. Bei „health-care-associated“ Endokarditis (Kontakt zu medizinischer Versorgung oder nosokomial) sind Staphylokokken die häufigsten Erreger.

## Infectious endocarditis – risk factors, pathogens, antibacterial therapy

Although antibacterial treatment is available infectious endocarditis (IE) is still a disease with high morbidity and mortality. According to a survey by Working Group of Heads of Departments of Cardiology in Germany the mortality is up to 18% and the time to diagnosis 29±35 days. It is estimated that the incidence of IE is 3–10 episodes/100000 persons/year. Rheumatic valve disorders which were frequent risk factor in the past have been replaced by other risk factors such as degenerative valve disorders and intra-cardiac devices. In community-acquired native valve IE streptococci (47%) range in the first place followed by staphylococci (26%). In health-care associated native valve IE and prosthetic valve IE staphylococci are more frequent (58% resp. 40%). Time to diagnosis of *S. aureus* IE is significantly shorter ( $p < 0.001$ ) than for Non-aureus IE and mortality is significantly higher (*S. aureus* 22.4% vs. Non-aureus 14.6%;  $p < 0.001$ ). In patients with long-lasting fever of unknown origin or relapse after empirical antibacterial treatment endocarditis must be ruled out, especially if a heart murmur is present.

## Literatur

- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr., et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association – executive summary: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:3167–84.
- Bayer AS, Murray BE. Initial low-dose aminoglycosides in *Staphylococcus aureus* bacteremia: good science, urban legend, or just plain toxic? *Clin Infect Dis* 2009;48:722–4.
- Benetka O, Block M, Sangha O, Praetorius F, et al. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry (abstract). *Eur Heart J* 1999;20(Suppl):362.

- Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell CH, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586–94.
- Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: A prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis* 2009;48:65–71.
- Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis Investigation. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:255–72, vii.
- Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:232–42.
- Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086–94.
- Dickinson G, Rodriguez K, Arcey S, Alea A, et al. Efficacy of imipenem/cilastatin in endocarditis. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):117–21.
- Donabedian H, Freimer EH. Pathogenesis and treatment of endocarditis. *Am J Med* 1985;78:127–33.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2095–103.
- Ertl G, Schaal KP, Kochsiek K. Nocardial endocarditis of an aortic valve prosthesis. *Br Heart J* 1987;57:384–6.
- Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:639–47.
- Fichtenbaum CJ, Smith MJ. Treatment of endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* with imipenem. *Clin Infect Dis* 1992;14:353–4.
- Fowler VG Jr., Miro JM, Hoen B, Cabell CH, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012–21.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, et al. Health care – associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791–7.
- Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:437–44.
- Gresser U. Amoxicillin-Clavulansäure als mögliche Ursache schwerer Lebererkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(8):A505-8.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2369–413.
- Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006;92:1457–62.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196–203.
- Horstkotte D, Bircks W, Loogen F. Infective endocarditis of native and prosthetic valves – the case for prompt surgical intervention? (A retrospective analysis of factors affecting survival). *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 2):168–82.
- Knudsen JB, Fuursted K, Petersen E, Wierup P, et al. Infective endocarditis: a continuous challenge. The recent experience of a European tertiary center. *J Heart Valve Dis* 2009;18:386–94.
- Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:615–21.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, et al. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–8.
- Lode H, Harnoss CM, Wagner J, Biamino G, et al. Infektive Endokarditis (Klinik, Therapie und Verlauf bei 103 Erkrankungen). *Dtsch Med Wochenschr* 1982;107:967–74.
- Marangos MN, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:519–22.
- Marti CJ, Anton-Aranda E. Endocarditis por *Escherichia coli*: a propósito de 2 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:161–2.
- Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147:829–35.

29. Muegge A. Prognose der infektiösen Endokarditis. In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Hrsg.). FAC Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie. Band 6(5). München: Futuramed Verlag 1987:839–46.
30. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21<sup>st</sup> century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463–73.
31. Naber CK, Bauhofer A, Block M, Buerke M, et al. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. Chemother J 2004;13:227–37.
- 31a Persönliche Mitteilung PD Dr. C. Naber, Essen
32. Quagliariello V. Infective endocarditis: global, regional, and future perspectives. JAMA 2005;293:3061–2.
33. Scudeller L, Badano L, Crapis M, Pagotto A, et al. Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. Arch Intern Med 2009;169:1720–3.
34. Shah PM. Infektiöse Endokarditis. Internist 1993;34:877–84.
- 34a Shah PM. Enterokokken-Endokarditis – Therapie mit Imipenem. Chemother J. Im Druck.
35. Stille W, Brodt H-R, Groll AH, Just-Nübling G. Antibiotika-Therapie – Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 11. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2004.
36. Thiel K. Die infektiöse Endokarditis im Kindes- und Erwachsenenalter an zwei ausgewählten Leipziger Universitätskliniken. Dissertation, 1995.
37. Thomas L, Horstkotte D, Rosin H. Imipenem/Cilastatin bei penicillinallergischen Patienten mit Enterokokken-Endokarditis. FAC Fortschr Antimikrob Antineopl Chemother 1986;5-2:389–93.
38. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. JAMA 2005;293:3022–8.
39. Vollmer T, Piper C, Horstkotte D, Korfer R, et al. 23S rDNA real-time polymerase chain reaction of heart valves: a decisive tool in the diagnosis of infective endocarditis. Eur Heart J 2010: Epub ahead of print.
40. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr., et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. JAMA 2007;297:1354–61.
41. Yang ML, Chen YH, Chen TC, Lin WR, et al. Case report: infective endocarditis caused by Brevundimonas vesicularis. BMC Infect Dis 2006;6:179.
42. Zingg W, Pittet D. Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. Int J Antimicrob Agents 2009;34(Suppl 4):S38–42.

## Bücherforum

### Neue Arzneimittel

#### Fakten und Bewertungen von 2005 bis 2007 zugelassenen Arzneimitteln

Von Uwe Fricke und Wolfgang Klaus. Mit Beiträgen von Peter Borchmann, Uwe Fricke, Tobias Goeser, Axel Goßmann et al. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. Band 18. XIII, 790 Seiten, 85 Abbildungen, 100 Tabellen. Kartoniert. 76,- Euro. Vorzugspreis bei Bezug zur Fortsetzung 59,- Euro.

Laut Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden in den Jahren 2005 bis 2007 insgesamt 7 068 Fertigarzneimittel zugelassen. Knapp 15 % davon enthielten neue, wissenschaftlich nicht allgemein bekannte Wirkstoffe. Diese hohe Innovationsrate erschwert es Ärzten und Apothekern, immer „up-to-date“ zu sein. „Neue Arzneimittel“ setzt sich zum Ziel, genau dies zu ermöglichen und stellt im nun bereits 18. Band 42 neue Arzneimittel aus den Jahren 2005 bis 2007 firmenunabhängig vor.

Die Gliederung des Buchs erfolgt in Anlehnung an den Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikationsindex der WHO, bei dem Präparate nach ihren Anwendungsgebieten, beispielsweise alimentäres

System und Stoffwechsel oder kardiovaskuläres System, gegliedert werden. Jedem der einzelnen Kapitel gehen allgemeine Erläuterungen über die für diesen Bereich verfügbaren Arzneimittel und deren Anwendung voraus, so dass dem Leser eine Einbettung der neu vorgestellten Arzneimittel in den aktuell gängigen therapeutischen Kontext erleichtert wird. Für das jeweilige Arzneimittel erfolgt dann eine detaillierte Darstellung über Indikation/Kontraindikation, Dosierung, Wirkung etc. Die Bewertung der Arzneimittel durch die Autoren erfolgt auf der Basis von wissenschaftlicher Literatur, Produktinformationen der Hersteller, wissenschaftlichen Publikationen und allgemeinen pharmakologischen und therapeutischen Erfahrungskriterien, stellt aber dennoch, wie mehrfach betont wird, eine persönliche Meinung der Autoren dar. Das Hauptgewicht bei der Bewertung, die Vergleiche zwischen den Arzneimitteln ermöglichen soll, liegt auf dem therapeutischen Effekt, den das jeweils vorgestellte neue Präparat im Vergleich zu bereits vorhandenen aufweist oder den das neue erstmalig aufweist, da ein vergleichbares Präparat noch nicht auf dem Markt vorhanden war. Im Anhang findet sich zusätzlich



ein „kumulativer Index“, ebenfalls gegliedert nach ATC-Klassifikation, der einen Überblick über alle bereits in Band 1 bis 17 vorgestellten Arzneistoffe ermöglicht.

„Neue Arzneimittel“ bietet einen fundierten und gut strukturierten Überblick über relativ neu auf dem Markt verfügbare Arzneimittel. Zusätzlich bietet es zu den jeweils vorgestellten Anwendungsbereichen eine Übersicht über die hierfür bereits vorhandenen Arzneimittel, was eine direkte Einbettung in den therapeutischen Kontext und damit den Vergleich der Präparate ermöglicht, wodurch die therapeutische Relevanz des neuen Arzneimittels verdeutlicht wird.

Dr. Christina Breitbach, Ravensburg

# Daptomycin – Dosisanpassung bei übergewichtigen Patienten erforderlich?

Die Zahl übergewichtiger Menschen in Deutschland ist im Laufe der letzten Jahre gestiegen. Mittlerweile sind etwa 70 % der erwachsenen Männer und 50 % der erwachsenen Frauen übergewichtig oder adipös [8]. Bei der Anwendung von Arzneimitteln bei übergewichtigen Patienten kann je nach Eigenschaften des Arzneistoffs eine Dosisanpassung erforderlich sein. Dosierungen von Arzneimitteln werden beispielsweise auf das ideale Körpergewicht (ideal body weight; IBW) oder das Gesamtkörpergewicht (total body weight; TBW) bezogen. Bei übergewichtigen Patienten stellt sich die Frage, welches Gewicht als Grundlage für die Dosierung herangezogen werden soll. Eine routinemäßig applizierte Dosierung statt einer gewichtsadaptierten Dosierung kann zu subtherapeutischen Konzentrationen und einem potenziell schlechteren klinischen Ergebnis führen. Dagegen können bei einer Dosierung nach dem Gesamtkörpergewicht eine Überdosierung und eine Zunahme beziehungsweise Verstärkung von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

- Muss bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas eine Dosisanpassung von Daptomycin (Cubicin®) vorgenommen werden?

Daptomycin (Cubicin®) ist ein natürliches Lipopeptid, das ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksam ist. Das Arzneimittel ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen zugelassen:

- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Rechtsseitige infektiöse Endokarditis aufgrund von Staphylococcus aureus
- Staphylococcus-aureus-Bakteriämie, assoziiert mit rechtsseitiger infektiöser Endokarditis oder mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen [1]

Grundsätzlich kann bei übergewichtigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein. Dosierungen werden beispielsweise auf das ideale Körpergewicht oder das Gesamtkörpergewicht bezogen (siehe **Kasten**). Für die Einstufung des Patienten als übergewichtig wird der Körpermassenindex (body mass index; BMI) verwendet. Als Übergewicht wird ein BMI von 25 bis

29,99 kg/m<sup>2</sup>, als Adipositas ein BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup> bezeichnet [2].

## Pharmakokinetik und Dosierung von Daptomycin

Daptomycin verteilt sich vorwiegend innerhalb des Extrazellulärraums; das Verteilungsvolumen bei gesunden Erwachsenen beträgt im Steady-State etwa 0,1 l/kg. Das Arzneimittel bindet konzentrationsunabhängig und reversibel an menschliche Plasmaproteine; die durchschnittliche Proteinbindung beträgt rund 90%. Daptomycin zeigt in vitro eine rasche, konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität.

Das Arzneimittel wird in Abhängigkeit von der Indikation in einer Dosierung von 4 mg/kg beziehungsweise 6 mg/kg einmal alle 24 h i.v. verabreicht. Bei Niereninsuffizienz mit einer Creatinin-Clearance < 80 ml/min soll Daptomycin nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Die Anwendung von Daptomycin bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz (Klasse B nach Child-Pugh) erfordert keine Dosisanpassung. Über die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Klasse C nach Child-Pugh) liegen keine Daten vor [1].

## Übergewichtige Patienten

Die Informationen zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Daptomycin

**?** Sollte bei übergewichtigen Patienten eine Dosisanpassung von Daptomycin vorgenommen werden?

**!** Nach den bisher vorliegenden – begrenzten – Daten scheint Daptomycin auch in höherer Dosierung relativ gut verträglich zu sein, und eine Dosisanpassung allein aufgrund von Übergewicht wird nicht für nötig gehalten. Bei Patienten mit einem BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> ist aufgrund fehlender Informationen Vorsicht geboten.

bei stark übergewichtigen Personen sind begrenzt; daher ist Vorsicht geboten.

Verglichen mit nicht übergewichtigen Probanden ist die anhand der AUC (=Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) gemessene systemische Exposition gegenüber Daptomycin bei moderat übergewichtigen Probanden (BMI=25–40 kg/m<sup>2</sup>) um 28 % und bei stark übergewichtigen Probanden (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), aber einer Creatinin-Clearance > 70 ml/min, um 42 % erhöht. Laut der Fachinformation von Cubicin® deutet jedoch nichts darauf hin, dass eine Dosisreduktion einzig

Christiane Querbach, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität – Krankenhausapotheke, Ismaninger Str. 22, 81675 München,  
E-Mail: Christiane.Querbach@lrz.tu-muenchen.de  
Dorit Engelke, Klinikum der Universität München, Klinikapotheke Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München

### Total body weight (TBW)

Aktuelles Gesamtkörpergewicht

### Ideal body weight (IBW)

Idealkörpergewicht (IKG)

**Frau:** IKG [kg] = 45,5 kg + 0,91 kg/cm  
× (Körpergröße [cm] – 152 cm)

**Mann:** IKG [kg] = 50 kg + 0,91 kg/cm  
× (Körpergröße [cm] – 152 cm)

auf Grundlage von Übergewicht erforderlich ist [1]. Diese sehr allgemein gehaltene Aussage soll im Folgenden näher betrachtet werden.

Jeu et al. fassten die Ergebnisse einer Literaturrecherche zusammen. Sie beschrieben, dass nach Einmalgabe von Daptomycin in einer Dosierung von 4 mg/kg bei sechs mäßig übergewichtigen Patienten (BMI 25–39,9 kg/m<sup>2</sup>) die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die AUC um 25% beziehungsweise um 30% höher waren als in der nicht übergewichtigen Kontrollgruppe. Die Plasmaclearance war um 18% erhöht, die renale Clearance um 16%.

Bei sechs extrem übergewichtigen Patienten (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) waren die durchschnittliche  $C_{max}$  und die AUC um 26% beziehungsweise um 31% höher als in der nicht übergewichtigen Kontrollgruppe; die Plasmaclearance war um 46% erhöht, die renale Clearance um 36%. Die Autoren zogen aus den recherchierten Ergebnissen keine klinischen Konsequenzen [3].

Auch Dvorchik und Dampousse zeigten, dass nach Einmalgabe von 4 mg/kg Daptomycin bei übergewichtigen Probanden das absolute Verteilungsvolumen und die Plasmaclearance von Daptomycin im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden erhöht waren;  $C_{max}$  und AUC waren im Vergleich zu den Normalgewichtigen um 25% beziehungsweise um 30% erhöht, wenn nach Gesamtkörpergewicht dosiert wurde. Die Werte waren aber immer noch in einem Bereich, der sich in Studien [10, 11], in denen Dosierungen bis zu 8 mg pro kg Körpergewicht eingesetzt wurden, als sicher und gut verträglich gezeigt hat. Die Autoren schließen daraus, dass eine Dosisanpassung allein aufgrund von Übergewicht nicht notwendig ist [4].

Pai et al. untersuchten den Einfluss von „Morbid Obesity“ (d.h. BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Daptomycin [6]. Die Teilnehmer der Untersuchung waren 14 Frauen (7 „morbidly obese“ mit einem BMI von 46,2±5,5 kg/m<sup>2</sup>, Durchschnittsalter 36,8±11,0 Jahre vs. 7 normalgewichtige Frauen mit einem BMI von 21,8±1,9 kg/m<sup>2</sup>, Durchschnittsalter 29,1±12 Jahre). Alle Teilnehmer erhielten eine Einmaldosis Daptomycin von 4 mg/kg (bezogen auf

das Gesamtkörpergewicht) als Infusion über 30 Minuten. Schwere Nebenwirkungen traten in der Studie nicht auf. Maximale Plasmakonzentration und AUC waren in der Gruppe der Übergewichtigen um etwa 60% erhöht, was auf die höhere verabreichte Gesamtdosis zurückzuführen ist. Nicht signifikant im Vergleich zur Gruppe der Normalgewichtigen stiegen das absolute Verteilungsvolumen (um 22%) und die Plasmaclearance (um 12%). Die Autoren fanden eine bessere Korrelation zwischen Verteilungsvolumen und Gesamtkörpergewicht als zwischen Verteilungsvolumen und FFW (= Fat free weight); die Korrelation zwischen Verteilungsvolumen und Idealkörpergewicht hingegen war schlecht, was für eine Dosierung von Daptomycin nach dem Gesamtkörpergewicht spricht. Zur Bestätigung ihrer Empfehlung, Daptomycin nach Gesamtkörpergewicht zu dosieren, verweisen die Autoren auf eine Publikation zu pharmakokinetischen Parametern von Daptomycin, die anhand von Populationsdaten erhoben wurden. In dieser Publikation war bei akuten bakteriellen Infektionen das absolute Verteilungsvolumen um durchschnittlich 37% im Vergleich zu Gesunden erhöht [9].

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der übergewichtigen Patientinnen in der Studie von Pai et al. wurde überschätzt, wenn für die Berechnung mittels Cockcroft-Gault-Formel das Gesamtkörpergewicht verwendet wurde. Die Autoren empfehlen hier, die GFR nach der MDRD-Formel abzuschätzen oder das Idealkörpergewicht in der Gleichung nach Cockcroft-Gault zu verwenden [6].

Auch im Fall eines stark übergewichtigen Patienten mit einem BMI von 66 (209 kg Körpergewicht, 178 cm) wurde zur Berechnung der applizierten Daptomycin-Dosis das Gesamtkörpergewicht herangezogen. Der Patient erhielt eine Dosis von 1200 mg Daptomycin (= 6 mg/kg) alle 48 h; aufgrund der gleichzeitig vorliegenden Niereninsuffizienz wurde das Dosisintervall entsprechend angepasst [5].

#### Sicher in hoher Dosierung?

Mitarbeiter der Firma Cubist Pharmaceuticals werteten retrospektiv Daten von 94 Patienten unter anderem zur Sicherheit von Daptomycin in hohen

Dosen (≥8 mg/kg KG) aus; 18 der 94 Patienten erhielten Dosierungen von ≥10 mg/kg. Bei sechs der 94 Patienten traten eine oder mehrere unerwünschte Wirkungen auf, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit Daptomycin standen. Bis auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, eine dauerhafte Clostridium-difficile-Kolitis, wurde keine als ernstzunehmend eingestuft. Drei der acht aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrafen eine Erhöhung der Creatinkinase.

Die Autoren bewerten Daptomycin auch in hohen Dosen als gut verträglich, wenn sie auch weitere Studien zu Daptomycin in Dosen von >6 mg/kg für nötig halten [7].

#### Fazit

Wird Daptomycin bei übergewichtigen Patienten nach dem Gesamtkörpergewicht dosiert, so sind diese Patienten einer höheren systemischen Menge an Daptomycin ausgesetzt als entsprechend dosierte normalgewichtige Patienten (Patienten mit einem BMI=25–40 kg/m<sup>2</sup> um etwa 30%, mit einem BMI >40 kg/m<sup>2</sup> um etwa 40% bzw. 60%, je nach Quelle).

Nach den bisher vorliegenden – begrenzten – Daten scheint Daptomycin auch in höherer Dosierung relativ gut verträglich zu sein, und eine Dosisanpassung allein aufgrund von Übergewicht wird nicht für nötig gehalten. Bei Patienten mit einem BMI >40 kg/m<sup>2</sup> ist aufgrund fehlender Informationen Vorsicht geboten.

(Stand der Information 05/2010)

#### Quellen

1. Fachinformation Cubicin® Stand Juli 2009.
2. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. World Health Organization [online] 2006; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Zugriff am 17.03.2010).
3. Jeu LA, et al. Clin Ther 2004;11:1728–57.
4. Dvorchik BH, et al. J Clin Pharmacol 2005;45:48–56.
5. Pai MP, et al. Ann Pharmacother 2006;40:553–8.
6. Pai MP, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2741–7.
7. Moise P, et al. Ann Pharmacother 2009;43:1211–9.
8. Mensik GB, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2005;48:1348–56.
9. Dvorchik BH, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2799–807.
10. Dvorchik BH, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1318–25.
11. Tedesco KL, et al. Pharmacotherapy 2004;24:41–57.

# Aus Forschung & Entwicklung

## Tuberkulose

### Hemmung der mykobakteriellen ATP-Synthase als neue Therapieoption

Über eine Hemmung der mykobakteriellen ATP-Synthase bietet das Diarylchinolin TMC207 einen neuen Mechanismus zur Behandlung der Tuberkulose. Zwischenergebnisse einer laufenden Phase-II-Studie belegen vielversprechende Ergebnisse bei mehrfachresistenter Tuberkulose.

Nach dem humanen Immundefizienzvirus und dem erworbenen Immundefizienzsyndrom (HIV/AIDS) gehört die Tuberkulose zu den Hauptursachen für Todesfälle aufgrund einer infektiösen Erkrankung. Ungefähr ein Drittel der Weltbevölkerung ist latent mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert, ein enormes Reservoir für künftige Probleme. Die Tuberkulose ist vor allem eine Krankheit der Armen und stellt für viele Entwicklungsländer eine riesige Herausforderung dar – medizinisch und finanziell.

Die Behandlung der Tuberkulose ist langwierig und mühevoll. Erschwert wird die Tuberkulosekontrolle durch die Synergie zwischen Tuberkulose und HIV/AIDS sowie das Auftreten multiresistenter Stämme von *M. tuberculosis* (siehe **Kasten**). Die multiresistente (MDR) Tuberkulose – resistent sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin – kommt gehäuft in Indien, den Ländern der ehemaligen Sowjetunion, Südafrika und China vor. Sie ist derzeit weltweit für schätzungsweise 490 000 neue Tuberkulosefälle und 110 000 Todesfälle jährlich verantwortlich. Die multiresistente Tuberkulose muss intensiv mit Second-Line-Wirkstoffen behandelt werden, die weniger ef-

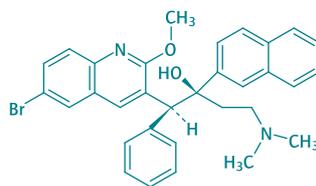


Abb. 1. TMC-207 (Tibotec)

ektiv oder/und mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden sind als Therapieoptionen, die sich auf Isoniazid und Rifampicin stützen.

TMC207 (früher R207910; **Abb. 1**) ist ein *Diarylchinolinderivat* mit einem neuen antituberkulösen Wirkungsmechanismus. Die Prüfsubstanz hemmt spezifisch die *mykobakterielle ATP-Synthase*, die für die Energieproduktion der Zelle verantwortlich ist. In vitro hemmt TMC207 wirksam sowohl Antituberkulotika-empfindliche als auch -resistente *M. tuberculosis*-Isolate. Weiterhin wirkt die Substanz bakterizid gegen aktiv replizierende und nicht replizierende Tuberkelbazillen. Im Mausmodell konnte durch die Kombination von TMC207 mit den Standardtherapeutika die Elimination der Tuberkelerreger signifikant beschleunigt werden.

#### Studienziel und -design

Ziel der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie war es, die antibakterielle Wirksamkeit von TMC207 bei Patienten mit neu diagnostizierter, abstrichpositiver Lungenerkrankung, verursacht durch multiresistente *M. tuberculosis* zu untersuchen. Die Studie wurde mit zwei Stufen geplant – einer achtwöchigen Erkundungsstufe, gefolgt von einer separaten Stufe zur Untersuchung der Wirksam-

#### Es stand in der AMT

Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Greinert U. Epidemiologie und Therapie der mehrfachresistenten Tuberkulose. MDR- und XDR-Tuberkulose. *Arzneimitteltherapie* 2009;27:279–85.

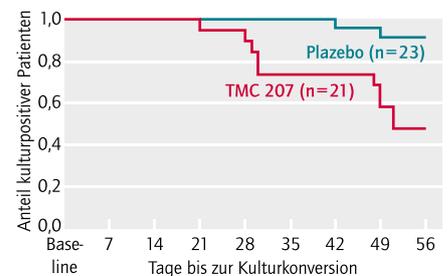
Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der AMT-CD und auf der AMT-Website [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)!

keit nach 24-wöchiger Behandlung. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus der ersten Studienstufe, in der besonderes Augenmerk auf die Sicherheit, Nebenwirkungen, Pharmakokinetik und die antibakterielle Aktivität von TMC207 gelegt wurde. Die Rekrutierung für den zweiten Studienteil mit geplant 150 Patienten läuft noch.

Durchgeführt wurde die Studie an 47 hospitalisierten südafrikanischen Patienten mit neu diagnostizierter MDR-Lungentuberkulose. Patienten mit XDR-Tuberkulose wurden ausgeschlossen. Die Studienpopulation war in der Mehrzahl männlich (74%), schwarz (55%) und HIV-negativ (87%) und durchschnittlich 33 Jahre alt (18–57 Jahre). Die Patienten wurden randomisiert folgenden zwei Studienarmen zugeteilt:

- TMC207, täglich 400 mg über zwei Wochen, gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich über sechs Wochen (n=23)
- Placebo (n=24)

Alle Patienten erhielten die Studienmedikation in Kombination mit einem Second-Line-Antituberkulose-Regime,



Anzahl mit Risiko					
Placebo			22	21	
TMC 207	19	18	16	13	11

Abb. 2. Anteil der Patienten mit positiven Sputumkulturen und Zeit bis zur Konversion [nach Diacon et al. 2009]

#### Resistenzausprägungen von *Mycobacterium tuberculosis*

**MDR (multi drug resistant):** Resistenz gegenüber zumindest Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP)

**XDR (extensively drug resistant):** Resistenz gegenüber INH und RMP, allen Fluorchinolonen und mindestens einem injizierbaren Medikament (Capreomycin, Amikacin, Kanamycin)

bestehend aus Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Cycloserin oder Terizidon.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Konversion der Sputumkulturen von positiv zu negativ.

### Studienergebnis

Im Vergleich zu Plazebo resultierte die Zugabe von TMC207 zur medikamentösen Standardtherapie bei multiresistenter Tuberkulose in einer *schnelleren Konversion* zu einer negativen Sputumkultur (Hazard-Ratio 11,8; 95%-Konfidenzintervall 2,3–61,3;  $p=0,003$ ) (Abb. 2). Eine negative Sputumkultur nach acht Wochen hatten 48% (10 von 21) der Patienten in der TMC207-Gruppe und 9% (2 von 23) im Plazebo-Arm. Während der achtwöchigen Behandlungsperiode nahm die durchschnittliche Zahl der Kolonie-bildenden Einheiten im Sputum mit TMC207 schneller ab als in der Plazebo-Gruppe. Mit dem Dosierungsregime wurde eine durchschnittliche Steady-State-Plas-

makonzentration von TMC207 über dem Zielwert von 600 ng/ml erreicht. Zwischen Patienten mit und ohne Konversion der Sputumkultur wurden keine signifikanten Unterschiede der TMC207-Plasmakonzentration beobachtet.

Die meisten *Nebenwirkungen*, die unter den beiden Studienmedikationen beobachtet wurden, verliefen leicht bis mittelschwer. Lediglich *Übelkeit* trat mit TMC207 signifikant häufiger auf als mit Plazebo (26% gegenüber 4%;  $p=0,04$ ).

### Fazit

Die Zwischenergebnisse der vorliegenden Phase-II-Studie wecken Hoffnungen auf neue Möglichkeiten zur Therapie der multiresistenten Tuberkulose. TMC207 repräsentiert einen neuen Wirkungsmechanismus und zeigt – zumindest während der ersten acht Therapiewochen – ein tolerables Nebenwirkungsprofil. Für eine genauere Beurteilung müssen allerdings

noch Langzeitdaten abgewartet werden. Ungeklärt ist außerdem, inwieweit der Metabolismus von TMC207 über das Cytochrom-P450-System (CYP3A4) Probleme aufwirft. Dieser Weg wird stark durch Rifampicin induziert, weshalb nicht klar ist, ob TMC207 und Rifampicin wirksam zusammen verabreicht werden könnten. Da Rifampicin nach wie vor das wirksamste Front-Line-Tuberkulosemedikament ist, wäre ein Therapieregime, das eine Wahl zwischen Rifampicin und TMC207 erfordern würde, problematisch.

### Quelle

- Donald PR, et al. The global burden of tuberculosis – combating drug resistance in difficult times. *N Engl J Med* 2009;360:2393–5.
- Diacon AH, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397–405.
- Barry CE. Unorthodox approach to the development of a new antituberculosis therapy. *N Engl J Med* 2009;360:2466–7.
- NCT00449644. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (Zugriff am 04.06.2010).

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

## Therapiehinweise

### Wirkstoff-freisetzende Stents

## Duale antithrombotische Therapie für ein Jahr

Die optimale Dauer einer dualen antithrombotischen Therapie nach Implantation eines Wirkstoff-freisetzenden Stents ist bisher nicht bekannt. Eine aktuelle Studie zeigt keinen Nutzen für eine Therapie über mehr als ein Jahr. Dieses Ergebnis sollte aber noch in größeren Studien bestätigt werden.

Wirkstoff-freisetzende Stents reduzieren erwiesenermaßen gegenüber „normalen“ Stents das Risiko einer erneuten Stenose, denn der Wirkstoff verhindert ein schnelles Überwuchern mit Bindegewebe. Andererseits diskutiert man, ob die freiliegende Oberfläche des Stents Auslöser später Thrombosen sein kann. Die antithrombotische Therapie ist somit bei Wirkstoff-freisetzenden Stents besonders wichtig. Empfohlen wird derzeit eine duale antithrombotische Therapie, bestehend aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel. Die Frage, wie lange eine duale Therapie nötig ist, konnte

bislang nicht eindeutig beantwortet werden. Ein vorzeitiges Absetzen der dualen antithrombotischen Therapie war in der Vergangenheit mit einem erhöhten Risiko später Stentthrombosen in Verbindung gebracht worden. In den aktuellen Leitlinien zu perkutanen Koronarinterventionen (PCI) wird die tägliche Gabe von 75 mg Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure für mindestens ein Jahr empfohlen, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. In einer südkoreanischen Studie wurde nun untersucht, ob eine duale antithrombotische Therapie über mehr als ein Jahr sinnvoll ist.

### Studiendesign

An der Studie nahmen 2 701 Patienten teil, die ursprünglich aus zwei Studien mit ähnlichem Design stammten (REAL-LATE- und ZEST-LATE-Studie, siehe **Kasten**). Alle Patienten hatten nach Implantation eines Wirkstoff-freisetzenden Stents über ein Jahr eine duale Thrombozytenfunktionshemmung erhalten. Im Anschluss bekamen die Patienten randomisiert weiterhin

### Beteiligte Studien

**REAL-LATE:** Correlation of clopidogrel therapy discontinuation in real-world patients treated with drug-eluting stent implantation and late coronary arterial thrombotic events (NCT00484926)

**ZEST-LATE:** Evaluation of the long-term safety after zotarolimus-eluting stent, sirolimus-eluting stent, or paclitaxel-eluting stent implantation for coronary lesions – late coronary arterial thrombotic events (NCT00590174)

[[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)]

die duale Therapie oder nur noch Acetylsalicylsäure.

Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus Herzinfarkt und kardialen Todesfällen.

### Ergebnisse

Nach median 19,2 Monaten seit der Randomisierung gab es keine signifikanten Unterschiede. Das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, betrug 1,8% bei dualer Therapie und 1,2% bei ASS-Monotherapie (Hazard-Ratio [HR] 1,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,80–3,36; p=0,17). Auch das Risiko einzelner Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose, Revaskularisierung, Blutungskomplikation oder Gesamtsterblichkeit unterschied

sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Tendenziell war bei dualer antithrombotischer Therapie das Risiko für die Kombinationen Herzinfarkt, Schlaganfall und Gesamtsterblichkeit sowie Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod mit kardialer Ursache erhöht (HR 1,73; 95%-KI 0,99–3,00; p=0,051 bzw. HR 1,84; 95%-KI 0,99–3,45; p=0,06).

### Schlussfolgerung und Diskussion

In der Studie hatte eine duale Thrombozytenfunktionshemmung nach Stentimplantation über mehr als ein Jahr keinen Nutzen für die Patienten. Die Autoren selbst fordern aber, dass dieses Ergebnis in weiteren größeren Studien bestätigt werden muss. Ein Grund dafür ist, dass die Rate des pri-

mären Endpunkts aus unbekanntem Gründen insgesamt niedriger war als erwartet und somit die vorab berechnete statistische Power nicht erreicht wurde. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor entsteht dadurch, dass in den Studien Stents der ersten Generation eingesetzt wurden, inzwischen aber Stents aus verbessertem Material verfügbar sind.

### Quellen

- Park SJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374–82.  
 Berger PB. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents – still in doubt. *N Engl J Med* 2010;362:1441–3.

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Arzneimittel-beschichtete Stents der 2. Generation

### Everolimus-Stent besser als Paclitaxel-Stent?

Bei 1 800 nicht gesondert ausgewählten Patienten wurde in einem Zentrum randomisiert verglichen, ob Everolimus- oder Paclitaxel-freisetzung Stents mit Blick auf Wirksamkeit und Sicherheit nach einem Jahr bessere Ergebnisse liefern. Bei dem in der COMPARE-Studie definierten kombinierten primären Endpunkt waren Everolimus-freisetzung Stents überlegen.

Mit den Arzneimittel-freisetzenden Stents der zweiten Generation sollten Sicherheit und Wirksamkeit der Stents weiter verbessert werden. Dabei wurde unter anderem ein neues Kunststoffpolymer eingeführt. Ein Vergleich des Everolimus-freisetzenden Stents der 2. Generation (Xience V) mit dem Paclitaxel-freisetzenden Stent der 1. Generation (Taxus Express<sup>2</sup>) ging zugunsten des Everolimus-Stents der 2. Generation aus. Es waren weniger schwerwiegende herzbezogene unerwünschte Ereignisse aufgetreten [1]. Seit 2005 wird in Europa auch bei Paclitaxel ein Stent der sogenannten 2. Generation eingesetzt (Taxus Liberté). Einen Vergleich beider Stents der 2. Generation gab es bislang nicht. Beide verwenden nun das gleiche Polymer, unterscheiden sich aber weiterhin in der Stentplattform, also in Material und Geometrie der Gefäßstütze. Das Gerüst des Everolimus-freisetzenden Stents besteht aus Kobalt und Chrom, das Gerüst des Paclitaxel-freisetzenden Stents aus rostfreiem Stahl. In der COMPARE-Stu-

die wurde nun untersucht, ob Everolimus-freisetzende Stents auch beim Vergleich mit dem Paclitaxel-Stent der 2. Generation überlegen sind.

### Studiendesign

Studienteilnehmer waren 1 800 aufeinanderfolgende, nicht gesondert ausgewählte Patienten (18 bis 85 Jahre), die sich im Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam, einer perkutanen Koronarintervention unterzogen. Ihnen wurde randomisiert entweder ein Everolimus- oder ein Paclitaxel-freisetzender Stent, jeweils der 2. Generation, eingesetzt. Die Patienten wussten nicht, welchen Stent sie bekommen hatten.

Primärer Endpunkt der Studie war eine Kombination aus Sicherheit und Wirksamkeit (Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkt und Zielgefäß-Revaskularisation innerhalb eines Jahres) [2].

### Ergebnisse

Der primäre Endpunkt trat bei signifikant weniger Patienten mit Everolimus-freisetzendem Stent auf, nämlich bei 56 von 897 Patienten (6%) versus 82 von 903 Patienten (9%). Das relative Risiko für den primären Endpunkt beträgt demnach mit Everolimus-Beschichtung 0,69 gegenüber Paclitaxel-Beschichtung (95%-Konfidenzintervall 0,50–0,95; p=0,02). Der Unterschied beruhte hauptsächlich auf einer geringeren Rate an Stentthrombosen, Myokardinfarkten und Revaskularisierungen der Zielläsion (Tab. 1) [2].

### Schlussfolgerung und Diskussion

Beim kombinierten primären Endpunkt waren in der COMPARE-Studie Everolimus-freisetzende Stents den Paclitaxel-freisetzenden Stents überlegen. Die Ergebnisse zeigen bei einem dem klinischen Alltag entsprechenden

Tab. 1. Unterschiede in der COMPARE-Studie mit Everolimus- versus Paclitaxel-freisetzenden Stents (n=1 800) [2]

Zielparameter	Everolimus-freisetzender Stent [n]	Paclitaxel-freisetzender Stent [n]	p-Wert
Stentthrombosen	6 (<1%)	23 (3%)	0,002
Myokardinfarkte	25 (3%)	48 (5%)	0,007
Revaskularisierungen des Zielgefäßes	21 (2%)	54 (6%)	0,0001

Patientenkollektiv eine signifikante relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt um 31%. Untermauert wird die Aussagekraft der Studie dadurch, dass fast alle Patienten (99,8%) in dem 1-jährigen Follow-up erfasst wurden. Die Autoren der von Abbott unterstützten Studie gehen in ihrem Resümee soweit, vom Einsatz des Paclitaxel-Stents in der täglichen klinischen Praxis abzuraten [2].

In einem Kommentar in der gleichen Ausgabe des „Lancet“ werden die Ergebnisse etwas weniger weitreichend interpretiert. Der Kommentator weist darauf hin, dass es keinen signifikanten Unterschied bei der Gesamtsterblich-

keit (je 2%) oder bei der Sterblichkeit durch kardiale Ursachen (je 1%) gab. Zudem verliere sich der Unterschied zwischen den beiden Stents in Subgruppen mit besonderen Risiken wie Diabetikern oder Patienten mit sehr langen Läsionen. Allerdings waren derartige Subgruppenanalysen auch nicht geplant. Der Kommentator merkt außerdem an, dass der Unterschied beim primären Endpunkt zu einem großen Teil auf einer reduzierten Rate an Stentthrombosen beruht und insofern die Wahl der antithrombotischen Therapie eine entscheidende Rolle spielt. Noch nicht so lange verfügbar in dieser Indikation sei Prasugrel (Efient®), das

möglicherweise Verbesserungen mit sich bringt, die den Unterschied der COMPARE-Studie bereits nivellieren [3].

#### Quellen

1. Stone GW, et al. SPIRIT III investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903–13.
2. Kedhi E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201–9.
3. Nienaber CA. Everolimus or Paclitaxel stents in real life: go COMPARE. *Lancet* 2010;375:174–6.

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Chronische Lebererkrankungen

### Rifaximin beugt hepatischer Enzephalopathie vor

Das kaum resorbierbare Antibiotikum Rifaximin kann bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung das erneute Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie im Vergleich zu Placebo deutlich vermindern. Die präventiven Effekte gehen über die einer Lactulose-Monotherapie hinaus, wie eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zeigte.

Die hepatische Enzephalopathie ist eine Komplikation der Leberzirrhose. Eine klinisch manifeste hepatische Enzephalopathie ist ein neuropsychiatrisches Syndrom, das mit einem sich verschlechternden Mentalstatus, psychomotorischer Verlangsamung und verlängerter Reaktionszeit, motorischer Ungeschicklichkeit, sensorischen Störungen, schlechter Konzentrationsfähigkeit und Desorientierung einhergeht. Die Patienten sind auf fremde Hilfe angewiesen. Rund 60% der Patienten mit einer Zirrhose können Episoden einer hepatischen Enzephalopathie entwickeln; sich häufende, schwere Episoden weisen auf einen fatalen Verlauf hin.

Die Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass die zentralnervösen Ausfälle vor allem durch Ammoniak hervorgerufen werden, das überwiegend von Urease-produzierenden Darmbakterien (Stämme von *Klebsiella*, *Proteus*) stammt. Nach Resorption gelangt es in den Portalkreislauf, kann jedoch aufgrund von Leberinsuffizi-

enz und Umgehungskreisläufen (portokavale Anastomosen, therapeutisch angelegte Shunts) nur unzureichend durch die Leber eliminiert werden, so dass Ammoniak im Blut und im ZNS akkumuliert.

Therapeutisch versucht man, die Ammoniakproduktion im Darm zu drosseln. Dies kann mittels einer pH-Wertverschiebung im Kolon durch die Gabe von nichtresorbierbaren Disacchariden wie Lactitol (z.B. Importal®) oder Lactulose (z.B. Bifiteral®) geschehen. Gastrointestinale Nebenwirkungen limitieren allerdings deren Einsatz. Als Alternative bieten sich lokal wirksame Antibiotika an. Neomycin, Paromomycin, Vancomycin und Metronidazol wurden bereits erfolgreich eingesetzt, Paromomycin ist in Deutschland für diese Indikation auch zugelassen (Humatin®). Eine weitere Alternative mit einer guten Langzeitverträglichkeit könnte Rifaximin (Xifaxan®) sein. Rifaximin wird kaum resorbiert, wirkt breit gegen grampositive und gramnegative aerob und anaerob wachsende Darmkeime und induziert nur selten Resistenzen. Es ist bislang zur Behandlung

von Reisediarrhö zugelassen. In ersten randomisierten Studien war Rifaximin den Disacchariden in der Therapie der hepatischen Enzephalopathie überlegen. In einer Phase-III-Studie wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antibiotikums in der Prävention einer hepatischen Enzephalopathie im Sinne eines Remissionserhalts untersucht.

#### Methodik

In die randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie waren 299 Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung einbezogen, die bereits mindestens zwei Episoden einer klinisch manifesten hepatischen Enzephalopathie durchgemacht hatten und sich in Remission befanden. Über jeweils sechs Monate erhielten die Patienten 550 mg Rifaximin zweimal täglich (n=140) oder Placebo (n=159). Die gleichzeitige Gabe von Lactulose war erlaubt; dies wurde jeweils bei über 90% der Patienten genutzt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der nächsten Enzephalopathie-Episode.

#### Ergebnisse

Im Zeitraum von sechs Monaten reduzierte Rifaximin im Vergleich zu Placebo signifikant das Risiko für eine erneute Episode einer hepatischen Enzephalopathie (Hazard-Ratio [HR] für Rifaximin 0,42; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,28–0,64;  $p < 0,001$ ). Eine erneute Enzephalopathie-Episode trat bei 22,1% der Patienten in der Rifaximin-Gruppe und bei 45,9% der Patienten

ten in der Placebo-Gruppe auf. In der Rifaximin-Gruppe wurden 13,6% der Patienten stationär behandelt, in der Placebo-Gruppe 22,6% (HR 0,5; 95%-KI 0,29–0,87;  $p=0,01$ ).

Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Auch bei den schweren Nebenwirkungen bestanden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Diskussion

Die Einnahme des Antibiotikums Rifaximin verhinderte bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und

durchgemachter hepatischer Enzephalopathie ein erneutes Auftreten der neuropsychiatrischen Symptome. Auch die Hospitalisierungsrate wurde reduziert. Die Ergebnisse waren konsistent über verschiedene Subgruppen (Geschlecht, Alter, Studienzentrum, Einnahme von Lactulose zu Studienbeginn, Diabetes mellitus u. a.). Damit ist das kaum resorbierbare Breitspektrum-Antibiotikum nicht nur therapeutisch wirksam (wie in vorangegangenen Studien gezeigt), sondern zeigt auch über einen längeren Zeitraum präventive Wirkungen, die über die Effekte einer

Lactulose-Monotherapie hinausgehen. Untersucht werden sollten jetzt noch konkret die Effekte von Rifaximin auf die Darmflora und die Möglichkeiten von Kombinationsbehandlungen.

### Quellen

- Bass NM, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–81.  
 Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:1140–2.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

## Schlaganfall

### Epoetin beim akuten ischämischen Insult ohne neuroprotektive Wirkung

In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten multizentrischen Studie war Epoetin (EPO) bei der Behandlung des akuten ischämischen Insults nicht wirksam. In der Untergruppe der Patienten, die lysiert wurden, zeigte sich eine erhöhte Mortalität. In der Gruppe ohne Thrombolyse zeigte sich ein Trend zugunsten von Epoetin.

Für die Akutbehandlung des ischämischen Insults steht als spezifische Therapie derzeit nur die systemische Thrombolyse im Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden zur Verfügung. Erythropoetin (Epoetin, EPO) hatte in einer Vielzahl von Tiermodellen neuroprotektive Eigenschaften beim akuten Schlaganfall. In einer kleinen monozentrischen Phase-II-Studie hatte sich eine Wirksamkeit von Epoetin beim akuten Schlaganfall bei einem guten Sicherheitsprofil gezeigt [1]. In der vorliegenden Studie sollte jetzt in einem größeren Kollektiv untersucht werden, ob Epoetin beim akuten Schlaganfall wirksam ist. Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, in die 522 Patienten mit Mediainfarkten aufgenommen wurden. Für die Per-Protokoll-Analyse standen 460 Patienten zur Verfügung. In der aktiven Behandlungsgruppe wurden innerhalb von 6 Stunden sowie nach 24 und 48 Stunden je 40 000 I.E. Epoetin alfa (Erypo®; in 50 ml 0,9% NaCl-Lösung) intravenös gegeben. Eine systemische Thrombolyse war erlaubt.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre. Die Hälfte aller Schlaganfälle

hatte eine kardioembolische Ursache. Die Schwere des Schlaganfalls auf der NIH-Schlaganfall-Skala betrug im Mittel 13 Punkte. Ein offenbar unerwartet hoher Anteil von 63,4% der Patienten erhielt eine systemische Thrombolyse mit Alteplase (Actilyse®).

Der primäre Endpunkt war der *Barthel-Index* am Tag 90. Hier ergaben sich *keine Unterschiede* zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dasselbe galt für den modifizierten Rankin-Score. In der Epoetin-Gruppe war die *Letalität* mit 16,4% signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit 9% (Odds-Ratio 1,98; 95%-Konfidenzintervall 1,16–3,38).

In einer Post-hoc-Analyse wurden die Patienten analysiert, die keine Thrombolyse erhielten. In dieser Subgruppe war Epoetin signifikant wirksamer als Placebo.

Humanes Epoetin ist daher in der Behandlung des akuten ischämischen Insults, zusätzlich zur üblichen Behandlung eingesetzt, nicht wirksam. In der Verum-Gruppe ergab sich eine erhöhte Letalität insbesondere bei den Patienten, die eine Thrombolyse erhielten. In der Subgruppe der Patienten, die nicht lysiert wurden, zeigte sich eine Wirksamkeit von Epoetin.

### Kommentar

Wie eine Vielzahl von prospektiven Studien erbrachte auch die vorliegende Studie keinen Beweis dafür, dass eine neuroprotektive Therapie beim menschlichen Schlaganfall funktioniert. Die Tatsache, dass bei den Patienten, die lysiert wurden, die Mortalität bei zusätzlicher Epoetin-Behandlung höher war als in der Placebo-Gruppe, zeigt, dass auch bei vermeintlich ganz unterschiedlichen Wirkungsmechanismen potenzielle Interaktionen von Therapeutika zunächst in Tierexperimenten untersucht werden sollten. Dies war im vorliegenden Fall nicht geschehen, da zu Beginn der Studie nicht antizipiert werden konnte, dass ein so hoher Prozentsatz der Patienten lysiert werden würde. Das Ergebnis reiht sich aber in eine ganze Serie von anderen Studien ein, insbesondere aus der Onkologie, in denen sich wider Erwarten bei Behandlung mit Epoetin erhöhte Sterberaten fanden.

Interessant ist die Beobachtung in einer Post-hoc-Analyse, dass es bei Patienten, die nicht lysiert wurden, zu einem besseren Outcome unter Epoetin kam. Angesichts der erhöhten Gesamtmortalität ist es allerdings sehr unwahrscheinlich, dass es nochmals eine Schlaganfallstudie mit Epoetin geben wird.

### Quellen

- Ehrenreich H, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495–505.
- Ehrenreich H, et al.; for the EPO Stroke Trial Group. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:e647–56.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

## Diabetes mellitus Typ 2

# Kombination Fibrat plus Statin ohne Vorteil für die Prävention vaskulärer Ereignisse

Die Kombination von Fenofibrat und Simvastatin ist gegenüber einer Simvastatin-Monotherapie nicht in der Lage, die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verringern. Das ergab der Lipid-Arm der ACCORD-Studie.

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Patienten mit Hypertonie und einer Fettstoffwechselstörung haben ein besonders hohes Risiko. Fibrate wirken überwiegend auf die Triglyceride, während CSE-Hemmer („Statine“) in erster Linie den LDL-Cholesterolspiegel senken. Daher war es wichtig, eine Studie durchzuführen, in der die Kombinationstherapie mit der Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verglichen wurde. Dies geschah in der Lipid-Substudie im Rahmen der ACCORD-Studie.

Es handelt sich um eine randomisierte Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte, in die 5518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgenommen

wurden. Alle Patienten erhielten Simvastatin (im Schnitt 20 mg/Tag). Außerdem erhielten sie randomisiert entweder 160 mg Fenofibrat pro Tag (n=2765) oder Plazebo (n=2753). Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und 30% waren Frauen. Die mittlere Dauer des Diabetes mellitus betrug neun Jahre. Zwischen 36 und 37% der Patienten hatte bereits früher ein vaskuläres Ereignis erlitten. Die Cholesterolspiegel lagen bei Einschluss in die Studie bei 175 mg/dl und die Triglycerid-Spiegel bei 160 mg/dl.

Der primäre Endpunkt war die Kombination von nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,7 Jahre. Die jährliche Häufigkeit des primären Endpunkts betrug 2,2% in der Gruppe, die zusätzlich Fenofibrat erhielt, und 2,4% in der Gruppe, die zusätzlich Plazebo erhielt. Dies entspricht einem Hazard-Ratio von 0,92 und war nicht signifikant. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Mortalität

(1,47% vs. 1,61%), für schwerwiegende koronare Ereignisse (2,58% vs. 2,79%) und für Schlaganfall (0,38% vs. 0,36%). Bei den präspezifizierten Subgruppenanalysen ergab sich ein Trend zu einer besseren Wirkung von Fenofibrat bei Männern und einer deutlich schlechteren Wirkung bei Frauen.

### Kommentar

Diese wichtige Studie räumt mit einem weiteren therapeutischen Vorurteil auf. In vielen Leitlinien wird empfohlen, CSE-Hemmer, die in erster Linie eine Wirksamkeit auf das Gesamt-Cholesterolemie und das LDL-Cholesterolemie haben, mit Fibraten zu kombinieren, die mehr auf HDL-Cholesterolemie und Triglyceride wirken. Die große ACCORD-Studie zeigt aber, dass dieses Konzept in der Praxis nicht trägt, da Patienten mit Diabetes mellitus trotz einer deutlicheren Senkung der Triglyceride nicht von der zusätzlichen Gabe von Fibraten profitieren. Hinzu kommt, dass sich bei einem Teil der Patienten mit Diabetes mellitus die Nierenfunktion unter der Therapie mit Fibraten verschlechterte.

### Quelle

The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

### ACCORD-Studie

Ziel der ACCORD-Studie war, zu untersuchen, mit welcher Strategie - intensive Blutzuckersenkung, Blutdrucksenkung oder Lipidsenkung - bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko das Risiko für nichttödlichen Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod am besten reduziert werden kann.

An der seit 2001 laufenden Studie nahmen 10251 Typ-2-Diabetiker teil, die eine intensivierte (Ziel-HbA<sub>1c</sub> < 6%) oder eine Standard-Diabetestherapie (7-7,0%) erhielten. Sie wurden außerdem in den Blutdruck (n=4733) oder in den Lipidarm (n=5518) randomisiert und erhielten im 2x2-faktoriellen Design eine intensivierte oder eine Standardtherapie mit Antihypertensiva beziehungsweise eine Lipidtherapie mit CSE-Hemmer oder CSE-Hemmer plus Fibrat.

Im Februar 2008 wurden die Patienten von der intensivierten Diabetestherapie auf die Standardtherapie umgestellt, nachdem sich die intensivierte Behandlung als nachteilig erwiesen hatte. Alle anderen Studieninterventionen endeten im Juni 2009. Die Patienten werden auf freiwilliger Basis weiterhin beobachtet.

## Diabetes mellitus Typ 2

# Aggressive Blutdrucksenkung erniedrigt das Risiko für Schlaganfall, aber nicht für andere kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist eine Blutdrucksenkung auf systolisch 120 mm Hg für die Verhinderung des vaskulären Todes und kardiovaskulärer Ereignisse nicht wirksamer als eine Blutdrucksenkung auf 140 mm Hg. Allerdings führte die aggressivere Blutdrucksenkung in der ACCORD-Studie zu einer Reduktion der Schlaganfallrate.

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulären Tod. Ohne dass wirklich überzeugende Daten aus randomisierten Studien vorliegen, wird

in internationalen und nationalen Leitlinien empfohlen, systolische Blutdruckwerte bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus auf Werte unter 130 mm Hg zu senken.

Ob diese Empfehlung berechtigt ist, wurde jetzt in der ACCORD-Studie (Action to control cardiovascular risk in diabetes) untersucht.

Im Rahmen der ACCORD-Studie wurden 4733 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhten Blutdruckwerten in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe sollten systolische Blutdruckwerte von unter 120 mmHg erreicht werden (n=2362), in der anderen Gruppe systolische Blutdruckwerte unter 140 mmHg (n=2371). Beim Einschluss in die Studie betrug der mittlere systolische Blutdruck 139,4 mmHg. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre, und 33% der Patienten hatten bereits ein kardiovaskuläres oder zerebrovaskuläres Ereignis erlitten. Der Diabetes bestand im Mittel seit zehn Jahren.

Der primäre Endpunkt war die Kombination von nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,7 Jahre. Nach einem Jahr war der mittlere systolische Blutdruck in der Behandlungsgruppe, die intensiv betreut wurde, 119,3 mmHg und in der Standardthe-

rapiegruppe 133,5 mmHg. Für den primären Endpunkt war mit 1,87% in der Intensivtherapiegruppe und 2,09% in der Standardtherapiegruppe kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (p=0,20). Dasselbe galt für die Gesamtmortalität (1,28% vs. 1,19%) und das Auftreten nichttödlicher Herzinfarkte (1,13% vs. 1,28%).

Der einzige statistische Unterschied ergab sich für die Schlaganfallrate. Diese war mit 0,32% versus 0,53% bei den aggressiver behandelten Patienten signifikant niedriger (p=0,01). Die relative Risikoreduktion betrug 41%.

In der intensiv behandelten Gruppe kam es signifikant häufiger zu Nebenwirkungen, insbesondere zu ausgeprägten Blutdrucksenkungen und Störung der Nierenfunktion.

#### Kommentar

Für diese Studie muss kritisch angemerkt werden, dass die Zahl der vaskulären Ereignisse nur halb so hoch war, wie ursprünglich erwartet. Dies mag daran liegen, dass die meisten Patienten bezüglich ihrer übrigen vaskulären Risiko-

faktoren gut behandelt wurden und insbesondere fast alle CSE-Hemmer erhielten. Die Tatsache, dass die Studie nicht verblindet war, hat sehr wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Die Studie zeigt eindrucksvoll, wie wichtig es bei der Formulierung von Leitlinien ist, Grenzwerte für bestimmte Ziele, die in der Sekundärprävention und Primärprävention erreicht werden sollen, nicht durch Expertengruppen festzulegen, sondern auf der Basis von Ergebnissen randomisierter Studien. Die Studie zeigt auch, dass eine aggressive Blutdrucksenkung nicht unbedenklich ist, da es bei einem Teil der Patienten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kam.

#### Quelle

The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Rheumatoide Arthritis

#### „Nachtcorticoid“ bessert Krankheitsverlauf

Prednison MR (Lodotra®) wurde im Frühjahr 2009 in Deutschland für die Behandlung der mäßigen bis schweren rheumatoiden Arthritis, insbesondere bei Morgensteifigkeit, eingeführt. Inzwischen liegen die Ergebnisse einer zweiten großen Studie vor, in der das Glucocorticoid erstmals mit Placebo verglichen wurde. Die Daten, die bei einem Pressegespräch der Firma Merck Serono vorgestellt wurden, bestätigen eine schnelle und signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs.

Die Abhängigkeit der rheumatoiden Arthritis (RA) vom zirkadianen Rhythmus ist bereits seit Langem bekannt: Die Spiegel der involvierten proinflammatorischen Zytokine, vor allem Interleukin 6 (IL-6), aber auch Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), erreichen ihr Maximum in den frühen Morgenstunden. Einhergehend sind typische Beschwerden wie Gelenksteifigkeit

und -schmerzen am Morgen besonders ausgeprägt. Daher sollte die Glucocorticoid-Therapie, auf die etwa 60% der RA-Patienten mehr oder weniger regelmäßig angewiesen sind, an den biologischen Rhythmus des inflammatorischen Prozesses angepasst sein. So ist ihre Wirksamkeit deutlich besser, wenn sie nicht morgens früh, sondern nachts um 2.00 Uhr erfolgt [2].

Doch viele Patienten müssten hierfür ihren Schlaf unterbrechen. Bei Einsatz von Lodotra® ist das nicht nötig: Prednison MR (Modified release) verfügt über einen inerten Mantel, der langsam Flüssigkeit aufnimmt, nach vier Stunden an einer Sollbruchstelle aufreißt und das Prednison dann vollständig freisetzt, so dass es ein vergleichbares Plasmaspiegel-Profil wie ein konventionelles Prednison-Präparat erzielt.

#### Dauer der Morgensteifigkeit halbiert

In der randomisierten Phase-III-Studie CAPRA-1 (Circadian administration of prednisone in rheumatoid arthritis), die zur Zulassung führte, war Prednison MR bei je 144 Patienten mit hochaktiver rheumatoider Arthritis und im Mittel pro Tag mindestens 45-minütiger Morgensteifigkeit konventionellem Prednison gegenübergestellt

worden [3]: Nach einer 12-wöchigen Doppelblindphase nahm die Dauer der Morgensteifigkeit unter Prednison MR signifikant stärker ab (-22,7% vs. -0,4%,  $p=0,045$ ). Parallel kam es zu einem stärkeren Abfall der IL-6-Spiegel: gegenüber Studienbeginn sanken sie signifikant um etwa 30% ( $p<0,0001$ ). Am Ende der sich anschließenden 9-monatigen offenen Phase, in der alle Patienten Prednison MR erhielten, war die Dauer der Morgensteifigkeit gegenüber Studienbeginn um etwa die Hälfte, entsprechend etwa 84 Minuten, verkürzt [4]. Zudem zeigte sich kein negativer Einfluss von Prednison MR auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [5].

### Fast 50% der Patienten erzielen ACR-20-Response

In der jetzt vorgestellten, noch nicht publizierten, randomisierten Phase-III-Studie CAPRA-2 wurde Prednison MR (5 mg,  $n=231$ ) – vor dem Hintergrund einer stabilen Therapie mit DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs) – bei ähnlichen Patienten wie in CAPRA-1 mit Placebo ( $n=119$ ) verglichen. Primärer Endpunkt war der An-

teil der Patienten mit ACR-20-Response (American College of Rheumatology), einem internationalen Ansprechkriterium, das den Einfluss auf den Krankheitsverlauf beschreibt und eine mindestens 20%ige Verbesserung bei mehreren relevanten Parametern fordert. Unter Prednison MR erreichten nach der 12-wöchigen Doppelblindphase 49% (vs. 29%,  $p=0,0002$ ) der Patienten eine ACR-20-Response. Die Überlegenheit gegenüber Placebo war bereits ab der zweiten Woche signifikant (Abb. 1).

Auch bei der strengeren ACR-50-Response, die eine mindestens 50%ige Verbesserung bei den Parametern fordert, zeigte sich nach zwölf Wochen eine signifikante Überlegenheit (23% vs. 9%,  $p=0,0027$ ). Zudem nahm die Dauer der Morgensteifigkeit unter Prednison MR stärker ab (im Median -57% vs. -33%,  $p=0,0008$ ). Die Rate der Nebenwirkungen befand sich auf Placeboniveau.

Prednison MR steht in den Wirkstärken 1, 2 sowie 5 mg zur Verfügung und ermöglicht so eine niedrig dosierte Glucocorticoid-Therapie. Die Umstellung von einem konventionellen Glu-

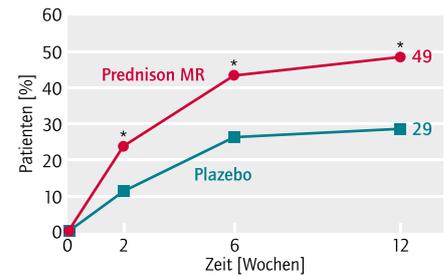


Abb. 1. ACR-20-Response in der Studie CAPRA-2 (Last-observation-carried-forward-[LOCF]-Analyse; \*  $p<0,005$  vs. Placebo)

cocorticoid erfolgt im Dosisverhältnis 1:1. Der Patient sollte die Tabletten gegen 22.00 Uhr möglichst mit einem kleinen Snack einnehmen, so dass der Wirkstoff gegen 2.00 Uhr nachts freigesetzt wird.

### Quellen

1. Dr. Fabian Peißker, Darmstadt, Prof. Dr. med. Frank Buttgerit, Berlin, Pressegespräch „CAPRA-2: Neue Daten zur Lodotra®-Therapie“, Berlin, 4. November 2009, veranstaltet von Merck Serono.
2. Arvidson NG, et al. Ann Rheum Dis 1997;56: 27-31.
3. Buttgerit F, et al. Lancet 2008;371:205-14.
4. Buttgerit F, et al. ACR 2009, #409.
5. Alten R, et al. ACR 2009, #402.

Petra Eiden, Berlin

## Therapie starker Schmerzen

### Tapentadol: neue Substanz mit dualem Wirkprinzip

Bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen besteht nach Aussage vieler Experten weiterhin Optimierungsbedarf. Eine Neuentwicklung ist Tapentadol, ein zentral wirksames Analgetikum, das einen Agonismus am My-Opioid-Rezeptor mit einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung vereinigt. Der Wirkstoff wurde bei einem Symposium der Firma Grünenthal im Rahmen des Schmerzkongresses 2009 in Berlin vorgestellt.

Tapentadol hat zwar eine 50-fach niedrigere Affinität zum My-Opioid-Rezeptor als Morphin, aufgrund des kombinierten Wirkungsmechanismus ist seine In-vivo-Potenz bei Akutschmerz aber nur 2- bis 4-mal geringer als die von Morphin. Durch die Tapentadol-vermittelte Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung werden absteigende schmerzhemmende Bahnen aktiviert.

### Gut geeignet für „mixed-pain“

Tapentadol ist aufgrund seines synergistischen Wirkungsmechanismus

sowohl bei akutem als auch bei chronischem Schmerz gut wirksam. In den USA ist es bereits zur Behandlung akuter mäßiger bis starker Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen (Nucynta™; Betäubungsmittel). Grundlage für die Zulassung waren zwei Placebo-kontrollierte Studien zu postoperativen Schmerzen nach einer Bunionektomie sowie zu Schmerzen bei fortgeschrittener Knie- oder Hüftgelenksarthrose. Studien zu verschiedenen anderen Schmerzformen wurden und werden durchgeführt.

Viele chronische Schmerzsymptome wie beispielsweise der *chronische Rückenschmerz* sind durch eine Kombination von nozizeptiven, neuropathischen sowie auch entzündlichen Schmerzanteilen gekennzeichnet („Mixed-Pain-Syndrom“). Verschiedene Studien zeigen, dass Tapentadol für diese Patienten besonders gut geeignet zu sein scheint.

So wurden beispielsweise in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 981 Patienten mit chronischem Rückenschmerz entweder mit Tapentadol-Retardtabletten (100–250 mg/Tag) oder Oxycodon-Retardtabletten (20–50 mg/Tag) behandelt. Zielparame-ter war die Schmerzintensität, die täglich morgens und abends jeweils für die zurückliegenden 12 Stunden mithilfe einer 11-Punkte-Skala (Numeric rating scale, NRS) ermittelt wurde (NRS=0: kein Schmerz, NRS=10: stärkster vorstellbarer Schmerz). Nach Ablauf der Erhaltungsphase in Woche 12 zeigte sich bei beiden Substanzen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Senkung

der mittleren Schmerzintensität im Vergleich zum Basiswert (Tapentadol:  $-0,8$  [0,19], Oxycodon:  $-0,9$  [0,19], [SE] = Standardfehler,  $p < 0,001$  für beide Wirkstoffe).

### Verbessertes Verträglichkeitsprofil

Im Rahmen der klinischen Studien kam es unter Tapentadol-Behandlung zu weniger Therapieabbrüchen als mit Oxycodon. Dies wird auch auf die vergleichsweise gute Verträglichkeit zurückgeführt. Auch bei Behandlungen von bis zu drei Monaten zeigte Tapentadol weder einen klinisch relevanten Einfluss auf das QT-Intervall oder andere EKG-Parameter noch auf den Blut-

druck. Renale und hepatobiliäre Laborparameter verhielten sich ebenfalls klinisch unauffällig. Da die Substanz hauptsächlich über Glucurondierung abgebaut wird, erwartet man nur wenige Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen.

Die Gesamtinzidenz behandlungsbedingter, unerwünschter Ereignisse lag bei 59,6% in der Placebo-Gruppe, 75,5% in der Tapentadol-Gruppe und 84,8% in der Oxycodon-Gruppe. Besonders Magen-Darm-Nebenwirkungen traten unter Tapentadol deutlich seltener auf: unerwünschte gastrointestinale Ereignisse wurden bei 26,3% der Patienten der Placebo-Gruppe, bei 43,7% der Patienten der Tapentadol-Gruppe und bei

61,9% der Patienten unter Oxycodon beobachtet (Tab. 1).

### Zulassung 2010 erwartet

Tapentadol wurde als schnell freisetzungsfähige (immediate release, IR) und retardierte Form (prolonged release, PR) entwickelt. In den USA wurde das zentral wirksame Analgetikum im Juni 2009 zugelassen; in Deutschland wird die Zulassung (als BtM) für 2010 erwartet.

### Quellen

- Prof. Dr. med. Rolf-Detlef Treede, Mannheim, Prof. Dr. med. Ulrich Jähnel, Aachen, Prof. Dr. med. Michael Schäfer, Berlin, Prof. Dr. med. Ralf Baron, Kiel, Lunch-Symposium „Therapie starker Schmerzen; gut, besser, ...?“ im Rahmen des DGSS 2009, veranstaltet von Grünenthal GmbH, Berlin, 8. Oktober 2009.
- Nucynta. <http://www.drugs.com/pro/nucynta.html> (Zugriff am 4. Juni 2010).
- Shapiro DY, et al. Efficacy, safety and gastrointestinal tolerability of tapentadol extended release in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study of patients with chronic low back pain. Poster auf der 28. Wissenschaftlichen Jahrestagung der American Pain Society (APS), 7.–9. Mai 2009, San Diego, Kalifornien.

Dr. Claudia Bruhn,  
Schmölln

Tab. 1. Therapiebedingte gastrointestinale Nebenwirkungen (n [%]), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten auftraten [Shapiro et al. 2009]

Unerwünschte Wirkung	Placebo (n=319)	Tapentadol ER (n=318)	Oxycodon CR (n=328)
Übelkeit	29 (9,1)	64 (20,1)	113 (34,5)
Erbrechen	5 (1,6)	29 (9,1)	63 (19,2)
Obstipation	16 (5,0)	44 (13,8)	88 (26,8)
Diarrhö	23 (7,2)	19 (6,0)	8 (2,4)
Mundtrockenheit	7 (2,2)	26 (8,2)	12 (3,7)
Dyspepsie	8 (2,5)	16 (5,0)	6 (1,8)

ER: extended release, CR: controlled release

## Lipidsenkende Therapie

### Viel erreicht – aber noch mehr möglich

Die Erfolge der Lipidtherapie in Bezug auf eine Senkung kardiovaskulärer Risiken sind beträchtlich, aber durchaus noch zu steigern. Bei einem Symposium der Firma MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in Mannheim wurden aktuelle und mögliche zukünftige Strategien angesprochen.

Die Minimierung des LDL-Cholesterols stellt eine der wirksamsten Maßnahmen zur Reduktion kardiovaskulärer Risiken dar. Beispielsweise ist mit einer Verminderung des LDL-Cholesterolspiegels um 30 mg/dl eine Senkung des relativen koronaren Risikos um rund 30% zu erreichen. Bei Personen mit normalem kardiovaskulärem Risiko gilt ein Grenzwert des LDL-Cholesterolspiegels von 100 mg/dl. Bei Hochrisikopatienten ist sogar ein Zielwert von unter 70 mg/dl anzustreben. Dazu zählen Patienten mit stattgehabtem akutem Koronarsyndrom und solche mit koronarer Herzkrankheit plus Diabetes mellitus, ebenfalls Patienten, die

mehrere Risikofaktoren, etwa im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf sich vereinigen.

Doch werden diese Therapieziele auch erreicht, und welche Mittel werden dazu angewandt? Daten hierzu liefert zum Beispiel das 2L-Kardioregister. Bei 6711 Patienten wurden verschiedene Strategien zur Erreichung der Zielwerte angewandt, nämlich eine Erhöhung der Dosis bei Monotherapie, Wechsel auf eine andere Monotherapie oder Hinzunahme von Ezetimib [2]. Dabei profitierten die Patienten am meisten von einer additiven Gabe des Cholesterolsresorptionshemmers (z.B. Kombipräparat Inegy<sup>®</sup>, Simva-

statin/Ezetimib). Dennoch erreichten lediglich 51% aller Patienten ihre jeweiligen Zielwerte. Insbesondere diejenigen, die als kardiovaskuläre Risikopatienten galten – etwa Diabetiker oder Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit –, aber keine Hochrisikofaktoren wie eine manifeste Koronarerkrankung aufwiesen, verfehlten das Therapieziel.

### Alle Lipidfraktionen ins Auge fassen

Die etablierte LDL-senkende Therapie verringert zwar das kardiovaskuläre Risiko – jedoch nicht ausreichend. Gemäß Daten aus verschiedenen neueren Studien bewegt sich die relative Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis bislang in der Größenordnung um 30%.

In der PROVE-IT-Studie erreichte wohl ein großer Anteil der Patienten die LDL-Zielwerte von weniger als 70 mg/dl unter 80 mg/d Atorvastatin, jedoch bleiben 37,1% oberhalb dieses Grenzwerts. Ein Grund dafür ist das mangelnde Ansprechen von Patienten auf diese ver-

fügbaren Therapien. Zudem ist längst bekannt, dass es jenseits des LDL auch andere Fraktionen im Lipidstoffwechsel gibt, deren Korrektur zu einer Verbesserung der Gefäßsituation beiträgt. Neben HDL und Triglyceriden ist auch eine Fokussierung auf Lipidoxidation und Inflammation lohnend.

In Bezug auf das LDL ist die Reduktion von Apolipoprotein B durch Hemmung seiner Synthese eine neue Option. Insbesondere bei Patienten mit familiärer Hypercholesterolemie konnte Mipomersen, ein Antisense-Oligonucleotid zum Apolipoprotein-B-Gen, als Zugabe zu einer gängigen CSE-Hemmer-Therapie das LDL-Cholesterol nochmals um 25% senken und hatte zudem einen positiven Einfluss auf andere Lipidwerte [3].

Eine Anhebung des HDL-Cholesterols ist effektiv, weil es zum einen den Cholesterol-Rücktransport aus der Periphe-

rie zur Leber veranlasst, weiterhin aber auch antiinflammatorisch, antioxidativ und antithrombotisch wirkt und zudem die Endothelfunktion verbessert. Hier wäre die Hemmung des *Cholesterylester-Transferproteins* (CETP) ein möglicher Ansatz, um die HDL-Konzentration zu erhöhen. Neue Wirkstoffe mit diesem Zielpunkt sind *Dalcetrapib* und *Anacetrapib*. Allerdings ist noch zu klären, inwieweit diese Substanzklasse wirklich antiatherosklerotisch wirksam ist und ob CETP-Inhibitoren kardiovaskuläre Ereignisse signifikant senken können.

Antiinflammatorisch wirksam ist die Inhibition der *Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A<sub>2</sub>* durch *Darapladib*. Erste Ergebnisse aus Phase-II-Studien zeigten, dass dieser Arzneistoff in zahlreichen Subgruppen – mit oder ohne Diabetes mellitus, mit oder ohne Hypertonie – das Volumen des nekrotischen Kerns

von Plaques verringern konnte. Ferner wurde dadurch die Zusammensetzung des Kerns im Sinne einer Stabilisierung günstig beeinflusst.

#### Quellen

1. Dr. med. Anselm Gitt, Ludwigshafen, Prof. Dr. med. Jörg Kreuzer, Limburg, Satellitensymposium „Was kommt nach der LDL-Senkung bei Hochrisiko-Patienten – LDL-Senkung?“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 76. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 8. April 2010.
2. Gitt AK, et al. Guideline-oriented ambulatory lipid-lowering therapy of patients at high risk for cardiovascular events by cardiologists in clinical practice: the 2L cardio registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:438–44.
3. Raal FJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.

Reimund Freye,  
Baden-Baden

## Personalisierte Therapie des NSCLC

### REASON sammelt Daten zu EGFR-Mutationen bei Kaukasiern

Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit positivem EGFR-Mutationsstatus profitieren von der Behandlung mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gefitinib. Um die Daten zur Prävalenz dieser Mutationen beim NSCLC sowie über die Zusammenhänge zwischen EGFR-Mutation und klinisch-pathologischen Eigenschaften der Patienten für kaukasische Patienten zu erhalten, wurde die REASON-Studie initiiert. Sie wurde im Dezember 2009 bei einem Pressegespräch der Firma AstraZeneca in Hamburg vorgestellt.

Die Entwicklung von „targeted therapies“ hat das onkologische Therapiearsenal bereichert. Mit diesen Medikamenten wird gezielt in die Pathomechanismen eingegriffen, die Krebszellen wachsen und streuen lassen. Ein Angriffspunkt ist der epidermale Wachstumsfaktor bzw. sein Rezeptor (EGFR). Eine *EGFR-aktivierende Mutation* in einer Krebszelle ist ein Schlüsselereignis, das die Zelle von der physiologischen EGFR-Regulation entkoppelt und so das Tumorzellwachstum, die Bildung von angiogenetischen Faktoren sowie die Metastasierung fördert und die Apoptose hemmt. Patienten, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase-Domäne aufweisen, sprechen auf die Behandlung mit EGFR-Tyrosinkinase-

Inhibitoren an. So ist der kleinmolekulare EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (Iressa®) bei Patienten mit einer EGFR-Tyrosinkinase-Mutation im

Lungentumorgewebe wirksam und zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase in allen Therapielinien zugelassen. Bei Patienten mit Tumoren ohne EGFR-Mutation zeigt Gefitinib dagegen keine klinisch relevante Aktivität.

Die Gefitinib-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erfolgt daher personalisiert, das heißt, vor Beginn der Therapie sollte der EGFR-Mutationsstatus untersucht werden (siehe Kasten). Bei positivem Resultat darf mit einer guten Ansprechrate auf den EGFR-Tyrosinkinasehemmer gerechnet werden: Eine aktuelle Sub-

#### Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Bei der molekularpathologischen Untersuchung auf diesen wichtigen Therapieprädiktor wird nach Mutationen im EGFR-Gen in der Region der Tyrosinkinase-Domäne (Exons 18, 19 und 21) gesucht. Dabei handelt es sich um Missense-Mutationen, Deletionen und In-Frame-Insertionen. Die Durchführung des Mutationstests ist aufwendig: Um die Zahl falsch-negativer Resultate zu reduzieren, darf die Mutationsanalyse nämlich nur mit Tumorzellen durchgeführt werden. Da in histologischen Proben aber auch viel „normales“ Gewebe vorliegt, muss vor der DNS-Sequenzierung eine mikroskopische Tumorzell-Markierung (Mikrodissektion) vorgenommen werden. Die markierten Tumorzellen werden dann aus den Gewebeproben, beispielsweise per Laser, herausgeschnitten, die DNS wird isoliert und routinemäßig in den Exons 18, 19 und 21 auf die Mutationen untersucht.

Die EGFR-Mutationsanalyse sollte ausschließlich in einem dafür zertifizierten Institut durchgeführt werden. Dies ist in Deutschland mittlerweile flächendeckend möglich: Ende 2009 waren 39 Institute nach Abschluss von Ringversuchen zertifiziert, inzwischen sind es 56.

gruppenanalyse der IPASS-Studie (Iressa pan-Asia study), in der Daten von asiatischen Lungenkarzinom-Patienten ausgewertet wurden, sprachen 71% der Patienten mit einem positiven EGFR-Mutationsstatus auf Gefitinib an im Vergleich zu 1% ohne Mutation.

### Registerstudie REASON gestartet

Auch das Wissen über Zusammenhänge zwischen spezifischen klinisch-pathologischen Eigenschaften von Patienten und dem EGFR-Mutationsstatus als prädiktivem Biomarker für den Nutzen einer Gefitinib-Therapie basiert bisher überwiegend auf den Daten asiatischer Patienten. Danach sind Patienten mit Adenokarzinom besonders häufig von der Mutation betroffen. Auch bei Patienten, die nie geraucht haben, finden sich gehäuft EGFR-Mutationen als Tumorausache.

Ob diese Daten ohne weiteres auf Patienten kaukasischer Abstammung übertragen werden können, ist unklar. Deshalb wurde jetzt die nichtinterventionelle Registerstudie REASON (Registry for epidemiological and scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed stage IIIB/IV NSCLC patients in Germany) gestartet. Primäres Studienziel der epidemiologischen Studie ist die Erfassung des EGFR-Mutationsstatus bei kaukasischen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und die Korrelation mit klinisch-pathologischen Charakteristika. Daneben werden unter anderem auch pharmakoökonomische Fragestellungen zur Kostenstruktur der weiteren Behandlung untersucht.

Die vorgesehenen 6000 NSCLC-Patienten sollen bis Ende Oktober 2011 in rund 130 Zentren in Deutschland

– zurzeit 112 Krankenhäuser mit pneumonologischem Schwerpunkt und 22 onkologische Praxen – aufgenommen werden. Über 1000 Patienten sind bereits rekrutiert (Stand Juni 2010). Die Ergebnisse von REASON sollen dann dazu beitragen, die Entscheidung zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit einem NSCLC in fortgeschrittenem Stadium zu erleichtern und die Therapie dieser Patienten mehr als bisher zu individualisieren.

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Schütte, Halle, Prof. Dr. med. Manfred Diemel, Berlin, Pressekonferenz „Onkologische Versorgungsforschung in Deutschland: REASON und COMPACT“, veranstaltet von der Firma AstraZeneca, Hamburg, 17. Dezember 2009.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

## HBV-Reinfektionsprophylaxe

### Erstes subkutan injizierbares Hepatitis-B-Immunglobulin

Seit Anfang 2010 können HBV-DNS-negative Patienten, deren Lebertransplantation wegen einer HBV-assoziierten Lebererkrankung seit mindestens sechs Monaten zurückliegt, die Erhaltungstherapie der Reinfektionsprophylaxe erstmals selbst zu Hause durchführen. Die Anwendung des subkutan injizierbaren Hepatitis-B-Immunglobulin Zutectra® wurde bei einem Symposium der Firma Biotest im Rahmen der Jahrestagung der European Association for the Study of the Liver (EASL) im April in Wien vorgestellt.

Jedes Jahr erhalten in Deutschland rund 1000 Patienten eine neue Spenderleber. Eine chronische Hepatitis-B-Infektion liegt bei 5 bis 8% der Lebertransplantationen zugrunde. Häufig kommt es zu einer Reinfektion mit im Körper verbliebenen Hepatitis-B-Viren (HBV) – bei 67% der Patienten unabhängig von ihrer HBV-DNS-Viruslast und bei 83% der Patienten, wenn vor der Transplantation HBV-DNS nachweisbar war. Um das neue Organ vor einer Reinfektion zu schützen, wird in der Regel eine Reinfektionsprophylaxe mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen und einem Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) eingeleitet. Damit lässt sich die Reinfektionsrate auf unter 4% senken. Die Patienten erhalten das orale Virustatikum bereits einige Monate vor der Transplantation und kontinuier-

lich danach sowie hoch dosiertes intravenöses HBIG (z. B. Hepatect® CP) während und nach der Transplantation. Bis zur stabilen Leberfunktion werden die Patienten je nach Antikörper-Titer im Serum (150–500 I.E./l) alle zwei bis acht Wochen mit HBIG behandelt. Nach dieser initialen Phase schließt sich die meist lebenslange Erhaltungstherapie an, in der für den Reinfektionsschutz im Serum dauerhaft ein Antikörper-Spiegel (Anti-HBs) von 100 bis 150 I.E./l aufrechterhalten werden muss. Die intravenöse Gabe von HBIG führt jedoch zu starken intraindividuellen Schwankungen des Talspiegels. Mit der neu zugelassenen Weiterentwicklung des intravenös injizierbaren HBIG, dem subkutan injizierbaren HBIG werden dagegen konstante Antikörper-Titer erreicht.

### Vereinfachung hat ihren Preis

Die subkutane Gabe von Zutectra® ist eine Alternative zur intravenösen Gabe von Hepatect® CP (ebenfalls von Biotest). Für einen Preisvergleich müssen die unterschiedlichen Dosierungsschemata berücksichtigt werden.

Zutectra® wird einmal wöchentlich verabreicht, in einer Dosis von 1 ml (500 I.E.) bei einem Körpergewicht unter 75 kg und 2 ml (1000 I.E.) bei einem Körpergewicht ab 75 kg. Der Apothekenverkaufspreis für 5 x 1 ml beträgt 2 769,12 Euro (Lauer-Taxe), also pro Applikation 553,82 Euro (1 ml) bzw. 1 107,64 Euro (2 ml). Für ein halbes Jahr ergeben sich Arzneimittelkosten von rund 14 400 Euro bzw. 28 800 Euro.

Hepatect® CP muss individuell dosiert werden. Eine übliche Dosierung sind 2 000 I.E. monatlich. Bei einem Apothekenverkaufspreis von 2 040,62 Euro für 2 000 I.E. ergeben sich für ein halbes Jahr Arzneimittelkosten in Höhe von rund 12 250 Euro. Hinzu kommen in diesem Fall die Applikationskosten. (Red.)

Die Zulassung des subkutan applizierbaren HBIG beruht auf den Daten einer offenen, prospektiven Studie mit 23 Patienten, die wegen chronischer Hepatitis B oder akutem Leberversagen transplantiert wurden. Die Patienten waren im Mittel 51 Jahre alt, der mittlere BMI betrug 25,5. Rund fünf Jahre nach der Transplantation wurde auf die subku-

tane HBIG-Injektion umgestellt. Patienten mit einem Körpergewicht unter 75 kg spritzten 1-mal wöchentlich 1 ml HBIG (500 I.E./ml Anti-HBs-Antikörper) und Patienten mit mehr als 75 kg Körpergewicht spritzten 1-mal wöchentlich 2 ml HBIG. Ursprünglich sollte die Studie 18 Wochen dauern und wurde bei 16 Patienten auf 24 Wochen verlängert. Die Anti-HBs-Titer lagen im Verlauf der Studie stabil zwischen 350 und 400 I.E./l Anti-HBs (wöchentliche Messung). In keinem Fall wurde eine

Reinfektion beobachtet. Das subkutane HBIG wurde gut vertragen, die Laborwerte der Patienten veränderten sich nicht und kein Patient brach die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Von den insgesamt 409 Injektionen wurden 70% von den Patienten selbst verabreicht.

#### Fazit

Die subkutane Darreichungsform ermöglicht es den Patienten, sich das Immunglobulin selbst zu verabreichen,

und vereinfacht dadurch die Therapie für Arzt und Patient.

#### Quellen

Prof. Daniel Shouval, Jerusalem/Israel, Priv.-Doz. Susanne Beckebaum, Essen, Symposium „HBV-reinfection prophylaxis with Zutectra, a novel HBIG for subcutaneous application“, veranstaltet von Biotest AG im Rahmen der 45<sup>th</sup> Annual Conference of the European Association for the Study of the Liver (EASL) 2010, Wien, Österreich, 15. April 2010.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Korrekturhinweis

Zum Beitrag „Mukoviszidose: Aztreonam als neues inhalierbares Antibiotikum“ (Arzneimitteltherapie 2010;28[6]:215-7):

Das Dosierungsschema für die Inhalation von Aztreonam war mit „dreimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen im Wechsel mit 2-wöchigen Pausen“ leider falsch wiedergegeben.

Die empfohlene Dosis beträgt dreimal täglich 75 mg (mit mindestens 4 Stunden Abstand) über 28 Tage. Für die Anwendung von Mehrfachzyklen liegen gemäß Fachinformation für Cayston®

(Stand März 2010) noch keine Daten zur Wirksamkeit aus kontrollierten Studien vor. Weitere Zyklen über den ersten Behandlungszyklus hinaus sind *nur nach Ermessen des Arztes* in Erwägung zu ziehen. Falls weitere Zyklen verordnet werden, werden zwischen den Zyklen mindestens 28 Tage ohne Behandlung mit Cayston® empfohlen (Hervorhebungen durch die Redaktion).

Red.

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg  
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

#### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und  
Birgit Hecht  
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 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

#### Anzeigen

**Anzeigenleitung:** Kornelia Wind (verantwortlich)  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
**Objektbetreuung:** Karin Hoffmann  
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294  
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 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 Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-, Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. 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 Einzelbeiträge 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 Wissenstand 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.



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft 2008

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg  
StraÙe 722, 70329 Stuttgart