

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 7
Juli 2004

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. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegstein, 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. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Priv.-Doz. Dr. Ulf Müller-Ladner, Regensburg
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Individualisierte Therapie durch Pharmakogenetik 193
Fakt oder Fiktion?

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Rolf Rau, Ratingen
Adalimumab 194
Humaner TNF- α Antikörper bei rheumatoider Arthritis

Rainer Düsing, Bonn
Valsartan plus Hydrochlorothiazid 204
Antihypertensives Potenzial einer fixen Kombination

Übersicht

Horst Scholz, Berlin-Buch
Cefepim 209
Stellenwert in der Pädiatrie

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 217
Akute Lungenembolie: Fondaparinux subkutan ist einer Heparin-Dauerinfusion
vergleichbar
Blutungsprophylaxe mit Vitamin K: US-Applikationsrichtlinien werden nur unzureichend
befolgt
Linksventrikuläre Dysfunktion: Enalapril reduziert Sterblichkeit
Glucocorticoide bei Morbus Crohn: Weniger Nebenwirkungen mit Budesonid

Therapiehinweise 220
HIV-Therapie: Neuer Proteaseinhibitor für einmal tägliche Einnahme zugelassen
Chronische Hepatitis C: Therapie auch bei normalen Leberwerten
Schizophrenie-Rezidivprophylaxe: Langzeittherapie mit Risperidon-Depot wird evaluiert
Fortgeschrittenes Kolonkarzinom: Adjuvante Therapie mit Capecitabin oder 5-FU/LV?
Metastasiertes NSCLC: First-Line-Therapie mit Docetaxel und Platin verlängert das
Überleben

Impressum 224

Individualisierte Therapie durch Pharmakogenetik

Fakt oder Fiktion?

Die tägliche Erfahrung zeigt: Verträglichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln sind individuell sehr unterschiedlich. Verantwortlich für diese interindividuelle Variabilität sind neben Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen sowie Nieren- und Leberfunktion *genetische Varianten* der Metabolisierung, die sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik und somit die klinische Gesamtwirkung eines Medikaments wesentlich beeinflussen können. Diese pharmakogenetischen Unterschiede sind Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen mit dem Ziel, die Therapie für den einzelnen Patienten individualisieren zu können.

Wichtig für den Arzneimittelmetabolismus sind beim Menschen die Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) der Leber. Ihre Aktivität zeigt erhebliche individuelle Unterschiede, die genetisch determiniert sind. Von klinischer Relevanz dürfte insbesondere der Genpolymorphismus beim CYP2D6 sein, da dieses Enzym bei der Metabolisierung vieler Medikamente eine große Rolle spielt. Bisher wurden 44 Genvarianten für dieses Enzym beschrieben, die sich unterschiedlich auf die Aktivität auswirken. So sind etwa 5 bis 10 % der europäischen Bevölkerung *schlechte Metabolisierer*, schon eine Standarddosierung kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und somit zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder aber auch zu einer besseren Wirksamkeit einer Standarddosis führen. Dazu sind 65 bis 80 % der europäischen Bevölkerung *starke Metabolisierer* und 5 bis 10 % sogar *ultraschnelle Metabolisierer*. Bei letzteren besteht die Gefahr einer erniedrigten Plasmakonzentration und somit einer zu geringen oder sogar fehlenden therapeutischen Wirkung bei Verabreichung einer Standarddosis. Doch die klinischen Auswirkungen bestimmter Genvarianten sind sehr komplex, da die Metabolisierung auch zu aktiven Metaboliten führen kann.

Für Betablocker könnten sich daraus Konsequenzen für die praktische Therapie ergeben:

Metoprolol wird vorwiegend durch CYP2D6 inaktiviert. Bei Patienten mit einer geringen Enzym-Aktivität können deshalb deutlich höhere Metoprolol-Plasmakonzentrationen und somit eine länger anhaltende Beta-Rezeptorenblockade auftreten. Auch die Verstoffwechslung von Carvedilol läuft über CYP2D6, allerdings in geringerem Umfang als bei Metoprolol. Bei der Metabolisierung von Nebivolol durch CYP2D6 entstehen Metaboliten, die wesentlich zur betablockierenden Wirkung beitragen. Bei Bisoprolol spielen solche Genpolymorphismen allenfalls eine untergeordnete, bei Atenolol keine Rolle. Ob diese Unterschiede klinisch relevant sind, muss erst in prospektiven klinischen Studien an großen Patientengruppen überprüft werden.

Bei anderen Substanzen ist die klinische Relevanz von Genpolymorphismen belegt. So konnte eine eindeutige Korrelation zwischen Dosis, Genotyp und Wirkung oder unerwünschter Wirkung für das Immunsuppressivum Azathioprin nachgewiesen werden. Alle Patienten, die eine Defizienz der Thiopurin-S-Methyltransferase aufweisen, erleiden bereits bei einer Standarddosierung eine Leukopenie. Ultraschnelle Metabolisierer profitieren in geringerem Maß von Serotonin-Antagonisten wie Ondansetron. Andererseits zeigen schlechte Metabolisierer ein höheres Blutungsrisiko unter Warfarin-Therapie.

Die hohen Erwartungen, die in die individualisierte Therapie bei Betrachtung nur eines einzelnen genetischen Merkmals gelegt wurden, konnten mit Ausnahme der oben dargestellten Beispiele bisher allerdings meist nicht erfüllt werden, da die Arzneimittelwirkung letztendlich das Ergebnis eines komplexen Zusammenwirkens verschiedener genetisch determinierter Faktoren darstellt. So ist die mit der Gen-Phänotypisierung individualisierte Therapie weiterhin ein Vision. Aber der Blick in die Vergangenheit zeigt: Visionen von heute sind die Realitäten von morgen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Adalimumab

Humaner TNF- α -Antikörper bei rheumatoider Arthritis

Rolf Rau, Ratingen

Der humane TNF- α -Antikörper Adalimumab bindet spezifisch an das proinflammatorische Zytokin TNF- α und neutralisiert es damit. Adalimumab wurde seit Ende 1997 an über 2 500 Patienten mit meist fortgeschrittener schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) nach Versagen konventioneller Basistherapeutika geprüft. Dabei kommt es innerhalb von 1 bis 2 Wochen zu einer signifikanten Besserung der klinischen und blutchemischen Aktivitätsparameter. Mit subkutanen Dosen von 40 bis 80 mg wöchentlich oder 14-tägig wurden nach 3 und 12 Monaten EULAR-Ansprechraten von 70 bis 85 % erzielt und in der Langzeittherapie gehalten. Das mediane CRP fällt in den Normbereich. Das Röntgenbild zeigt eine sehr starke Hemmung bis Aufhebung der weiteren Gelenkdestruktion. Die Kombination mit Methotrexat ergibt eine Wirkungsverstärkung. Die Verträglichkeit ist allgemein gut. Eine Resistenzminderung gegenüber Infektionen ist zu beachten. Bei latenter Tuberkulose ist engmaschige Überwachung erforderlich.

Arzneimitteltherapie 2004;22:194–203.

Adalimumab (Humira[®]) ist der erste rein humane rekombinante monoklonale IgG-1-Antikörper (AK), der spezifisch an Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) bindet. Seine Sequenz entstammt ganz dem Genmaterial menschlicher Lymphozyten und sollte daher wenig immunogen sein. Durch Bindung von Adalimumab an TNF- α kann letzteres nicht an seine Rezeptoren an der Zelloberfläche – p55 oder p75 – binden und keine Effektor-Mechanismen auslösen. Adalimumab gehört zur neuen Gruppe der so genannten Biologika, die mit hoher Spezifität gegen bestimmte Zytokine gerichtet sind.

TNF- α ist ein natürlich vorkommendes proinflammatorisches Zytokin, das eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Propagation der rheumatischen Entzündung spielt. Es induziert auch die Synthese anderer proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und IL-1-beta. Es stimuliert die die Bindegewebsmatrix destruierenden Matrixmetalloproteinasen (MMPs) sowie Adhäsionsmoleküle (z. B. ICAM-1), die für die Rekrutierung von Leukozyten aus der Blutbahn zum Entzündungsherd wichtig sind. Die

Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) haben erhöhte TNF- α -Spiegel im Serum und in der Synovia. TNF- α war somit ein wichtiges Zielmolekül, dessen Hemmung eine – erhoffte – klinische Besserung der Aktivität der Erkrankung und auch eine Hemmung der im Röntgenbild erkennbaren Destruktion durch die RA bewirkt. TNF- α -Inhibitoren gehören somit zu den so genannten Basistherapeutika oder krankheitsmodifizierenden Substanzen (DMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs) oder sind diesen gleichzusetzen.

Pharmakodynamik

Adalimumab entspricht in seiner Struktur normalen humanen IgG-1-Antikörpern und unterscheidet sich von ihnen nur in der TNF-spezifischen Bindungsregion. Es bindet spezifisch an menschliches TNF, nicht jedoch an andere humane Zytokine, auch nicht an Lymphotoxin (TNF- β). In einer Konzentration von 0,16 nmol/l hemmt Adalimumab die Bindung von TNF- α an den p55- und p75-Rezeptor der humanen

Zelllinie U937 zu 50 %. Die TNF- α -vermittelte Zytotoxizität bei der Mauszell-Linie L929 wird mit einer IC₅₀ von $1,25 \times 10^{-10}$ M unterdrückt. Kultivierte Endothelzellen der menschlichen Nabelvene (HUVEC) exprimieren das Adhäsionsmolekül ELAM-1 nach Aktivierung durch TNF- α . Adalimumab hemmt die Expression dieses Moleküls mit einer IC₅₀ von $1,85 \times 10^{-10}$ M. In einem transgenen Mausmodell der menschlichen Polyarthritits (Tg197) reduzierte Adalimumab (0,5–10 mg/kg/Woche) die klinischen und histologischen Arthritis-Zeichen sowie die Gelenkdestruktion im Vergleich zur Kontrollgruppe dosisabhängig [1]. Im gleichen Tiermodell hatte intraperitoneales Adalimumab auf mg-Basis eine 2- bis 10fach größere Wirksamkeit als Infliximab oder Etanercept. Mit Dosen von 0,5, 1 und 5 mg/kg/Woche verhinderten alle drei Substanzen Knochenerosionen, Knorpeldestruktion, Entzündung und Gefäßneubildung komplett [2]. MMP1- und MMP3-Spiegel [3] sowie Pro-MMP1-

Prof. Dr. Rolf Rau, Rheumaklinik, Rosenstr. 2, 40882 Ratingen

und Pro-MMP3-Spiegel [4] wurden signifikant gesenkt. Immunfunktion und Funktion polymorphkerniger Leukozyten wurden dagegen nicht beeinträchtigt [5, 6]. Die Analyse klinischer und blutchemischer Daten ergab nach intravenöser Gabe einen dosisabhängigen Wirkungsanstieg bis zu einer Dosis von 1,0 bis 3,0 mg/kg. Die maximale Wirksamkeit, gemessen unter anderem im DAS und als ACR-20-Response, wird dabei nach 1 bis 3 (meist 2) Wochen nach i. v. Injektion erreicht [7].

Pharmakokinetik ohne und mit Methotrexat

Nach intravenösen Gaben von 0,5, 1,0, 3,0, 5,0 und 10 mg/kg Körpergewicht stiegen die Konzentrationen und die Fläche unter der Kurve (AUC) mit steigender Dosis, während die Clearance (CL) und das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen (V_{ss}) weitgehend dosisunabhängig erschienen. Das Verteilungsvolumen von 5,2 bis 6,7 l deutet darauf hin, dass sich die Substanz weitgehend im Serum befindet. Die initiale Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) betrug 13,2 bis 17,2 Stunden, die terminale Halbwertszeit 11 bis 15, im Mittel 12 Tage [7]. Nach subkutaner Gabe von 40 mg Adalimumab war die maximale Serumkonzentration von 4,7 $\mu\text{g/ml}$ nach 131 Stunden erreicht. Die mittlere Bioverfügbarkeit einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg betrug 64 %. Die mittleren niedrigsten Serum-Spiegel im Steady-State bei einer (empfohlenen) Dosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen betragen ohne und mit Methotrexat 3,8 beziehungsweise 5,83 $\mu\text{g/ml}$, die maximalen Spiegel 7,7 oder 9,97 $\mu\text{g/ml}$, die Fläche unter der Serum-Konzentrationskurve im Dosierungsintervall betrug 1 832 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ oder 2 563 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ [8]. Die minimalen Steady-State-Serumspiegel verhielten sich dosisproportional nach subkutaner Gabe von 20, 40 oder 80 mg pro Woche oder 2-wöchentlich [9]. Die Adalimumab-Clearance nach einmaliger intravenöser Gabe war bei gleichzeitiger MTX-Administration um 22 % vermindert [10]. Eine Dosisanpassung

bei gleichzeitiger MTX-Gabe ist nicht erforderlich.

Klinische Wirksamkeit

Von Ende 1997 bis Mitte 2003 wurden insgesamt >2 500 Patienten in Europa, Nordamerika und Australien in klinische Prüfungen einbezogen und teilweise bis zu fünf Jahren beobachtet, entsprechend >4 000 Patientenjahren. Die meisten der nachfolgend genannten Daten sind vorläufig, da sie bisher nur in Abstract-Form publiziert wurden. Erste zusammenfassende Darstellungen erfolgten 1999 und 2000 [11–13]. Wie bei allen klinischen Prüfungen mit neuen potenziell hochwirksamen Substanzen bestanden die Studienpopulationen in den klinischen Prüfungen mit Adalimumab weit überwiegend aus Patienten mit trotz vorheriger Behandlung mit so genannten DMARDs hochaktiven langjährigen, weit fortgeschrittenen und bis dahin weitgehend therapierefraktären Erkrankungen. Das mittlere Lebensalter betrug im Allgemeinen etwa 55 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer etwa 9 bis 13 Jahre, die Patienten waren allgemein mit mehr als drei Basistherapeutika vorbehandelt worden und hatten eine hochaktive Erkrankung mit einem Disease-Activity-Score (DAS) von > 3,2.

Wirksamkeitskriterien

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte durch Bestimmung der klinischen und blutchemischen Krankheitsaktivität: Zahl der auf Druck und/oder Bewegung schmerzhaften sowie der geschwollenen Gelenke (0–28), C-reaktives Protein (CRP) und/oder Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit (BSG). Als Index wurde der bereits mehrfach genannte Disease-Activity-Score (DAS) eingesetzt, der sich aus der Zahl der druckdolenten und geschwollenen Gelenke, der BSG und der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands berechnet. Werte < 2,4 gelten als sehr geringe, Werte > 3,7 als hohe Krankheitsaktivität.

Die EULAR-Response-Kriterien beruhen auf dem DAS; dabei wird für ei-

ne „Good Response“ die Senkung des DAS um 1,2, für eine „Moderate Response“ eine Senkung um > 6 gefordert. Gleichzeitig muss der DAS bei einer „Good Response“ auf < 2,4 und bei einer „Moderate Response“ auf < 3,7 abgefallen sein.

Das American College of Rheumatology (ACR) verlangt beim ACR-20 eine mindestens 20%ige Abnahme der Zahl der schmerzhaften und der geschwollenen Gelenke, zusätzlich eine mindestens 20%ige Besserung bei 3 von 5 weiteren Parametern: BSG, Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt und Patient, Morgensteifigkeit, Schmerz und Behinderung. Ein ACR-50 oder ein ACR-70 bedeuten eine entsprechende prozentuale Besserung.

Die Bewertung der Röntgenbilder erfolgte mit dem Ratingen-Score [14] und dem Sharp-Score [15].

Beim Ratingen-Score werden 38 Gelenke der Hände und Vorfüße je nach dem Grad der Destruktion der Gelenkoberfläche in 20%-Schritten von 0 = normal, 1 = < 20 % Destruktion, 2 = 21–40 %, 3 = 41–60 %, 4 = 61–80 % und 5 = > 80 % der Gelenkoberfläche bewertet.

Beim Sharp-Erosions-Score erfolgt die Bewertung an 44 Gelenken der Hände und Füße je nach Zahl der erkennbaren Erosionen von 1 bis 5, wobei 5 auch erreicht ist, wenn 50 % oder mehr der Gelenkoberfläche zerstört sind. Beim Gelenkspaltverschmälerungs-Score werden 42 Gelenke von 1 = fragliche Gelenkspaltverschmälerung bis 4 = Ankylose bewertet.

Phase-I-Studien

Dosis-Eskalationsstudie mit i. v. Einmalgabe (Studie 001 und Fortsetzungsstudie 003)

In den Zentren München, Nijmegen und Ratingen wurden fünf Kohorten von je 24 Patienten gebildet, die mit je 0,5, 1, 3, 5 und 10 mg Adalimumab i. v. pro kg Körpergewicht oder Plazebo (je 6 Patienten) behandelt wurden. Nach der niedrigsten Einmaldosis erreichten etwa 40 % der Patienten, nach den Dosen von 1 bis 10 mg 70 bis 80 % der Patienten

Tab. 1. Wirksamkeitsparameter der Studie 001/003 über 3 Jahre (Knoll Investigator's Brochure 7, 2001)

| | Basiswert | 6 Mo | 12 Mo | 18 Mo | 24 Mo | 30 Mo | 36 Mo |
|-------------------------|-----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| EULAR response [% Pat.] | – | 76,7 | 66,7 | 63,3 | 65,8 | 63,3 | 56,7 |
| ACR 20 [% Pat.] | – | 61,7 | 54,2 | 50,0 | 53,3 | 50,0 | 45,0 |
| ACR 50 [% Pat.] | – | 25,8 | 25,8 | 28,3 | 30,8 | 27,5 | 22,5 |
| TJC [0–53]* | 22,5 | 9,0 | 9,0 | 8,0 | 7,0 | 8,0 | 9,0 |
| SJC [0–44]* | 19,0 | 8,0 | 8,0 | 7,0 | 6,0 | 6,0 | 6,0 |
| HAQ* | 1,75 | 1,13 | 1,06 | 1,14 | 1,22 | 1,25 | 1,14 |
| CRP [mg/l]* | 37,0 | 16,6 | 15,1 | 16,0 | 16,3 | 16,2 | 16,2 |

* Medianwerte

Pat. = Patienten, Mo = Monate, SJC = Zahl geschwollener Gelenke, TJC = Zahl schmerzhafter Gelenke gemessen als Ritchie-Index, HAQ = Health Assessment Questionnaire, CRP = C-reaktives Protein

eine ACR-20- oder EULAR-moderate-Response. Die Wirkung hielt bei 30 bis 40 % der Patienten sechs Wochen und länger an [16, 17].

In der Fortsetzungsstudie 003, beginnend nach der zweiten Injektion, wurden die Plazebo-Patienten auf die Verum-Dosis ihrer jeweiligen Gruppe umgestellt. Die weitere Dosierung richtete sich nach dem klinischen Effekt. Die meisten Patienten erhielten im Mittel 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i. v. Innerhalb von sechs Monaten waren BSG, CRP und die Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke auf deutlich < 50 % des Ausgangswerts gefallen. Ein EULAR-moderate-Response wurde bei 77 %, ein ACR-20 bei 62 % und ein ACR-50 bei 26 % der Patienten erreicht [18–20]. Ein Wirkungsverlust war bis zum Zeitpunkt drei Jahre nach Therapiebeginn nicht zu verzeichnen (Tab. 1).

Beeinflussung der radiologischen Progression nach i. v. Gabe (003)

Die krankheitsbedingten Gelenkdestruktionen und deren Progression lassen sich am besten im Röntgenbild verfolgen. Eine Hemmung der Progression konnte für die TNF- α -Inhibitoren Infliximab und Etanercept nachgewiesen werden [21–24]. Die röntgenologische Progression war zwar kein Zielkriterium der Phase-I-Studie 001/003 mit Adalimumab. Das Anfertigen von Röntgenbildern bei Therapiebeginn sowie nach sechs und zwölf Monaten wurde jedoch empfohlen. Diese Bilder wurden geblendet bezüglich Patientenidentität, Thera-

pie und zeitlicher Reihenfolge nach dem Ratingen-Score [14] und dem Sharp-Score [15] bewertet.

Bei 66 der ursprünglich 120 Patienten lagen Röntgenbilder zu Therapiebeginn, nach sechs und zwölf Monaten vor. Diese Patienten hatten eine der Gesamtpopulation vergleichbar schwere Erkrankung (Krankheitsdauer 12 Jahre, CRP 48,1 mg/l, 20 geschwollene Gelenke) und sprachen auf die Therapie ähnlich an wie die Gesamtpopulation. Sowohl im Ratingen-Score wie auch im Sharp-Score verschlechterten sie sich praktisch nicht (Tab. 2). Bei 29 der 66 Patienten lagen Röntgenbilder vor, die im Mittel 18 Monate vor Therapiebeginn gemacht worden waren. In dieser Vorbeobachtungsphase kam es zu einem signifikanten Anstieg des Röntgenscores, der in der Therapiephase dramatisch abnahm oder zum Stillstand kam.

Gleichzeitig mit der Hemmung der röntgenologischen Progression wurde auch eine Abnahme der Serumspiegel der Metalloproteinasen pro-MMP1 und pro-MMP3 nachgewiesen, die als Indikatoren der Knorpel- und Knochendestruktion gelten [25].

Tab. 2. Röntgendaten von 66 Patienten mit komplettem Datensatz (Studie 003)

| | Beginn | Monat 6 | Monat 12 |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Krankheitsdauer [Jahre]* | 12,1 | 12,6 | 13,1 |
| Ratingen-Score* [0–190] | 46,9 \pm 39,4 | 46,6 \pm 38,2 | 46,6 \pm 38,4 |
| Sharp Total Score* [0–388] | 112,6 \pm 84,4 | 112,4 \pm 83,0 | 113,2 \pm 83,1 |
| Sharp Erosion Score* [0–220] | 59,2 \pm 47,2 | 58,5 \pm 45,7 | 58,6 \pm 46,2 |
| Sharp JSN Score* # [0–168] | 53,4 \pm 38,7 | 53,9 \pm 38,9 | 54,6 \pm 38,4 |

* Medianwerte

JSN = Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung)

Subkutane Applikation von Adalimumab (Studie 004)

In einer in den gleichen drei Zentren durchgeführten dreimonatigen, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit offener Verlängerung bis zu zwei Jahren konnte gezeigt werden, dass Adalimumab in einer Dosis von 0,5 bis 1 mg/kg Körpergewicht/Woche vom Patienten selbst sicher appliziert werden kann, lokal gut vertragen wird und bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu einer deutlichen Besserung der Krankheitsaktivität führt [26, 27].

Kombination mit Methotrexat (MTX) (Studie 005)

59 Patienten mit trotz MTX-Behandlung weiterhin aktiver RA („MTX partial responders“) wurden in den USA unter Beibehaltung der MTX-Therapie in konstanter Dosierung mit steigenden Dosen von Adalimumab behandelt. Die Patienten der fünf Dosisgruppen erhielten 14-tägig 0,25 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht Adalimumab. Dieses wurde in der Kombination mit MTX gut vertragen und führte bei der Mehrzahl der Patienten zu einer klinisch relevanten Besserung [28].

Vergleich der intravenösen und subkutanen Gabe von Adalimumab in Kombination mit MTX (Studie 010)

54 Kranke mit einem nur partiellen Ansprechen auf eine in unveränderter Dosierung (7,5–25 mg) fortgesetzte MTX-Behandlung wurden mit der Double-Dummy-Technik doppelblind mit 1 mg/kg Adalimumab einmalig intravenös, 1 mg/kg subkutan oder Plazebo behandelt. Nach vorheriger stärkerer Besserung (oft schon nach 24 Stunden) zeigten zum Zeitpunkt vier Wochen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Wirksamkeitsparameter von Adalimumab zusätzlich zu einer laufenden MTX-Behandlung bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf MTX über 4 Jahre (Studie 010)

| Wirksamkeitskriterien | Basiswert | 12 Mo | 24 Mo | 36 Mo | 48 Mo |
|---------------------------------------|-----------|---------|----------|----------|----------|
| ACR-20/50/70* [% Pat.] | | 68/30/8 | 61/36/11 | 75/50/28 | 63/50/24 |
| EULAR moderate/good response*[% Pat.] | | 88/20 | 88/33 | 88/44 | 83/36 |
| DAS28 (median) | 6,0 | 4,0 | 3,5 | 3,4 | 3,4 |
| TJC* (median) | 12 | 3,5 | 4,0 | 2,0 | 2,5 |
| SJC* (median) | 15 | 7,0 | 3,0 | 2,0 | 3,5 |
| HAQ (0–3) (median) | 1,4 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 1,0 |
| CRP [mg/l] (median) | 20,7 | 4,8 | 3,5 | 3,5 | 3,5 |

* Basierend auf dem 28-Joint Count,

Pat. = Patienten, Mo = Monate, SJC = Zahl geschwollener Gelenke, TJC = Zahl schmerzhafter Gelenke gemessen als Ritchie-Index, HAQ = Health Assessment Questionnaire, CRP = C-reaktives Protein

nach der Injektion 44 % (i. v.), 28 % (s. c.) und 0 % (Plazebo) noch eine mäßige Besserung nach den EULAR-Kriterien, die bis zu zwölf Wochen anhielt [29, 30].

Während der offenen Weiterbehandlung mit 1 mg Adalimumab alle zwei Wochen subkutan besserten sich die Aktivitätsparameter weiter. Nach einem Jahr wurde eine EULAR-moderate-Response bei 83 %, ein ACR-20 bei 69 % und ein ACR-50 bei 30 % der Patienten festgestellt. Die Zahl der geschwollenen Gelenke fiel von 20 auf 8, das CRP von 2,9 auf 1,2 mg/dl [31]. Die Studie wurde inzwischen über vier Jahre mit anhaltend gutem Erfolg fortgesetzt (Tab. 3). Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch 72 % der Patienten in der Studie.

Phase-II/III-Studien

Europäische Multicenter-Dosisfindungsstudie mit 20, 40 und 80 mg Adalimumab/Woche s. c. oder Plazebo (Studie 007)

283 Patienten wurden randomisiert mit 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Plazebo pro Woche mittels subkutaner Selbstinjektion für die Dauer von zwölf Wochen behandelt. Nach zwölf Wochen wurden die Patienten der Plazebo-Gruppe – weiterhin geblindet – auf 40 mg Adalimumab umgestellt. Die beiden höheren Dosen (40 und 80 mg) waren wirksamer als die 20-mg-Dosis. Nach drei Monaten erreichten 50 bis 60 % der Patienten ein ACR-20, 19 bis 27 % ein ACR-50 im Vergleich zu 10

und 1,4 % in der Plazebo-Gruppe. Nach einem Jahr lag die ACR-20-Response-Rate bei 56 und 60 %, die der ACR-50-Response bei 41 und 43 %. Die Zahl der geschwollenen Gelenke war von 19 auf 5 und 7 gefallen, das CRP von 59 auf Werte zwischen 10 und 14 mg/l. Alle Adalimumab-Gruppen waren statistisch signifikant besser als Plazebo ($p < 0,001$; χ^2 -Test; ANOVA). Aufgrund dieser Studie wurde 40 mg Adalimumab pro Woche subkutan als optimale Dosis betrachtet, deren Wirksamkeit durch weitere Dosiserhöhung statistisch nicht zu bessern war [32–35].

Phase-III-Monotherapie-Studie (Studie 011)

In einer weiteren Monotherapie-Studie erhielten 544 Patienten über einen Zeitraum von 26 Wochen 20 oder 40 mg Adalimumab subkutan in wöchentlichen oder 14-tägigen Intervallen. Die Anzahl der Patienten, die ein ACR-20, -50 oder -70 erreichten sowie die Besserung der Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke war in allen mit

Adalimumab behandelten Patientengruppen signifikant größer als in der Plazebo-Gruppe und am besten in der höchsten Dosisgruppe mit 40 mg wöchentlich. Hier wurde ein ACR-20/50/70 bei 53/35/18 % erzielt und die Zahl der geschwollenen Gelenke besserte sich um > 50 % [36].

Kombination unterschiedlicher Adalimumab-Dosen mit MTX (Studie 009 – ARMADA)

271 Patienten mit aktiver RA trotz Behandlung mit stabilen Dosen von MTX wurden randomisiert mit 20, 40 oder 80 mg Adalimumab 2-wöchentlich subkutan oder Plazebo zusätzlich zur unveränderten MTX-Dosis (im Mittel 16,8 mg/Woche) über sechs Monate doppelblind behandelt, gefolgt von einem Fortsetzungsprotokoll für weitere sechs Monate. Nach sechs Monaten hatten mit den beiden höheren Dosen etwa 66 % der Patienten ein ACR-20 erreicht, 54 % ein ACR-50 und 27 % (40-mg-Dosis) oder 19 % (80 mg) ein ACR-70. Die entsprechenden Daten für die Plazebo-Gruppe waren 15, 8 und 5 %. Alle drei Dosisgruppen waren signifikant besser als Plazebo. Die hohe Zahl von Besserungen entsprechend den ACR-50- und ACR-70-Kriterien ist auffallend [28].

Beeinflussung der Röntgenprogression durch die s. c. Monotherapie (Studie 007) und die Kombinationstherapie mit MTX (Studie 019)

a) Monotherapiestudie 007

Die Patienten dieser Studie wurden im ersten Jahr mit 20, 40 oder 80 mg Adalimumab behandelt, die Patienten der Plazebo-Gruppe nach Woche 12 mit 40 mg.

Tab. 4. Röntgendaten aller 163 Patienten mit Röntgenbildern nach 24 Monaten Therapie mit Adalimumab der Studie 007

| | Ausgangswert | Monat 12 | Monat 24 |
|------------------------------|--------------|----------|----------|
| Krankheitsdauer [Jahre] | 9,7 | 10,7 | 11,7 |
| Ratingen-Score* [0–190] | 29,0 | 31,0 | 32,0 |
| Total Sharp Score* [0–388] | 75,0 | 78,0 | 80,0 |
| Sharp Erosion Score* [0–220] | 42,0 | 42,0 | 42,0 |
| Sharp JSN Score* [0–168] | 35,0 | 38,0 | 39,0 |

* Medianwerte

JSN = Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung)

Im zweiten Jahr wurden alle Patienten mit 40 mg wöchentlich offen weiterbehandelt. Röntgenaufnahmen der Hände und Füße wurden bei Therapiebeginn sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten angefertigt und von einem Experten nach dem Ratingen-Score sowie dem Sharp-Score randomisiert (auch bezüglich der Bildreihenfolge) ausgewertet. 163 der ursprünglich 283 Patienten waren zwei Jahre unter Adalimumab-Therapie und hatten einen kompletten Satz von Röntgenbildern. Von 44 dieser Patienten lagen Voraufnahmen vor, die im Mittel 1,1 Jahre vor Therapiebeginn mit Adalimumab aufgenommen worden waren. Die demographischen, klinischen und blutchemischen Daten der beiden Subgruppen (n = 163 und 44) unterschieden sich nicht von denen der Gesamtpopulation.

Angesichts der sehr hohen Krankheitsaktivität zu Therapiebeginn (CRP zwischen 57 und 62 mg/l) war die Progression bei den 163 Patienten im Ratingen-Score mit 1 % im ersten und 0,5 % im zweiten Jahr der Therapie sehr gering. Im Total-Sharp-Score betrug sie im ersten Jahr 0,8 %, im zweiten Jahr 0,6 % des maximal erreichbaren Scores (Tab. 4). Die 44 Patienten mit Voraufnahmen zeigten in der Vorbeobachtungszeit (1,1 Jahre) eine Progression von 4 % des maximal möglichen Scores, die sich unter Adalimumab-Gabe im ersten Jahr auf 1,6 % verminderte und im zweiten Jahr 0 % betrug. Im Sharp-Total-Score betrug die Progressionsrate während der Vorbeobachtung 5,5 %, im ersten und zweiten Therapiejahr 1,4 und 0 % (Tab. 5) [37].

b) Kombinationsstudie Adalimumab/MTX (019)

619 nordamerikanische Patienten, die ungenügend auf Methotrexat angesprochen hatten (incomplete responders) wurden unter Fortsetzung der MTX-Behandlung (im Mittel 16,6 mg/Woche) randomisiert und doppelblind mit Adalimumab (20 mg wöchentlich oder 40 mg 14-tägig) behandelt. Nach 52 Wochen war unter Plazebo, 20 mg/Woche und 40 mg/2 Wochen Adalimumab ein ACR-20 in 24, 55 und 59 %,

Tab. 5. Röntgendaten der 44 Patienten mit Voraufnahmen der Studie 007

| | Vor-Wert | Basiswert | Monat 12 | Monat 24 |
|------------------------------|----------|-----------|----------|----------|
| Krankheitsdauer [Jahre] | 6,8 | 7,9 | 8,9 | 9,9 |
| Ratingen-Score* [0–190] | 20,5 | 28,5 | 31,5 | 31,5 |
| Total Sharp Score* [0–388] | 53,0 | 74,5 | 80,0 | 80,0 |
| Sharp Erosion Score* [0–220] | 31,0 | 40,5 | 41,5 | 41,5 |
| Sharp JSN Score* [0–168] | 27,0 | 35,5 | 38,5 | 39,0 |

* Medianwerte
JSN = Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung)

ein ACR-50 in 10, 38 und 42 % und ein ACR-70 in 5, 21 und 23 % der Patienten erreicht.

Bei Ausgangswerten zwischen 66 und 72 Punkten im Total-Sharp-Score betrug die Progression unter Plazebo, 20 mg pro Woche und 40 mg Adalimumab pro zwei Wochen nach 52 Wochen 2,7, 0,8 und 0,1 Scorepunkte, entsprechend 0,7, 0,2 und 0,03 % des maximal möglichen Scores. In den Verum-Gruppen zeigten 58 und 62 % der Patienten nach 52 Wochen keine neuen Gelenkerosionen gegenüber 46 % in der Plazebo-Gruppe [38].

Aus allen Studien ergibt sich eine rasch einsetzende starke Hemmung der im Röntgenbild erkennbaren Progression, die deutlich stärker ist, als wir es von den konventionellen Basistherapeutika gewöhnt sind.

Einfluss auf körperliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität

In mehreren Mono- und Kombinationsstudiendesignen wurden körperliche Funktionsfähigkeit mit dem HAQ (Health Assessment Questionnaire) und

die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life) mit dem SF-36 (Short Form Health Survey) gemessen. Dabei ergaben sich in den jeweiligen Verum-Gruppen im Vergleich zu den Plazebo-Gruppen signifikante und klinisch relevante Besserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, des Schmerzes, der Vitalität und der mentalen Gesundheit, am ausgeprägtesten unter den jeweils höchsten Dosierungen [4, 39–42].

Langzeitbeobachtung (Studie 018)

794 Patienten der europäischen Adalimumab-Studien wurden in eine offene Weiterbeobachtungsstudie mit 40 mg Adalimumab wöchentlich oder 14-tägig aufgenommen. 10 % der Patienten wurden gleichzeitig mit MTX weiterbehandelt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 1,9 Jahre, die Gesamtbeobachtungsdauer 1 834 Patientenjahre. Die Therapie wurde wegen Wirkungsverlust in 13,5 %, wegen Nebenwirkungen in 5,9 % und aus anderen Gründen in 4,5 % der Fälle abgebrochen. Die Wirksamkeit konnte bei den noch in der Stu-

Tab. 6. Ergebnisse der Langzeitbehandlung von RA-Patienten mit Adalimumab. Studie 018

| Zeitpunkt [Jahre] | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------------------|------|---------|---------|---------|---------|--------|
| | | (n=680) | (n=621) | (n=306) | (n=173) | (n=48) |
| ACR-20 [% Patienten] | | 65 | 72 | 74 | 68 | 67 |
| ACR-50 [% Patienten] | | 35 | 43 | 44 | 40 | 40 |
| ACR-70 [% Patienten] | | 14 | 23 | 21 | 21 | 17 |
| Moderate EULAR response [% Patienten] | | 79 | 84 | 85 | 89 | 81 |
| DAS28 (Median) | 7,0 | 4,7 | 4,3 | 4,0 | 4,0 | 4,4 |
| TJC* (Median) | 18 | 5,0 | 4 | 3 | 2 | 4 |
| SJC* (Median) | 14 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3,5 |
| CRP [mg/l] (Median) | 36,3 | 11,1 | 8,7 | 7,4 | 4,2 | 5,8 |

* 28-Joint Count
DAS = Disease-Activity-Score, SJC = Zahl geschwollener Gelenke, TJC = Zahl schmerzhafter Gelenke gemessen als Ritchie-Index, CRP = C-reaktives Protein

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die befindlichen Patienten über die Zeit erhalten werden (Tab. 6). 48 Patienten wurden bereits fünf Jahre behandelt. Bei ihnen betrug die Zahl der geschwollenen Gelenke im Median 3,5, die der schmerzhaften Gelenke 4, ACR-20/50/70 wurden in 67/40/17 % der Patienten erzielt. Das CRP war von 36,6 mg/l seit dem zweiten Jahr in den Normbereich gefallen. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach dem in den Placebo-kontrollierten Studien beobachteten. Die Rate schwerwiegender Infektionen betrug 0,037/Patientenjahr [43].

In den USA wurden 813 Patienten, die in Kombinationsstudien mit Adalimumab/MTX rekrutiert worden waren, offen weiter beobachtet. Die Beobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt des Berichts 2,8 Jahre, entsprechend 1 710 Patientenjahren. 24 % brachen die Therapie ab, 5 % wegen Wirkungsverlust, 9 % wegen Nebenwirkungen und 8 % wegen anderer Gründe. Nach zwei Jahren betrug die ACR-20/50/70-Ansprechraten 65/43/21 %. 25 % der Patienten hatten keine geschwollenen Gelenke, 27 % der Patienten konnten die MTX-Dosis reduzieren, 54 % verringerten ihre Glucocorticoid-Dosis [44].

Sicherheit und Verträglichkeit

Adalimumab in Kombination mit einer antirheumatischen Standardtherapie (STAR-Studie 031)

Zwecks Bewertung der Therapiesicherheit und Verträglichkeit von Adalimumab in Verbindung mit einer üblichen Standardtherapie, bestehend aus Basistherapie, Glucocorticoiden und NSARs, wurden 636 Patienten mit aktiver RA über 24 Wochen mit 40 mg Adalimumab 14-tägig oder Placebo zusätzlich zu ihrer Standardtherapie behandelt. Die meisten Patienten wurden gleichzeitig mit einem, zwei oder sogar drei DMARDs behandelt, am häufigsten mit MTX (59 %) oder Antimalaria-Mitteln (25 %). Zwischen der Placebo- und der Adalimumab-Gruppe bestanden in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, von Infektionen und schweren Infektionen keine signifikanten Unterschiede

Tab. 7. Inzidenz unerwünschter Ereignisse unter Adalimumab-Therapie in Kombination mit einer antirheumatischen Standardtherapie nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (STAR-Studie 031) (Pat. = Patienten)

| | Adalimumab + Standardtherapie | Placebo + Standardtherapie |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Nebenwirkungen [n (% Pat.)] | 275 (86,5) | 263 (82,7) |
| Schwere Nebenwirkungen [n (% Pat.)] | 17 (5,3) | 22 (6,9) |
| Todesfälle [n (% Pat.)] | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Schwere oder lebensbedrohliche unerwünschte Nebenwirkungen [n (% Pat.)] | 38 (11,9) | 49 (15,4) |
| Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen [n (% Pat.)] | 9 (2,8) | 7 (2,2) |
| Infektionen [n (% Pat.)] | 166 (52,2) | 157 (49,4) |
| Schwere Infektionen* [n (% Pat.)] | 4 (1,3) | 6 (1,9) |

* Krankenhausaufenthalt oder i.v. Antibiotika-Behandlung erforderlich

Tab. 8. Nebenwirkungsrate (Nebenwirkung/Patientenjahr) von Adalimumab (D2E7) in der europäischen multizentrischen Vergleichsstudie

| Nebenwirkung | Placebo (n=70) | 20 mg (n=71) | 40 mg (n=70) | 80 mg (n=72) |
|----------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| Rhinitis | 0,44 | 0,34 | 0,39 | 0,24 |
| Bronchitis | 0,25 | 0,09 | 0,15 | 0,11 |
| Husten | 0,06 | 0,26 | 0,18 | 0,15 |
| Pharyngitis | 0,06 | 0,00 | 0,03 | 0,04 |
| Sinusitis | 0,06 | 0,04 | 0,06 | 0,11 |
| Atemwegsinfektion | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,05 |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 0,25 | 0,43 | 0,33 | 0,32 |
| Hautausschlag | 0,38 | 0,41 | 0,33 | 0,30 |
| Pruritus | 0,25 | 0,28 | 0,27 | 0,29 |
| Pilzdermatitis | 0,06 | 0,06 | 0,05 | 0,07 |
| Herpes simplex | 0,06 | 0,02 | 0,03 | 0,02 |
| Herpes zoster | 0,06 | 0,04 | 0,02 | 0,05 |

(Tab. 7). Reaktionen an der Einstichstelle waren aber unter Adalimumab-Behandlung deutlich häufiger als mit Placebo (8,8 % vs. 0,6 %). Fälle von Tuberkulose oder opportunistischen Infektionen wurden nicht beobachtet. Die Besserung nach den ACR-20- und ACR-50-Kriterien war unter Adalimumab-Gabe signifikant größer als mit Placebo [45].

Erkenntnisse aus den entscheidenden (Pivotal)-Studien

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurden in 20 Studien 2 468 Patienten mit aktiver RA über einen durchschnittlichen Zeitraum von zwei Jahren mit Adalimumab als Monotherapeutikum, in Kombination mit MTX und in Kombination mit unterschiedlichen Basistherapeutika behandelt (Stand August 2002; [46, 47]). Als

Beispiel zeigt Tabelle 8 die Nebenwirkungsrate der Studie 007 [32–35].

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen TNF-alpha-Blockern wurde bei der Nebenwirkungsdokumentation und der Studienauswertung besonderes Augenmerk auf Immunogenität, allergische Reaktionen, Autoimmunität, Tumorerkrankungen und demyelinisierende Ereignisse gelegt, besonders aber auf das Auftreten von Infektionen. Da TNF- α einer der wichtigsten Vermittler physiologischer Entzündungs- und Abwehrreaktionen ist, wurde für den Fall effektiver TNF- α -Blockade eine Zunahme von Infektionen, besonders mit intrazellulären Erregern (Mykobakterien, Listerien) befürchtet. Alle mit TNF- α -Antagonisten zu behandelnden Patienten müssen daher auf Infektionen und insbesondere eine latent bestehende Tuberkulose untersucht werden [46].

a) Infektionen und schwere Infektionen

Im Rahmen der Pivotal-Studien betrug die Infektionsrate bei Adalimumab-Patienten 1,0/Patientenjahr im Vergleich zu 0,9/Patientenjahr bei den Placebo-Patienten [47]. Bezieht man die Daten aller Studien mit ein, so beträgt die Rate 0,52/Patientenjahr unter Adalimumab-Gabe [46]. Am häufigsten wurden Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitiden und Harnwegsinfektionen beobachtet [47].

Schwerwiegende Infektionen, die eine stationäre Behandlung oder eine intravenöse Antibiotika-Behandlung erforderlich machten, traten in den Pivotal-Studien in einer Häufigkeit von 0,04/Patientenjahr unter Adalimumab-Therapie und in 0,02/Patientenjahr mit Placebo auf. Zu den häufigsten schweren Infektionen gehörten Pneumonien, Infektionen der Haut und des Bindegewebes sowie Harnwegsinfektionen (Pyelonephritiden) [46, 47].

b) Reaktivierung einer latenten Tuberkulose

Wie bei den anderen TNF- α -Antagonisten besteht auch bei Adalimumab das Risiko der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose. In den ersten Studien mit Adalimumab wurden insgesamt 13 Tuberkulosefälle beobachtet. Die meisten Fälle traten in den ersten drei bis acht Monaten der Therapie und in den höchsten Dosisgruppen auf, behandelt mit dem 10- bis 20fachen der heute empfohlenen Dosis von 40 mg/14-tägig. In allen Fällen handelte es sich um eine Reaktivierung, nie um eine Neuinfektion. Etwa die Hälfte der Fälle verlief extrapulmonal. Alle Patienten sind nach entsprechender Behandlung genesen, Todesfälle gab es nicht [46].

Nach Einführung eines entsprechenden Screenings und unter der in den späteren Studien reduzierten Adalimumab-Dosis trat praktisch keine Tuberkulose mehr auf.

Gemäß den Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Instituts sollte jeder für eine TNF- α -inhibierende Therapie vorgesehene Patient mit einem PPD-Hauttest und einer Röntgen-Thoraxaufnahme

auf eine latente Tuberkulose untersucht werden.

c) Autoimmunität

Im Rahmen der kontrollierten Studien wurden 12 % der zuvor ANA (Antinukleäre Antikörper)-negativen Patienten positiv im Vergleich zu 7 % in den jeweiligen (kürzer beobachteten) Placebo-Gruppen. Lediglich einer von 2334 behandelten Patienten entwickelte ein Lupus-ähnliches Syndrom [47]. Nach Absetzen der Medikation klangen die Symptome wieder ab. Eine Lupus-Nephritis wurde nicht beobachtet.

d) Immunogenität

Adalimumab ist ein komplett humaner monoklonaler Antikörper mit einem wesentlich geringeren Potenzial, allergische Reaktionen hervorzurufen, als Antikörper, die tierische Sequenzen enthalten. Es gibt allerdings an der TNF- α -Bindungsstelle idiotypische Epitope, die potenziell Antikörper induzieren können. Humane antihumane Antikörper, deren Nachweis aus methodischen Gründen allerdings schwierig ist, wurden bisher in geringen Titern bei 5,5 % der mit Adalimumab behandelten Patienten beschrieben, unter Kombinationsbehandlung mit MTX in etwa 1 %. Das Auftreten dieser Antikörper korrelierte nicht mit unerwünschten Ereignissen [47]. Auch bei Wiederaufnahme der Therapie nach längerer Unterbrechung traten keine anaphylaktischen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen auf [43].

e) Tumorerkrankungen

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurden insgesamt 46 Tumorerkrankungen unterschiedlicher Gewebe/Organe beschrieben (z. B. Brust, Dickdarm, Gebärmutterhals, Prostata, Haut). Darunter waren 10 Lymphome unterschiedlichen Typs. Verglichen mit der allgemeinen Tumorzinzidenz in einer nach Alter, Geschlecht und ethnisch vergleichbaren Bezugsgruppe betrug die *Standardized Incidence Ratio* (SIR) für alle Tumoren 1,0, somit hatten Adalimumab-behandelte Patienten kein erhöhtes Tumorrisiko

[48]. Bei der Gruppe der Lymphome allerdings ergibt sich im Vergleich zu den Angaben der SEER-Datenbank ein 5,4-fach erhöhtes Risiko [47]. Da Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis aufgrund ihrer Erkrankung per se ein erhöhtes Lymphom-Risiko haben, das je nach Krankheitsaktivität und Krankheitsdauer 5,4 bis 25,8 betragen kann, ist auf der Basis des derzeitigen Erkenntnisstands keine erhöhte Inzidenz von Lymphomen bei Adalimumab-behandelten Patienten erkennbar [47, 48].

f) Demyelinisierende Ereignisse

Insgesamt wurden vier Fälle mit Verdacht auf demyelinisierende Ereignisse gemeldet, darunter eine Optikusneuropathie und drei Fälle unterschiedlicher Parästhesien, die sich nach Absetzen der Medikation, in einem Fall sogar unter Fortsetzung der Therapie, normalisierten. Derzeit wird eine TNF- α -inhibierende Therapie bei Patienten mit Disposition für demyelinisierende Ereignisse nicht empfohlen.

g) Häufige unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im klinischen Entwicklungsprogramm von Adalimumab waren Reaktionen an der Einstichstelle bei etwa 20 % der mit aktiver Substanz im Vergleich zu 14 % der mit Placebo behandelten Patienten. 14,5 % der Kranken berichteten innerhalb eines Jahres zweibis dreimal über Reaktionen an der Einstichstelle, lediglich 3,1 % häufiger. Die Reaktionen wurden als leicht bis mäßig bewertet und führten nur bei 0,3 % der Patienten zu einem Abbruch der Therapie [49].

Insgesamt brachen 7 % der Adalimumab-behandelten Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab im Vergleich zu 4 % der Placebo-behandelten Patienten. Häufigste Abbruchgründe waren ein Wiederaufflammen der Arthritis-Symptomatik (0,7 %), Hautausschlag (0,3 %) und Lungenentzündungen (0,3 %) [47].

Eigene Erfahrungen mit Adalimumab

Die Rater Klinik war von Anfang an bei der klinischen Entwicklung von Adalimumab beteiligt und nahm an acht klinischen Studien der Phasen I bis IIIb teil. Insgesamt wurden seit April 1997 146 Patienten mit einer Gesamttherapiedauer von 306 Patientenjahren behandelt. Die längste Behandlungsdauer beträgt bisher nahezu sieben Jahre. Die Patienten hatten eine langjährige, bisher weitgehend therapierefraktäre, hochaktive, fortgeschrittene Erkrankung: mittleres Lebensalter 56 Jahre, Krankheitsdauer 11,5 Jahre, 17 geschwollene Gelenke, DAS-28 7,0, CRP 49 mg/l. Von insgesamt 52 Therapieabbrüchen brachen 27 Patienten die Therapie wegen bei der entsprechenden Dosis nicht genügender Wirksamkeit und aus anderen Gründen ab, 16 wegen Nebenwirkungen, 4 waren „lost to follow up“ und 5 Patienten starben ohne Zusammenhang mit der Therapie. Im Zeitraum 6 bis 48 Monate nach Therapiebeginn lag die ACR-20-Ansprechraten jeweils zwischen 70 und 80 %, die ACR-50-Ansprechraten stieg von etwa 35 % nach 6 Monaten auf > 40 % nach 30 bis 48 Monaten, ein EULAR-moderate-Response wurde in 80 bis 90 %, ein „good response“ in bis zu 40 % der Patienten erreicht. Das CRP konnte auf Werte < 10 mg/l, also in den Normbereich, gesenkt werden. Die funktionelle Kapazität besserte sich um 0,4 bis 0,5 Punkte. Allgemein beobachteten wir unter Adalimumab-Gabe eine schnell einsetzende und jahrelang anhaltende Besserung der Arthritissymptome, und eine Hemmung bis zum Stillstand der radiologischen Progression [18–20]. Insgesamt decken sich die eigenen Erfahrungen mit den Ergebnissen der internationalen Studien. Unserem Eindruck nach wirkten die anfänglich verabreichten höheren i. v. Dosen schneller und dramatischer als die empfohlenen niedrigeren subkutanen Dosen. Von den 52 noch in der Langzeitbeobachtungsstudie 018 befindlichen Patienten (exklusive 20 Patienten in Phase-III-Studien) bekommen 28 die empfohlene Dosis von 40 mg alle zwei

Wochen subkutan, 10 Patienten 40 mg s. c. wöchentlich, 7 Patienten 40 mg wöchentlich + MTX und 6 Patienten 40 mg 2-wöchentlich + MTX. Ein Patient benötigt zusätzlich zur MTX-Behandlung nur einmal monatlich 40 mg Adalimumab. Bei der Dokumentation der schweren Nebenwirkungen (SAEs = serious adverse events) von 72 Patienten, die in die Langzeitbeobachtungsstudie 018 gewechselt waren, wurden insgesamt bei 10 Patienten 16-mal Infektionen beobachtet, 4 Patienten zeigten Perikard- oder Pleura-Ergüsse und 1 Patientin entwickelte eine allergische Alveolitis mit Lungengranulomen, die nach Absetzen von Adalimumab spontan ausheilte. Alle anderen so genannten SAEs waren entweder keine Nebenwirkungen (z. B. Verschlechterung der Polyarthritiden, stationäre Aufnahme für geplante Gelenkoperationen) oder hatten keinen Zusammenhang mit der Therapie (Unfälle, Herz/Gefäßerkrankungen, Magenleiden, Rückenschmerz). Wir setzen Adalimumab bei trotz sachgerecht durchgeführter, konventioneller Therapie weiterhin hochaktiven und radiologisch rasch progredienten Patienten nach Möglichkeit in Kombination mit MTX ein.

Zusammenfassende Bewertung von Adalimumab

Der rein humane rekombinante monoklonale Antikörper Adalimumab (Humira®) bindet spezifisch an das proinflammatorische Zytokin TNF- α und neutralisiert es damit. Die Substanz wurde seit 1997 weltweit bei über 2500 Patienten mit einer Therapiedauer von über 4000 Patientenjahren geprüft. Alle Patienten litten an einer langjährigen, trotz Behandlung mit im Mittel >4 Basistherapeutika hochaktiven und meist weit fortgeschrittenen rheumatoiden Arthritis. Phase-I-Studien mit i. v. Applikation ergaben eine dosisabhängige Wirkung (optimal erschienen 1–3 mg/kg KG und Woche) mit Cortison-ähnlich schneller, oft dramatischer Besserung aller klinischen und blutchemischen Aktivitätsparameter sowie eine starke Hemmung der im Röntgenbild erkenn-

baren Progression. Die Kombination mit MTX führt anscheinend zu Synergismus wie auch Wirkungssteigerung von Adalimumab aufgrund seiner verzögerten Elimination, ohne eine Dosisanpassung zu erfordern. Die Phase-II- und -III-Studien konzentrierten sich auf die subkutane Applikation. Die Bioverfügbarkeit einer s. c. Injektion beträgt 64 %. Bei Behandlung mit den untersuchten Dosen von 40 bis 80 mg wöchentlich oder 14-tägig wurden nach drei bis zwölf Monaten mit der Monotherapie ACR-20/50/70-Ansprechraten von 50–70/20–40/15–30 % erzielt. Die EULAR-Ansprechraten lagen etwas höher. Bei Patienten, die ungenügend auf MTX angesprochen hatten, ergab die zusätzliche Gabe von Adalimumab unter Fortsetzung der MTX-Behandlung ähnliche Ansprechraten. Die Wirkung setzt meist sehr schnell innerhalb von Tagen ein, es können aber auch drei bis sechs Monate bis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekts vergehen. Die erzielten Besserungen konnten in Langzeituntersuchungen über bisher fünf Jahre gehalten oder sogar gesteigert werden. Gleichzeitig verbesserte sich die funktionelle Kapazität und die krankheitsbezogene Lebensqualität klinisch relevant. In mehreren Studien konnte eine rasch einsetzende und intensive Hemmung der röntgenologisch erkennbaren Gelenkdestruktion dokumentiert werden. Adalimumab erwies sich als allgemein gut verträglich. Allerdings kann durch TNF- α -Blockade die Resistenz gegenüber Infektionen, insbesondere auch Tbc, vermindert werden.

Stellung von Adalimumab im Therapieplan der RA und in Versorgungsrichtlinien

TNF- α -Blocker wie Adalimumab können wegen ihrer destruktionshemmenden Wirkung zu den krankheitsmodifizierenden Substanzen (DMARDs) gerechnet werden. Es ist in den USA Ende 2002 und in Europa im September 2003 unter dem Namen Humira® zur Behandlung der mäßiggradigen bis schweren rheumatoiden Arthritis zur Symptombesserung und Progressionshemmung bei Patienten zugelassen,

die auf mindestens eine vorherige Basistherapie nicht ausreichend angesprochen haben. Es kann als Monotherapie, in Kombination mit MTX und in Kombination mit anderen DMARDs verwendet werden. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg subkutan 14-tägig. Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Dosis verdoppelt werden. Adalimumab wird als Fertigspritze geliefert und kann durch den Patienten selbst appliziert werden [47]. Nach der Zulassung gelten, wie für alle Biologika, die Regeln der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie [50], die mit denen internationaler Gremien übereinstimmen [51]: Adalimumab sollte demnach nur bei Versagen einer nach den Regeln der Kunst angewandten konventionellen Basistherapie bei dokumentiert hoher Krankheitsaktivität eingesetzt und bei ungenügendem Ansprechen wieder abgesetzt werden. Die geforderten Kontrolluntersuchungen zur Dokumentation der Wirksamkeit und Verträglichkeit müssen unbedingt eingehalten werden.

Vor- und Nachteile von Adalimumab

Der Vorteil gegenüber konventionellen DMARDs ist das Cortison-ähnlich schnelle Einsetzen der Wirkung, die vermutlich geringere Nebenwirkungs- und Abbruchrate, die fehlende Notwendigkeit häufiger Laborkontrollen zum Erfassen von Nebenwirkungen, schließlich auch die anscheinend stärkere Hemmung der im Röntgenbild dokumentierbaren Progression. Gegenüber den anderen beiden zugelassenen TNF- α -Blockern ist vorteilhaft die rein humane Natur des Antikörpers und damit die potenziell geringere Immunogenität, gegenüber Etanercept die längere Halbwertszeit und damit seltenere Dosierung und gegenüber Infliximab die subkutane Applizierbarkeit mit dem Entfallen intravenöser Infusionen. Nachteilig ist der hohe Preis.

Literatur

- Kaymakcalan Z, Haralambous S, Tracey D, et al. Prevention of polyarthritis in human TNF transgenic mice by D2E7. *Arthritis Rheum* 1998;41:S97 (abstract).
- Kaymakcalan Z, Beam C, Salfeld J. Murine model for assessing adalimumab, infliximab, and etanercept to prevent polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):136.
- Den Broeder AA, Joosten LAB, Saxne T, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002;61:311–8.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
- Kavanaugh A, Greenwald M, Zizic T, et al. Immune response is not affected by adalimumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2003;62:169.
- Den Broeder A, Wanten G, van Riel P, et al. PMN reactive oxygen species production and chemotaxis in patients with RA treated with the fully human anti-TNF-alpha antibody D2E7. *Ann Rheum Dis* 2000;59:165.
- Den Broeder A, van de Putte LBA, Rau R, Schattenkirchner M, et al. A single-dose, placebo-controlled study of the fully human anti-TNF antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. Submitted for publication.
- Awni WM, Cascella P, Oleka NA, et al. Steady-state pharmacokinetics (PK) of adalimumab (HUMIRATM, Abbott) following 40 mg subcutaneous (sc) injection every other week (eow) in rheumatoid arthritis (RA) patients with and without methotrexate (MTX) background therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:S140 (abstract).
- Abbott Laboratories: HUMIRA™ (adalimumab) prescribing information (online). <http://www.abbott.com>, Zugriff am 19. Dezember 2003.
- Velagapudi RB, Noertersheuser PA, Awni WM, et al. Effect of methotrexate (MTX) coadministration on the pharmacokinetics (PK) of adalimumab (HUMIRA™, Abbott) following a single intravenous (iv) injection. *Arthritis Rheum* 2003;48:S140 (abstract).
- Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF- α monoclonal antibody D2E7. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl 1):170–2.
- Rau R, Schattenkirchner M, v. d. Putte L. Erfahrungen mit D2E7. *Akt Rheumatol* 2000;25:83–8.
- Rau R. Erfahrungen mit D2E7. *MedNet-Symposium „Fortschritte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Biologicals gegen TNF-alpha“*. *Z Rheumatol* 1999;58:S51 (abstract).
- Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, et al. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2094–107.
- Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985;28:16–24.
- Van de Putte LBA, van Riel PLCM, den Broeder A, Sander O, et al. A single dose placebo controlled phase I study of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:S57 (abstract).
- Schattenkirchner M, Krüger K, Sander O, Rau R, et al. Efficacy and tolerability of weekly subcutaneous injections of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis – results of a phase I study. *Arthritis Rheum* 1998;41:S57 (abstract).
- Rau R, Sander O, den Broeder A, et al. Long term efficacy and tolerability of multiple i. v. doses of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:S55 (abstract).
- Van de Putte LBA, Sander O, Rau R, et al. Eine Placebo-kontrollierte Studie des humanen Anti-TNF-Antikörpers D2E7 bei Patienten mit aktiver chronischer Polyarthritis. *Z Rheumatol* 1999;58:F19 (abstract).
- Rau R, Sander O, Weier R, et al. Wirkung und Verträglichkeit wiederholter intravenöser Gaben des humanen Anti-TNF-Antikörpers D2E7 bei Patienten mit chronischer Polyarthritis. *Z Rheumatol* 1999;58:P11 (abstract).
- Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443–50.
- St. Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451–9.
- Rau R, Herborn G, Sander O, van de Putte LBA, et al. Long-term treatment with the fully human anti-TNF-antibody D2E7 in rheumatoid arthritis – effects on radiographic disease progression and Pro-MMPs. *Ann Rheum Dis* 2000;59:48 (abstract).
- Schattenkirchner M, Krüger K, Sander O, Rau R, et al. Phase-I-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wöchentlicher subkutaner Injektionen des humanen Anti-TNF-Antikörpers D2E7 bei cP. *Z Rheumatol* 1999;58:P14 (abstract).
- Burmester GR, van de Putte LBA, Rau R, Breedfeld FC, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab (D2E7) monotherapy in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis – results from a 2-year study. *Arthritis Rheum* 2001;46(Suppl):S537 (abstract).
- Weisman M, Keystone E, Paulus H, Weinblatt M, et al. A dose escalation study designed to demonstrate the safety, tolerability and efficacy of the fully human anti-TNF antibody,

- D2E7, given in combination with methotrexate (MTX) in patients with active RA. *Arthritis Rheum* 2000;43:S391 (abstract).
29. Rau R, Simianer S, Weier R, Kroot EJ, et al. Effective combination of the fully human anti-TNF antibody D2E7 and methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:217 (abstract).
 30. Rau R, Herborn G, Sander O, van de Putte LBA, et al. One year treatment with the fully human anti-TNF antibody D2E7 arrests radiographic disease progression in rheumatoid arthritis. Submitted for publication.
 31. Simianer S, Rau R, Wassenberg S, Kroot EJ, et al. One year treatment results of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in combination with methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:152 (abstract).
 32. Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:S400 (abstract).
 33. Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Six month efficacy of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:48 (abstract).
 34. Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, et al. One year efficacy results of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:S269 (abstract).
 35. Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, Adalimumab (D2E7), in DMARD-refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12-week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-77.
 36. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, et al. Efficacy and safety of adalimumab (D2E7), the first fully human anti-TNF monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis who failed previous DMARD therapy: 6-month results from a phase III study. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl 1):FRI 0027 (abstract).
 37. Rau R, Herborn G, van de Putte LBA. Adalimumab inhibits radiographic disease progression in long-standing, rapidly progressive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 1):191 (abstract THU 0271).
 38. Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J, Hua Y, et al. Anti TNF-alpha monoclonal antibody, inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl):S205 (abstract).
 39. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al. The ARMADA trial: Sustained improvement and tolerability in long-term follow-up of patients treated with adalimumab efficacy and safety of adalimumab (HUMIRATM). *Arthritis Rheum* 2003;48:S314 (abstract).
 40. Burmester GR, van de Putte LBA, Rau R, et al. Sustained efficacy of adalimumab monotherapy for more than four years in DMARD-refractory RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:3 (abstract).
 41. Revicki D, van de Putte LBA, Atkins C, et al. Treatment with adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody, improves physical function, vitality, and mental health while reducing bodily pain in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:S537 (abstract).
 42. Furst DE, Weinblatt ME, Kavanaugh A, et al. Improvement of the individual ACR components in ACR20 responders in an adalimumab (HUMIRATM) RA clinical trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:S106 (abstract).
 43. Van de Putte LBA, Rau R, Burmester GR, Hartz D, et al. Sustained 5 year efficacy of adalimumab (Humira) monotherapy in DMARD refractory rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2003;48:S14 (abstract).
 44. Schiff MH, Weisman MH, Furst DE, Kavanaugh A, et al. Sustained efficacy of adalimumab (HUMIRATM) plus methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis patients (RA). *Arthritis Rheum* 2003;48:S314 (abstract).
 45. Furst DE, Fleischmann R, Birbara C, Strand V, et al. Efficacy of adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody, administered to rheumatoid arthritis patients in combination with other antirheumatic therapy in the STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) trial. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl):FRI0045.
 46. Schiff M, van de Putte LBA, Breedveld FC, Kupper H, et al. Rates of infection in adalimumab rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 1):184 (abstract THU 0246).
 47. HUMIRA[®] Prescribing information FDA 31.12.2002.
 48. Baecklund E, et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317:180-1.
 49. Wells AF, Kupper H, Fishkoff S, Chartash E. Injection-site reactions in adalimumab rheumatoid arthritis (RA) pivotal clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 1):411 (abstract ABO 166).
 50. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Substanzen. *Z Rheumatol* 2000;59:291-2.
 51. Furst D, et al. Recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis with TNF-blocking agents. In Vorbereitung.

AMT – Bücherforum

Infektionskrankheiten

Verstehen, erkennen, behandeln.

Herausgegeben von Norbert Suttrop, Martin Mielke, Wolfgang Kiel und Burkhardt Stück. Thieme Verlag, Stuttgart 2004. XVI, 692 Seiten, 184 zum Teil farbige Abbildungen. Kart. 79,95 €.

Die Infektiologie ist ein typisches Querschnittsfach der Medizin mit zahlreichen, unterschiedlichen Facetten. Dieses Buch ist so konzipiert, dass die Infektions-

krankheiten vom Patienten und seinen Symptomen ausgehend entsprechend ihrer Manifestation behandelt werden. Relevante Erreger werden in der Folge näher beschrieben. Der Text wird durch Kapitel zu Grundlagen der Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prävention einschließlich der gesetzlichen Regelungen zum Infektionsschutz vervollständigt. Die vier Herausgeber haben aufgrund ihrer unterschiedlichen Kernkompetenzen (Infektiologie, Klinische Mikrobiologie, Epidemiologie, Pädiatrie) versucht, verschiedene Facetten der Behandlung von

Infektionskrankheiten klar herauszuarbeiten. 48 Autoren, vielen davon aus der Charité und aus dem Robert-Koch-Institut in Berlin, waren am Zustandekommen beteiligt.

Das Buch bietet zwei Zugangswege, und zwar zum einen über die Symptomatik und das Organsystem in klinischen Kapiteln sowie über die krankheitsauslösenden Erreger in den so genannten Erreger-Steckbriefen. Ergänzt wird es durch einen integrierten Atlasteil mit über 100 Blickdiagnosen.

Red.

Valsartan plus Hydrochlorothiazid

Antihypertensives Potenzial einer fixen Kombination

Rainer Düsing, Bonn

Zur Normalisierung erhöhter Blutdruckwerte ist bei der großen Mehrzahl der Hypertonie-Patienten eine Kombination mit zwei und mehr Substanzen notwendig. Für die Gruppe der Angiotensin-Rezeptorantagonisten (AT₁-Antagonisten) sind bereits eine Reihe von fixen Zweierkombinationen verfügbar, die neben dem „Sartan“ 12,5 mg Hydrochlorothiazid enthalten. Erstmals ist aktuell mit der fixen Kombination von 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid eine Zweierkombination für die Therapie der Hypertonie zugelassen, die durch das höher dosierte Thiazid eine verstärkte antihypertensive Wirkung hat. So liegt die Größenordnung der (Plazebo-korrigierten) Blutdrucksenkung mit dieser Substanz bei 21 mmHg systolisch und 11 mmHg diastolisch. Dies übertrifft die erreichbare Blutdrucksenkung mit einer Kombination aus 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid und auch anderer AT₁-Antagonisten mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Der höher dosierte Thiazid-Anteil verstärkt Diuretika-typische Nebenwirkungen wie Abfall des Serum-Kaliumspiegels. Diese sind jedoch in der Kombination mit 160 mg Valsartan deutlich geringer als unter einer Monotherapie mit 25 mg Hydrochlorothiazid.

Arzneimitteltherapie 2004;22:204–8.

Die Mehrzahl aller Patienten mit essenzieller Hypertonie benötigt zum Erreichen normotensiver Blutdruckwerte unter medikamentöser Therapie mehr als eine antihypertensive Substanz. In neueren Hypertonie-Studien lag der Anteil der Patienten, die mindestens zwei antihypertensive Substanzen erhielten, in einer Größenordnung von etwa 2/3 [1–4]. Die klinische Erfahrung lehrt, dass die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer antihypertensiven Kombinationstherapie zur Blutdrucknormalisierung mit steigenden Blutdruckwerten zunimmt. Dies ist auch an großen prospektiven Hypertonie-Behandlungsstudien abzulesen. So nahm in der „Hypertension Optimal Treatment“ (HOT)-Studie, in der verschiedene diastolische Zielwerte angestrebt wurden (80 mmHg, 85 mmHg, 90 mmHg), der Bedarf an Antihypertensiva mit der Größe der angestrebten Blutdrucksenkung zu [1].

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 57 Hochdruckstudien konn-

te zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, den diastolischen Blutdruck mit einer antihypertensiven Substanz um mehr als 9 mmHg zu senken, auf weniger als 5 % einzuschätzen ist [5]. Demzufolge ist eine Monotherapie ab diastolischen Blutdruckwerten von 10 mmHg über dem gewünschten Zielblutdruck mit hoher Wahrscheinlichkeit inadäquat.

Eine der vielversprechendsten Optionen zur Hypertonie-Behandlung stellt die Gruppe der AT₁-Antagonisten dar. Substanzen wie Valsartan senken den Blutdruck mit gleicher Effektivität wie andere etablierte Antihypertensiva [6]. Zusätzliche Charakteristika sind sowohl die gute Verträglichkeit mit entsprechend gesteigerter Compliance [7, 8] sowie eine dokumentierte Organprotektion und Prognoseverbesserung bei Patienten mit Hypertonie und Linksherzhypertrophie [4, 9–11], diabetischer Nephropathie [12–14], Herzinsuffizienz [15–17] und bei Patienten nach Myokardinfarkt [18]. Zusätzlich besitzen diese Substanzen interessante posi-

tive Zusatzeffekte zum Beispiel auf die Kognition [19, 20] und die männliche Sexualfunktion [21]. AT₁-Antagonisten sind in Deutschland derzeit als Monotherapie und in fixer Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCT) in einer Dosis von 12,5 mg verfügbar.

Für die Hypertonie-Behandlung zugelassen ist die fixe Kombination von Valsartan 160 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Wirksamkeit von 160 mg Valsartan/Hydrochlorothiazid 25 mg

In einer doppelblinden Studie mit 871 Patienten mit essenzieller Hypertonie wurde die antihypertensive Wirkung von Valsartan in Dosierungen von 80 und 160 mg und von Hydrochlorothia-

Prof. Dr. med. Rainer Düsing, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Wilhelmstr. 35–37, 53111 Bonn, E-Mail: duesing@uni-bonn.de

zid in Dosierungen von 12,5 und 25 mg jeweils als Monotherapie und mit beiden Valsartan-Dosierungen in Kombination mit jeweils 12,5 und 25 mg Hydrochlorothiazid als fixe Kombination mit Placebo verglichen [22]. Die Patienten erhielten die Studienpräparate als morgendliche Einzeldosis über jeweils 8 Wochen.

Dabei führte die Kombination von 160 mg Valsartan plus 25 mg Hydrochlorothiazid zu einer am Ende des Dosierungsintervalls („trough“) gemessenen, Placebo-korrigierten Blutdrucksenkung von systolisch 20,5 und diastolisch 11,2 mm Hg ($p < 0,001$). Die entsprechenden Werte für die Valsartan-160-mg-Monotherapie betragen 10,2 und 5,3 mm Hg. Die Zugabe von 25 mg Hydrochlorothiazid vermochte die Placebo-korrigierte Blutdrucksenkung im Vergleich zur Valsartan Monotherapie also zu verdoppeln. Auch im Vergleich zur Monotherapie mit 25 mg Hydrochlorothiazid (Placebo-korrigierte Blutdrucksenkung $-10,8/-5,2$ mm Hg) ist die antihypertensive Wirkung der Kombination in etwa verdoppelt. Von Interesse ist, dass die erreichte Blutdrucksenkung mit der Kombination Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg auch im Vergleich zu Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg diastolisch um 1,8 mm Hg und systolisch um 4,7 mm Hg ausgeprägter ausfiel. Die Ansprechrate (diastolischer Blutdruck am Ende der Behandlung < 90 mm Hg oder diastolischer Blutdruckabfall von ≥ 10 mm Hg) betrug unter der Valsartan-160-mg-Monotherapie 58 % und war mit der Kombination Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg auf 81 % gesteigert (Abb. 1) [22].

Eine zweite Studie wurde bei 2002 Patienten mit essenzieller Hypertonie durchgeführt, deren Blutdruck nach vier Wochen Therapie mit 160 mg Valsartan nicht ausreichend kontrolliert war [23]. Diese Patienten wurden für weitere 8 Wochen in drei Behandlungsgruppen randomisiert, von denen eine mit Valsartan 160 mg/Tag weiterbehandelt wurde, während die beiden weiteren Gruppen entweder Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid

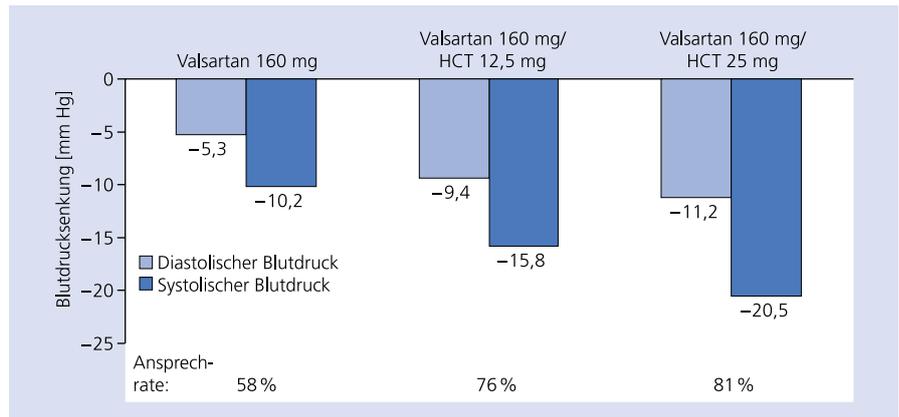


Abb. 1. Placebo-korrigierte Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie Responderaten nach 8 Wochen Therapie mit Valsartan 160 mg, Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg und Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg [nach 22].

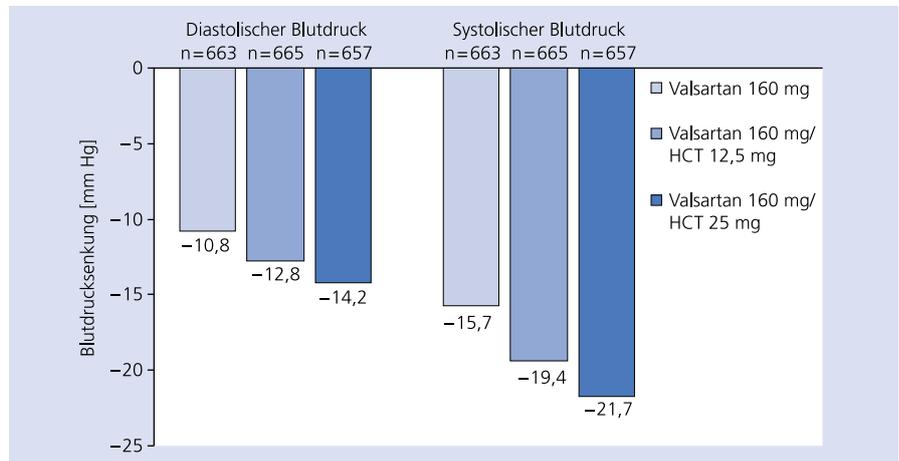


Abb. 2. Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach 12-wöchiger Behandlung, davon 4 Wochen mit Valsartan 160 mg und anschließend mit entweder Valsartan 160 mg, Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg oder Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg über 8 Wochen [nach 23].

12,5 mg oder Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg einmal täglich erhielten. Die Blutdrucksenkung über die gesamte aktive Behandlungsperiode von 12 Wochen betrug in der Valsartan-160-mg-Gruppe $-10,8$ mm Hg diastolisch und $-15,7$ mm Hg systolisch und war unter der Kombinationsbehandlung mit Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg mit $-12,8/-19,4$ mm Hg signifikant ausgeprägter ($p < 0,01$). Unter Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg waren die diastolische und systolische Blutdrucksenkung mit $-14,2/-21,7$ mm Hg sowohl im Vergleich zur Monotherapie ($p < 0,001$) als auch zur Behandlung mit der Kombination Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg ($p < 0,01$)

signifikant gesteigert (Abb. 2). Auch der Unterschied zwischen den beiden fixen Kombinationen war statistisch signifikant zugunsten von Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg ($p < 0,01$) [23]. Der Pulsdruck, also die Differenz des systolischen und diastolischen Blutdrucks, war nach 12-wöchiger Monotherapie mit Valsartan 160 mg von im Mittel 58,9 mm Hg auf 54,1 mm Hg um 4,8 mm Hg signifikant verringert ($p < 0,001$). Mit den beiden Kombinationstherapien war der Pulsdruck deutlicher gesenkt als in der Monotherapie, der Abfall betrug 6,6 mm Hg in der Gruppe mit Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg ($p < 0,05$ vs. Valsartan 160 mg Monotherapie) und 7,5 mm Hg mit Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid

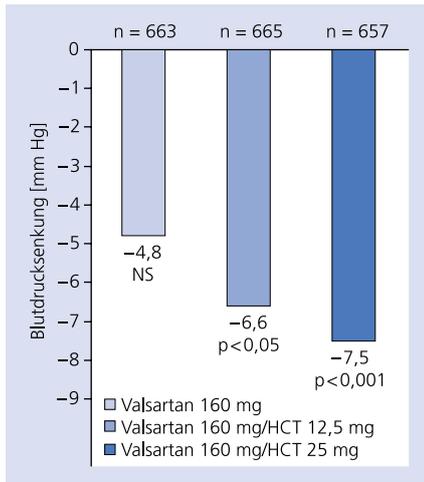


Abb. 3. Reduktion des Pulsdrucks über die 12-wöchige aktive Behandlungsdauer, davon 4 Wochen mit Valsartan 160 mg und anschließend Behandlung mit entweder Valsartan 160 mg, Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg oder Valsartan 160 mg/HCT 25 mg über 8 Wochen [nach 24].

25 mg ($p < 0,001$ vs. Valsartan 160 mg Monotherapie) (Abb. 3) [24].

Sicherheit und Verträglichkeit von Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg

In der beschriebenen Vergleichsstudie verschiedener Hydrochlorothiazid und Valsartan-Dosierungen in Mono- und Kombinationsbehandlung wurden Nebenwirkungen insgesamt in der Placebo- und den verschiedenen Verumgruppen inklusive der Gruppe mit Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg gleich häufig beschrieben [22]. Nebenwirkungen mit möglichem Bezug zur Studienmedikation waren mit Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen und Placebo gering gesteigert, verantwortlich hierfür waren jedoch insbesondere Symptome, die sich aus der potenten Blutdrucksenkung ergeben, wie Schwäche- und Schwindelgefühl. Laborparameter waren nur bei wenigen der behandelten Patienten pathologisch verändert. Ein Abfall des Serum-Kaliumspiegel von mehr als 20 % trat bei keinem Patienten unter Valsartan 160 mg und bei 11 % unter Hydrochlorothiazid 25 mg als Mo-

notherapie, bei 2 % der Patienten unter Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg und bei 4 % der Patienten unter 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg auf. Diese Daten zeigen, dass die renalen Kaliumverluste unter Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Verabreichung eines AT₁-Antagonisten deutlich abgeschwächt werden. Auch in anderen Vergleichsstudien waren die metabolischen Effekte von Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg gering und im Vergleich zur Valsartan-Monotherapie und der Kombination von Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg nicht signifikant verschieden [23]. In beiden kontrollierten Studien waren ernste Nebenwirkungen und Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen selten (~2 %) und über die Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt [22, 23].

Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für die hohe kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und renale Morbidität und Letalität. Therapeutische Blutdrucksenkung ist in der Lage, die schwerwiegenden Konsequenzen der Hochdruckkrankheit aufzuhalten oder zu verhindern und die Prognose hypertensiver Patienten insgesamt zu verbessern. Die Diagnose einer Hypertonie ist in der Regel einfach und zu ihrer Behandlung steht eine Vielzahl effektiver blutdrucksenkender Medikamente zur Verfügung. Trotz dieser für die Bekämpfung der Hypertonie günstigen Ausgangsbedingungen ist der Anteil von Hypertonie-Patienten mit normalisierten Blutdruckwerten in Deutschland (~10 %) und vielen anderen Ländern der Welt (bis maximal ~30 %) sehr niedrig [25, 26]. Interessanterweise ist der Blutdruck auch dann bei vielen Patienten unzureichend eingestellt, wenn deren Hypertonie bekannt ist und eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde [25, 26]. Die Gründe für diese Konstellation sind vielfältig. Eine Ursache ist in der Tatsache zu suchen, dass insbesondere die systolische Blutdrucknormalisierung, wenn überhaupt, oft nur durch den kombinierten Einsatz potenter Anti-

hypertensiva erreicht werden kann [27, 28]. Die Grenzen einer Hochdrucktherapie mit nur einer antihypertensiven Substanz werden zunehmend offenbar [5]. Sie sind ein gewichtiger Grund dafür, dass verschiedene Fachgesellschaften, das US-amerikanische „Joint National Committee“ [29], die „European Society of Hypertension“ [30] und die Deutsche Hochdruckliga [31] mit leicht unterschiedlichen Vorstellungen im Detail sogar zur Initialbehandlung der Hypertonie unter bestimmten Bedingungen eine Zweierkombination befürworten. Für die Hypertonie-Behandlung liegen eine Vielzahl von fixen Zweierkombinationen mit unterschiedlichen Einzelsubstanzen und Dosierungen vor. In Deutschland sind die AT₁-Antagonisten Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Telmisartan und Eprosartan als fixe Kombinationen mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid verfügbar. Für alle diese Kombinationen gilt, dass die antihypertensive Wirkung des AT₁-Antagonisten durch die Zugabe des niedrig-dosierten Hydrochlorothiazid gesteigert wird. Die Größenordnung des blutdrucksenkenden Effekts solcher Kombinationstherapeutika liegt (Placebo-korrigiert) bei etwa 14 bis 15 mmHg systolisch und etwa 9 bis 10 mmHg diastolisch [32, 33]. Die fixe Kombination eines AT₁-Antagonisten (Valsartan) mit Hydrochlorothiazid in einer Dosis von 25 mg zeichnet sich durch eine potente blutdrucksenkende Wirkung aus. So ist nach 8 Wochen Therapie eine Senkung (Placebo-korrigiert) des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 20,5 mmHg und 11,2 mmHg dokumentiert. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass nach 8 Wochen Behandlung der Maximal-effekt der Blutdrucksenkung nicht erreicht ist und in einer Langzeittherapie von einer noch ausgeprägteren Blutdrucksenkung ausgegangen werden muss. Die (nicht Placebo-korrigierte) Blutdrucksenkung nach 4 Wochen Valsartan 160 mg Monotherapie und nachfolgend Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg über 8 Wochen betrug -14,2 mmHg diastolisch und -21,7 mmHg systolisch. Die Größenordnung der Blutdrucksenkung wird klar, wenn

man die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Wirksamkeit blutdrucksenkender Substanzen in Monotherapie und in Kombination zugrunde legt [34]. Diese konnte auf der Basis von 119 Placebo-kontrollierten Studien unter einer Langzeit-Kombinationstherapie mit unterschiedlichen Kombinationen von zwei antihypertensiv wirksamen Substanzen eine mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks von 15,1 mmHg und des diastolischen Blutdrucks von 8,7 mmHg nachweisen. Interessant ist auch, dass auf der Basis dieser Metaanalyse eine niedrig dosierte Dreierkombination den systolischen Blutdruck im Mittel um 19,9 mmHg und den diastolischen Blutdruck um 10,7 mmHg zu senken vermag [34]. Vor diesem Hintergrund ist die antihypertensive Wirkung von Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg deutlich stärker als die üblicher antihypertensiver Zweierkombinationen und entspricht in etwa der Größenordnung, wie sie mit einer niedrig dosierten Dreierkombination erreicht wird. Die Verfügbarkeit einer in Bezug auf die Blutdrucksenkung hochpotenten Zweierkombination eines AT₁-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid hat für die Praxis eine Reihe von Vorteilen. So wird das Therapieziel mit dieser neuen Kombination häufiger erreicht werden und damit die Notwendigkeit einer Therapieeskalation mit einer dritten Substanz – entsprechend einer zweiten Tablette pro Tag – reduziert. Dies dürfte sich positiv auf die Compliance auswirken, es reduziert Kosten, unter anderem auch für die Patienten durch reduzierte Eigenbeteiligung. Von Interesse ist, dass die Kombination von 160 mg Valsartan kombiniert mit 25 mg Hydrochlorothiazid auch in der „Valsartan Long-Term Use Evaluation“ (VALUE) Studie eingesetzt wird. Eine Zwischenauswertung dieser Studie zeigt eine im Vergleich zu vielen anderen Studien überlegene Blutdruckkontrolle auf [35]. In der VALUE-Studie wird untersucht, ob eine antihypertensive Therapie basierend auf dem AT₁-Antagonisten Valsartan einer Behandlung aufbauend auf dem Dihydropyridin-Calciumantagonisten Amlodipin bei vergleichbarer Blut-

drucksenkung Vorteile bietet. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Sommer 2004 verfügbar sein.

Vor dem Hintergrund der schlechten Erfolgssituation der derzeitigen Hochdruckbehandlung, insbesondere bezüglich des systolischen Blutdrucks, und der heute bereits für Risikogruppen aggressiver formulierten Therapieziele bei der Hochdrucktherapie stellt ein Kombinationspräparat wie die aktuell zugelassene Kombination von 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid mit einer gesteigerten antihypertensiven Wirkung eine Bereicherung des Therapieangebots dar.

Literatur

- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, et al. Effect of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the hypertension optimal treatment (randomized) trial. Hot Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–62.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, et al. and the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393–404.
- Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension* 2001;37:12–8.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, et al. and the Life Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
- Elliot WJ. Average number of drugs and mean change in blood pressure in clinical trials: implications for antihypertensive monotherapy. *Am J Hypertens* 2002;15:29A.
- Wellington K, Faulds DM. Valsartan/Hydrochlorothiazide. A review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs* 2002;62:1983–2005.
- Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Therapeutics* 1998;20:1–11.
- Wogen J, Keilick CA, Livornese RC, Yokoyama K, et al. Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in usual-care setting. *J Manag Care Pharm* 2003;9:454–6.
- Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037–42.

- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, et al. and the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, et al. and the LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491–8.
- Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
- Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. and the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
- Viberti G, Wheeldon NM, MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002;106:672–8.
- Cohn J, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, et al. and the Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effect of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–21.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. and the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, et al. Valsartan in acute myocardial infarction investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
- Tedesco MA, Ratti G, Menella S, Manzo G, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12:1130–4.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863–8.
- Düsing R. Effect of the angiotensin II receptor antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure* 2003;12(suppl 2):29–34.

22. Benz JR, Black HR, Graff H. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a multiple dose, double-blind, placebo-controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens* 1998;12:861–6.
23. Mallion J-M, Carretta R, Trenkwalder P, Martinez J-F, et al. on behalf of the Co-Diovan Study Group. Valsartan/hydrochlorothiazide is effective in hypertensive patients inadequately controlled by valsartan monotherapy. *Blood Pressure* 2003;12(suppl 1): 36–43.
24. Carretta R, Trenkwalder P, Martinez F, Tykarski A, et al. Pulse pressure responses in patients treated with valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy. *J Int Med Res* 2003;31:370–7.
25. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, et al. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA project, Augsburg, 1984–1995. *J Hum Hypertens* 2001;15:1–3.
26. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003;290:199–206.
27. Swales JD. Current status of hypertensive disease treatment: results from the evaluation and interventions for systolic blood pressure elevations: Regional and global (EISBERG) project. *J Hypertens* 1999;17(suppl):S15–S19.
28. Hense HW, Maziak W, Heidrich J. Why is blood pressure control unsatisfactory – or is it? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1547–50.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
30. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21: 1011–53.
31. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2003. <http://www.awmf-online.de>
32. Melian EB, Jarvis B. Candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide combination: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2002;62:787–816.
33. Kochar M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, et al. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12: 797–805.
34. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326: 1427–34.
35. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, et al. for the VALUE Trial. Value trial: long-term blood pressure trends in 13.449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16:544–8.

AMT – Bücherforum

Rheumatologie

Taschenatlas spezial. Von Jürgen Wollenhaupt. Thieme, Stuttgart 2003. XI, 143 Seiten, 63 meist farbige Abbildungen. Kart. € 24,95.

Obwohl ein medizinischer Fachbegriff, weiß mit „Rheuma“ auch jeder Laie etwas anzufangen, zählen rheumatische Erkrankungen doch zu den häufigsten Erkrankungen der Bevölkerung. Geht es aber darum, was genau „Rheuma“ eigentlich ist, müssen nicht nur Laien, sondern auch viele Ärzte ein wenig unsicher mit den Schultern zucken, denn sicher ist bei Rheuma wohl nur eins: Es handelt sich um viele verschiedene Erkrankungen unterschiedlichster Pathogenese. Der Taschenatlas gibt Einblick in dieses komplexe Krankheitsbild, hinter dem sich

entzündliche, degenerative und weichteilrheumatische Erkrankungen verbergen. Das Konzept des Taschenatlas ist hierfür ideal. Auf den rechten Buchseiten finden sich Tabellen, Grafiken und Bilder, die im Text auf der linken Buchseite dargestellte Sachverhalte veranschaulichen. Im ersten Teil des Buchs wird Hintergrundwissen vermittelt. Vorgestellt werden die einzelnen Krankheitsbilder des rheumatischen Formenkreises, ihre Immunologie, die Diagnostik und Therapie. Das Kapitel Diagnostik wird ausführlich und praxisbezogen behandelt. Hierbei werden die Anamnese, die klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen und bildgebende Diagnostik besprochen. Es folgen Checklisten über Leitsymptome und die Besprechung der physikalischen, medikamentösen und operativen Therapieformen.

Im zweiten Teil werden Klinik, Diagnose, Verlauf und Therapie der einzelnen rheumatischen Erkrankungen vorgestellt. Erläutert werden unter anderem entzündliche Gelenkerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden, reaktive Arthritiden wie Poststreptokokken-Arthritis und entzündliche Systemerkrankungen wie Lupus erythematoses und Weichteilrheumatismus. Für alle Nicht-Rheumatologen, die Rheumapatienten betreuen wie Allgemeinmediziner oder Orthopäden, aber auch für Studenten bietet das Buch wichtiges Hintergrundwissen in übersichtlicher und anschaulicher Form und bietet zahlreiche Informationen und wertvolle Tipps für die Behandlung von Rheumapatienten in der Praxis.

Christina Breitbach, Wankheim

Cefepim

Stellenwert in der Pädiatrie

Horst Scholz, Berlin-Buch

Die Antibiotika-Auswahl in der Pädiatrie ist eingeschränkt, da eine Reihe von Substanzen für Kinder nicht zugelassen ist. Vor allem bei (schweren) Infektionskrankheiten, bei denen neben grampositiven und gramnegativen Erregern vermehrt mit multiresistenten Erregern wie *Enterobacter* spp. oder *Pseudomonas aeruginosa* gerechnet werden muss, reduziert sich die Zahl der wirksamen Antibiotika. Beta-Lactam-Antibiotika gehören zu den bei Kindern am häufigsten eingesetzten Antibiotika. Hierbei kommt der Gruppe der Cephalosporine eine besondere Bedeutung zu.

Aktuelle Studiendaten in Deutschland, Österreich und der Schweiz zeigen einen Anstieg der Resistenzraten einiger Bakterien gegenüber Antibiotika. Bei grampositiven Bakterien ist eine deutliche Zunahme der Makrolid-resistenten Pneumokokken und bei Enterobacteriaceae ein Anstieg der Stämme mit Bildung von Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum festzustellen. Außerdem ist ein Anstieg der Resistenzraten von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ceftazidim und Piperacillin um 8 bis 9 % auffällig, die bei Isolaten von Patienten auf Intensivstationen gegenüber Ceftazidim bereits 15 % bzw. gegenüber Piperacillin 16 % beträgt. Daher ist die Verfügbarkeit eines Antibiotikums wie Cefepim – mit erweitertem Spektrum, höherer Beta-Lactamase-Stabilität und geringeren Resistenzraten im Vergleich zu den

bisher in der Pädiatrie verfügbaren Cephalosporinen – von besonderer Bedeutung. Cefepim verfügt sowohl über eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger (Staphylokokken, Pneumokokken einschließlich Penicillin- und Makrolid-resistenter Stämme und andere Streptokokken) als auch gegen gramnegative Bakterien (einschließlich *Enterobacter* spp. und *Pseudomonas aeruginosa*) und erfasst einen Teil der Erreger, die gegen Cephalosporine der Gruppe 3 resistent sind. Cefepim ist das erste Cephalosporin der Gruppe 4, das in den USA und in zahlreichen europäischen Ländern einschließlich Deutschland für die Therapie von Infektionen bei Kindern ab einem Alter von einem Monat beziehungsweise zwei Monaten zugelassen ist. Zu den Indikationen gehören Sepsis, schwere Pneumonien, komplizierte Harnwegsinfektion und Pyelonephritis, bakterielle Meningitis und die empirische Initialtherapie bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Cefepim bei Kindern mit schweren Infektionen wurden in zahlreichen prospektiven, randomisierten, klinischen Vergleichsstudien belegt.

Arzneimitteltherapie 2004;22:209-16.

Die Antibiotika-Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten ist – im Gegensatz zu den therapeutischen Maßnahmen bei vielen anderen Krankheiten – eine kausale Therapie. Recht-

zeitig eingesetzte, potente Antibiotika haben eine hohe Wirksamkeit und führen zu einem raschen Therapieerfolg. Die Gesamtkosten können dadurch gesenkt werden, auch wenn anfallende Tagestherapiekosten des empfohlenen adäquaten Antibiotikums manchmal höher sind als bei Alternativsubstanzen. Eine inadäquate Antibiotika-Therapie, insbesondere eine falsche Antibiotika-Auswahl und eine zu niedrige Dosierung, verlängern häufig Krankheits- und Therapiedauer und bedingen Folgekosten aufgrund zusätzlicher diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Im ungünstigen Fall können durch eine inadäquate Antibiotika-Therapie Patienten sterben oder Dauerschäden entstehen, die auf Grund der hohen Lebenserwartung bei Kindern mit hohem finanziellen Aufwand verbunden sind. Daher sollten für die kalkulierte Initialtherapie, sowohl unter medizinischen als auch unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten, Antibiotika gewählt werden, die eine hohe Wirksamkeit garantieren und Therapieversagerrate und Therapiedauer minimieren.

Besonders bei schweren bakteriellen Krankheiten wie Sepsis, nosokomialer Pneumonie, Meningitis, Endokarditis, Infektionen immundefizienter Patienten und Infektionen mit multiresistenten Erregern müssen für die empirische Initialtherapie Antibiotika gewählt werden, die möglichst alle in Frage kommenden Bakterien erfassen und die lokale Resistenzsituation berücksichtigen. Auch bestimmte Resistenzveränderungen, die zum Beispiel in den überregionalen Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

Doz. Dr. med. Horst Scholz, Straße 6, Nr. 23,
13125 Berlin

für Chemotherapie e. V. (PEG) in regelmäßigen Abständen in ausgewählten Labors in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit einheitlichen, standardisierten Methoden untersucht werden, sollten bei der Antibiotika-Auswahl beachtet werden [23].

In der Pädiatrie werden am häufigsten Beta-Lactam-Antibiotika (Cephalosporine, Penicilline, Carbapeneme) eingesetzt. Als Kombinationspartner werden Aminoglykoside und restriktiv Glykopeptide empfohlen [39]. Insbesondere bei schweren (nosokomialen) Infektionen haben Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim) eine wichtige Bedeutung erlangt. Als weiteres Breitspektrum-Cephalosporin steht jetzt auch in Deutschland das Pseudomonas-wirksame Cefepim zur Verfügung. Es ist bei bakteriell bedingten Krankheiten im Säuglings- und Kindesalter umfassend geprüft.

Cefepim ist in den USA und in zahlreichen europäischen Ländern für die Therapie von Infektionen bei Kindern ab einem Alter von einem Monat beziehungsweise zwei Monaten zugelassen. Hauptindikationen sind Sepsis, schwere Pneumonien, komplizierte Harnwegsinfektion und Pyelonephritis, bakterielle Meningitis und die empirische Initialtherapie bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie. Im Folgenden wird der Stellenwert von Cefepim für die Therapie pädiatrischer Infektionen anhand der vorliegenden mikrobiologischen und klinischen Studiendaten bewertet.

Antibakterielle Aktivität

Cefepim (**Abb. 1**) unterscheidet sich strukturell von den Cephalosporinen der Gruppe 3 in zweierlei Hinsicht. Zum einen enthält es eine Alkoxyimino-Gruppe in Position C7, wodurch die Aktivität gegenüber Staphylokokken wesentlich verbessert wird. Zum anderen kann Cefepim als Zwitter-Ion schneller als die Cephalosporine der Gruppe 3 die äußere Membran der Bakterien penetrieren und erreicht dadurch höhere Konzentrationen im periplasmatischen Raum gramnegativer Bakterien. Wie andere

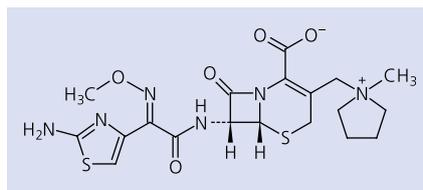


Abb. 1. Cefepim (Maxipime®)

Cephalosporine bindet es an Penicillin-bindende Proteine und hemmt so die Zellwandsynthese der Bakterien.

Cefepim zeigt in vitro eine gute Aktivität gegenüber den häufigsten bakteriellen Erregern schwerer pädiatrischer Infektionen. Die In-vitro-Aktivität ist besser als die der Cephalosporine der Gruppe 3 und vergleichbar mit der der Carbapeneme (**Abb. 2**). Im grampositiven Bereich werden unter anderem Streptokokken einschließlich Pneumokokken und Streptokokken der Viridans-Gruppe sowie Staphylokokken erfasst. Im gramnegativen Bereich ist Cefepim insbesondere gegen Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa* wirksam [18, 19, 22, 30, 44].

Cefepim ist hoch aktiv gegen Penicillin-sensible und Penicillin-intermediär-resistente Pneumokokken und besitzt eine gute Aktivität gegen Penicillin-resistente Pneumokokken. Penicillin-resistente Pneumokokken sind derzeit in Deutschland mit < 1 % noch selten, die Prävalenz intermediär-resistenter Stämme liegt jedoch bereits bei 5 bis 15 %. Bei Patienten, die aus endemischen Ländern (Frankreich, Spanien, Ungarn, ehemaliges Jugoslawien, USA) einreisen, muss dagegen mit einer wesentlich höheren Penicillin-Resistenzrate gerechnet werden. Gegenüber Makrolid-resistenten Pneumokokken, deren Anteil in Deutschland gegenwärtig bei 15 bis 25 %, regional sogar um 30 % liegt [31], ist Cefepim gut wirksam.

Methicillin-sensible Staphylokokken werden von Cefepim ebenso gut erfasst wie von Imipenem. Die Wirksamkeit der Cephalosporine der Gruppe 3 ist unterschiedlich, die Aktivität von Ceftazidim gegen Staphylokokken ist unzureichend [43]. In mikrobiologischen Surveillance-Studien waren 96,5 bis 100 % der 6270 Staphylokokken-Isolate sensibel gegenüber Cefepim. Im

Vergleich dazu betrug die Sensibilitätsrate von Ceftazidim 3,7 bis 62,3 %, bei Imipenem waren es ebenfalls hohe 97,3 bis 100 % [9]. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken ist Cefepim wie alle Beta-Lactam-Antibiotika unwirksam. Die Unterschiede zwischen Cefepim und Ceftazidim sind der **Tabelle 1** zu entnehmen.

Die Aktivität von Cefepim gegenüber Enterobacteriaceae ist höher als die der Cephalosporine der Gruppe 3. Cefepim ist in vitro wirksam gegen Enterobacter spp., und auch die klinische Wirksamkeit von Cefepim bei Infektionen durch Enterobacter spp., die resistent gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 einschließlich Ceftazidim sind, ist nachgewiesen. So wird unter anderem in einer Studie über 16 Patienten mit 17 Infektionen durch Enterobacter berichtet, die gegenüber Ceftazidim eine reduzierte Empfindlichkeit aufwiesen oder resistent waren, wobei alle Patienten mit Cefepim geheilt werden konnten [37].

Cefepim verfügt über eine hohe Beta-Lactamase-Stabilität. Es ist stabil gegen Plasmid-vermittelte Beta-Lactamasen und chromosomale Cephalosporinasen, im Unterschied zu Cephalosporinen der Gruppe 3 induziert es keine AmpC-Beta-Lactamasen-Hyperproduktion und besitzt eine erhöhte Stabilität gegen chromosomale AmpC-Beta-Lactamasen, die von Enterobacter spp. und *P. aeruginosa* gebildet werden,

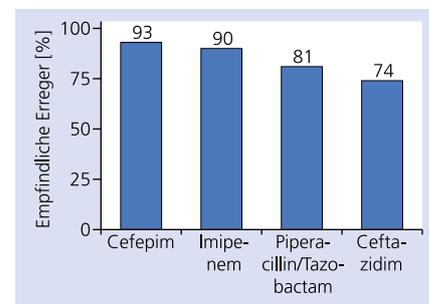


Abb. 2. Empfindlichkeit von Bakterien, isoliert von Patienten der Intensivstation und von Patienten mit hämatologischen Krankheiten, gegenüber ausgewählten Antibiotika [42] (Enterobacteriaceae n = 63, Nonfermenter [z. B. *P. aeruginosa*] n = 20, *Staphylococcus aureus* n = 10, *Streptococcus* spp. n = 10, Testmethode: E-Test)

Tab. 1. Vorteile von Cefepim im Vergleich zu Ceftazidim

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gute Wirksamkeit gegen Staphylokokken [9, 43, 44] |
| Gute Wirksamkeit gegen Pneumokokken [5, 9, 43, 44] |
| Gute Wirksamkeit gegen Streptococcus viridans [17, 43] |
| Gute Wirksamkeit gegen Enterobacter spp. [7, 13, 20, 36, 37] |
| Erfasst auch Enterobacteriaceae, die gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 resistent sind [22, 36, 37] |
| Höhere Beta-Lactamase-Stabilität bei ESBL- und AmpC-bildenden Enterobacteriaceae [9, 13, 22] |
| Niedrigere Resistenzraten bei Pseudomonas aeruginosa [7, 9, 15, 24] |

und Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL) [9, 22].

Die klinische Wirksamkeit von Cefepim gegen ESBL- und AmpC-Beta-Lactamase-bildende Enterobacteriaceae, die gegen Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim resistent waren, wurde durch eine klinische Studie bei Erwachsenen bestätigt. 13 von 16 Patienten wurden klinisch geheilt, bei 15 Patienten konnten die resistenten Bakterien, meist Klebsiellen und Enterobacter, eradiziert werden [20]. In einer weiteren Untersuchung bei Intensivpatienten mit schwerer Pneumonie oder Sepsis (n = 44), die durch ESBL-bildende Enterobacter-aerogenes-Stämme verursacht waren, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Cefepim und den mit einem Carbapenem behandelten Patienten [13].

Gegen Pseudomonas aeruginosa ist Cefepim in vitro mindestens ebenso wirksam wie Ceftazidim. Nach neueren Un-

tersuchungen kann regional der Anteil an Cefepim-resistenten Stämmen aber deutlich niedriger sein als bei Ceftazidim [15, 19]. Das gilt auch für Deutschland (Abb. 3) [24].

Der Selektionsdruck scheint unter der Therapie mit Cefepim geringer zu sein als unter der Behandlung mit anderen Cephalosporinen der Gruppe 3. Das könnte wegen des weltweit zu beobachtenden Anstiegs der Resistenzraten von Bakterien gegenüber Antibiotika, der auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz nachweisbar ist [24, 31], bedeutungsvoll werden. Studien haben gezeigt, dass das Potenzial für die Selektion Cefepim-resistenter Enterobacter- oder P.-aeruginosa-Stämme im Vergleich mit Cefotaxim oder Ceftazidim sowohl in vitro wie auch in vivo bisher gering ist [22, 37].

Im Rahmen einer Surveillance-Studie konnte gezeigt werden, dass sich durch den bevorzugten Einsatz von Cefepim zur Behandlung nosokomialer oder schwerer ambulant erworbener Infektionen auf einer pädiatrischen Intensivstation der Anteil an resistenten gramnegativen Erregern signifikant reduzieren lässt. Nach einem sechsmoatigen, unkontrollierten Antibiotika-Einsatz wurde Cefepim als bevorzugtes Antibiotikum zur Initialtherapie über zwei Jahre eingesetzt. Als Zielparame-ter der Studie wurde die rektale Kolonisation mit gramnegativen Erregern, die gegen mindesten eines der vier Antibiotika (Cefepim, Ceftazidim, Gentamicin, Piperacillin/Tazobactam) resistent waren, mit Abstrichen ermittelt. Innerhalb der letzten sechs Monate der Stu-

diendauer nahm der Anteil resistenter Bakterien und der Anteil der Patienten mit mindestens einem resistenten Erreger signifikant ab (27,6/100 Patienten auf 12,9/100 Patienten bzw. 11,6 % auf 7,4 %; p < 0,01). Die Autoren folgern, dass der bevorzugte Einsatz von Cefepim ein Schlüsselfaktor für den Rückgang der Resistenzrate auf Intensivstationen sein könnte [41].

Auch andere Autoren berichten über ähnliche Ergebnisse, wenn in der Initialtherapie Cephalosporine der Gruppe 3 durch Cefepim ersetzt werden [28, 29, 40].

Pharmakokinetik bei Frühgeborenen, Säuglingen und älteren Kindern

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefepim wurden in verschiedenen Studien bei Frühgeborenen [16], Säuglingen und älteren Kindern untersucht [6].

In drei Studien bei insgesamt 88 Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei Monaten bis zu 16 Jahren wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Einfach- und Mehrfachdosierung von Cefepim (50 mg/kg/Dosis) ermittelt. In allen Studien zeigte Cefepim eine lineare Pharmakokinetik vergleichbar der bei Erwachsenen. Die Halbwertszeit nierengesunder Kinder betrug nach intravenöser Gabe durchschnittlich 1,7 Stunden und nach intramuskulärer Applikation 1,9 Stunden. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Injektion wurde mit 82 % ermittelt. Die Ausscheidung erfolgte überwiegend unverändert renal. Die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) und AUC-Werte entsprachen annähernd denen, die bei Erwachsenen nach Gabe von 2 g Cefepim i. v. erzielt wurden und waren in der angegebenen Dosierung fast 3fach höher als bei Erwachsenen nach Gabe von 1 g i. v. Daraus wird gefolgert, dass die Dosierung je nach Erreger und Schwere der Infektion 2 bis 3 x 50 mg/kg/Tag i. v. betragen sollte [6].

Die Penetration in den Liquor war bei Kindern mit bakterieller Meningitis gut. Die Konzentration von Cefepim

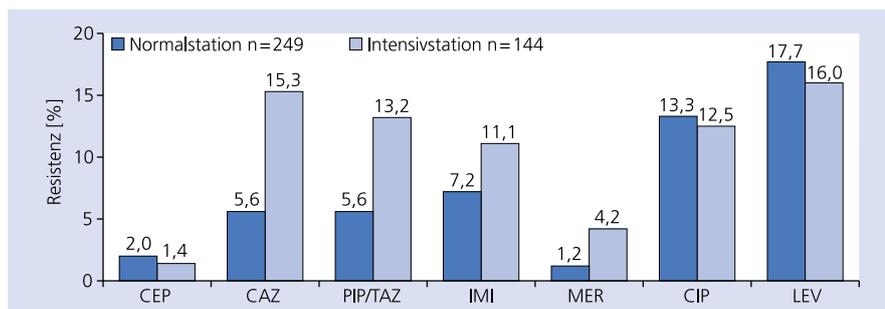


Abb. 3. Resistenzsituation von P. aeruginosa in Deutschland: Ergebnisse der aktuellen Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie [24] (CEP = Cefepim, CAZ = Ceftazidim, PIP/TAZ = Piperacillin/Tazobactam, IMI = Imipenem, MER = Meropenem, CIP = Ciprofloxacin, LEV = Levofloxacin)

im Liquor betrug 30 min nach Gabe von 50 mg Cefepim/kg Körpergewicht $5,7 \pm 7,3 \mu\text{g/ml}$ und nach 8 Stunden $3,3 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ und überschritt somit die MHK-Werte der isolierten Bakterien – alle Pneumokokken waren Penicillin-sensibel – um ein Mehrfaches [35]. Weiterhin wurden pharmakokinetische Parameter nach Gabe von $2 \times 50 \text{ mg Cefepim/kg}$ bei zehn Frühgeborenen (Gestationsalter: $28,7 \pm 3,5$ Wochen; Geburtsgewicht: $1,03 \pm 0,42 \text{ kg}$) durchschnittlich $19,1 \pm 10,7$ Tage nach der Geburt bestimmt. Die durchschnittlichen Werte waren für die Halbwertszeit $8,5 \pm 5,8$ Stunden, das Verteilungsvolumen $0,7 \pm 0,5 \text{ l/kg}$, die maximalen und minimalen Serumkonzentrationen $C_{\text{max}} 141,8 \pm 59,9 \mu\text{g/ml}$ und $C_{\text{min}} 41,0 \pm 27,8 \mu\text{g/ml}$. Eine Korrelation der Serumkonzentrationen mit den MHK-Werten der bei diesen Frühgeborenen und von anderen pädiatrischen Patienten isolierten Pseudomonas-Isolaten ($n = 37$) ergab eine Empfindlichkeit gegenüber Cefepim von 100 % (MHK $\geq 8 \mu\text{g/ml}$), wobei 80 % der Isolate eine MHK von $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ hatten [16].

Klinische Studien bei Kindern

Schwere Infektionen der unteren Atemwege

Infektionen der unteren Atemwege gehören zu den häufigsten schweren Erkrankungen im Kindesalter und sind für etwa die Hälfte aller Krankenhausaufnahmen bei Kindern, die jünger als zwei Jahre sind, verantwortlich [26]. Die häufigsten bakteriellen Erreger bei ambulant erworbenen Infektionen der unteren Atemwege sind Pneumokokken, deren unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen und Makroliden beachtet werden muss, gefolgt von Mykoplasmen und Chlamydien [12]. Bei Patienten mit Risikofaktoren, zum Beispiel strukturellen Lungenerkrankungen oder Vorbehandlung mit Antibiotika, sind darüber hinaus ursächlich auch Staphylokokken, Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa zu berücksichtigen.

In den aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen für Erwachsene werden für die empirische Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie bei Patienten mit Pseudomonas-Risikofaktoren nur noch wenige Antibiotika genannt. Es sind dies Cefepim, die Carbapeneme Imipenem und Meropenem und Piperacillin \pm Beta-Lactamase-Inhibitor [3, 5]. Zur Erfassung atypischer Erreger kann mit einem Makrolidantibiotikum kombiniert werden. Parenteral applizierte Cephalosporine, die nicht bei Pneumokokken-Pneumonien eingesetzt werden sollen, sind unter anderem Cefazolin, Cefprozim und Ceftazidim [5].

Im Gegensatz zu ambulant erworbenen Infektionen der unteren Atemwege werden bei Kindern (und Erwachsenen) mit nosokomialer Pneumonie Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und Enterobacter spp. häufig nachgewiesen [32, 33]. Diese Erreger sind in vitro gegenüber Cefepim empfindlich. In klinischen Studien bei Erwachsenen mit Pneumonie konnten mit Cefepim hohe Erregereliminationsraten erzielt werden [2, 14, 25].

Die Wirksamkeit von Cefepim bei hospitalisierten Kindern mit mittelschwerer bis schwerer, häufig ambulant erworbener Pneumonie wurde in drei Vergleichsstudien und einer nicht randomisierten Studie bei 259 Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei Monaten bis 18 Jahren geprüft [8]. Das mittlere Alter lag bei den vier Studien zwischen zwölf und 48 Monaten. Die Dosierung von Cefepim betrug 100 bis 150 mg/kg/Tag und wurde in zwei bis drei Gaben verabreicht. Die Kinder der Kontrollgruppe erhielten Ceftazidim, Cefotaxim oder Cefuroxim. Die klinischen und bakteriologischen Erfolgsraten mit Cefepim lagen in diesen Untersuchungen bei über 90 %, die Verträglichkeit von Cefepim war gut. Bei Therapieversagen lag meist eine Virus- oder Mykoplasmeninfektion vor. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefepim entsprachen denjenigen der drei anderen Cephalosporine. Penicillin-resistente Pneumokokken waren in den Studien nicht isoliert worden.

Infektionen bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie

Wegen der ungünstigen Prognose bakterieller Infektionen bei immunkompromittierten Kindern ist eine unverzügliche Gabe eines geeigneten Breitspektrum-Antibiotikums von essenzieller Bedeutung. Da eine Erregeridentifizierung nur bei 20 bis 30 % der Patienten gelingt [27], muss initial empirisch behandelt werden. Unter den grampositiven Bakterien dominieren Staphylokokken und Streptokokken einschließlich S. pneumoniae und S. viridans, bei den gramnegativen Bakterien sind dies Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli und Klebsiella spp. [12, 17, 39].

Da die Kombination mit einem Aminoglykosid wegen der erhöhten Nephrotoxizität und der Einsatz von Vancomycin wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung möglichst restriktiv gehandhabt werden sollten, ist, wenn möglich, einer geeigneten Monotherapie der Vorzug zu geben. Diese muss allerdings sowohl die wichtigsten grampositiven als auch gramnegativen Bakterien erfassen.

Cefepim wird aufgrund seines breiten antibakteriellen Spektrums im grampositiven und gramnegativen Bereich sowie der erhöhten Beta-Lactamase-Stabilität im Vergleich zu Cephalosporinen der Gruppe 3 in der Literatur zur Mono- und Kombinationstherapie empfohlen [11, 17, 39].

Die Infectious Diseases Society of America weist in ihren aktuellen Empfehlungen daraufhin, dass Ceftazidim, Cefepim oder ein Carbapenem (Imipenem, Meropenem) als Monotherapie eingesetzt werden können. Bei der Antibiotika-Auswahl sollte allerdings beachtet werden, dass ESBLs und Typ-I-Beta-Lactamasen die Monotherapie mit Ceftazidim einschränken [17].

Als Kombinationstherapie wurde in der Vergangenheit Ceftazidim plus Vancomycin umfangreich und erfolgreich eingesetzt. Auf Grund der Resistenzentwicklung ist heute jedoch die Kombination von Cefepim oder einem Carbapenem (Imipenem oder Meropenem) mit Vancomycin zu bevorzugen [17].

Tab. 2. Klinische Studien mit Cefepim bei neutropenischen Kindern mit malignen Krankheiten und Fieber

| Autor/Studien-Design | Grundkrankheit | Patienten [n] (Fieberepisoden*) | Alter | Behandlung |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Mustafa 2001 [27]: prospektiv, randomisiert, multizentrisch | Leukämie (61 %), solide Tumoren | 104 | 2 Monate bis 18 Jahre | Cefepim vs. Ceftazidim |
| Agaoglu 2001 [1]: prospektiv, randomisiert, monozentrisch | Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, solide Tumoren | 73 (87*) | 2 Monate bis 18 Jahre | Cefepim + Netilmicin vs. Ceftazidim + Amikacin vs. Meropenem als Monotherapie |
| Chuang 2002 [10]: prospektiv, randomisiert, monozentrisch | Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, solide Tumoren | 95 (120*) | 2 Monate bis 15 Jahre | Cefepim vs. Ceftazidim |
| Kebudi 2001 [21]: prospektiv, randomisiert, monozentrisch | Solide Tumoren | 33 (63*) | 1 Monat bis 14 Jahre | Cefepim vs. Ceftazidim |

Die Wirksamkeit von Cefepim bei neutropenischen Kindern mit malignen Krankheiten wurde in mehreren, prospektiven, randomisierten, klinischen Studien untersucht (Tab. 2). Bei 104 neutropenischen Kindern (Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$) mit Fieber, wovon 68 Patientenprotokolle für die Wirksamkeit auswertbar waren, wurde Cefepim im Vergleich mit Ceftazidim als Monotherapeutikum, jeweils in einer Dosierung von $3 \times 50 \text{ mg/kg/Tag}$, klinisch geprüft [27]. Die Erfolgsrate war in der Cefepim-Gruppe ebenso groß wie in der Ceftazidim-Gruppe. Bei den mit Cefepim behandelten Patienten traten aber weniger neue Infektionen auf als bei den mit Ceftazidim behandelten und der Einsatz zusätzlicher systemischer Antibiotika war seltener als in der Ceftazidim-Gruppe (Abb. 4). Die Verträglichkeit der Antibiotika war in beiden Behandlungsgruppen gut.

In einer weiteren Studie wurden 73 febrile, neutropenische Kinder mit Cefepim plus Netilmicin gegen Ceftazidim plus Amikacin bzw. Meropenem behandelt. Es gab keine signifikanten Unter-

schiede in der klinischen Erfolgsrate (78,5 %; 79,3 %; 73,3 %) und der Verträglichkeit der Antibiotika. Die teuerste Therapie war die Monotherapie mit Meropenem [1].

In einer dritten Studie wurden 95 Kinder mit Krebserkrankungen (Neutropenie $< 500/\text{mm}^3$) mit Cefepim oder Ceftazidim, 2 bis $3 \times 50 \text{ mg/kg/Tag}$, als Monotherapeutikum behandelt. Nach 72 Stunden konnte in beiden Gruppen bei über 80 % der Kinder die Therapie ohne Modifikation fortgesetzt werden. Bei Therapieende wurden unter Berücksichtigung der Patienten, die zusätzlich Vancomycin erhielten, Erfolgsraten von 79 % in der Cefepim-Gruppe und von 77 % in der Ceftazidim-Gruppe erzielt. Die bakterielle Eradikationsrate betrug 33 % bzw. 20 %, und die Rate von neuen Infektionen war mit 10 % vs. 4 % ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Somit war Cefepim für die empirische Therapie ebenso wirksam und gut verträglich wie Ceftazidim [10].

Hohe Erfolge konnten in der Monotherapie mit Cefepim versus Ceftazidim von 63 Fieber-Episoden bei 33 neutropenischen Kindern mit soliden Tumoren erzielt werden. Bei 8 von 32 Fieber-Episoden der Cefepim-Gruppe und bei 9 von 31 Fieber-Episoden der Ceftazidim-Gruppe wurde mikrobiologisch eine Infektion dokumentiert. Die Erfolgsraten mit der initialen Monotherapie betragen 62,5 % bzw. 61,3 %, die Gesamterfolgsrate mit und ohne Modifikation der Therapie lag in beiden Gruppen bei 100 % [21].

Aufgrund der vorliegenden klinischen Daten sowie des mikrobiologischen

Spektrums und der günstigen In-vitro-Daten von Cefepim empfehlen die Autoren der oben genannten klinischen Studien Cefepim als empirische Initialtherapie bei pädiatrischen Krebspatienten mit Fieber und Neutropenie.

Komplizierte Harnwegsinfektion und Pyelonephritis

Eine akute symptomatische Harnwegsinfektion und eine Pyelonephritis sollten umgehend (besonders bei Säuglingen) parenteral mit Antibiotika behandelt werden, um Nierenparenchymnarben und mögliche schwere Folgeschäden im Erwachsenenalter zu vermeiden. Eine frühzeitige effektive Antibiotika-Therapie kann die Inzidenz von Nierenparenchymnarben reduzieren.

Da Erreger und Resistenz meist unbekannt sind, erfolgt die Antibiotika-Auswahl zunächst kalkuliert. Die häufigsten Erreger sind *E. coli*, bei der komplizierten Harnwegsinfektion kommen daneben *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., Enterokokken, Staphylokokken und *P. aeruginosa* in Frage.

Cefepim verfügt neben einem geeigneten antibakteriellen Spektrum auch über günstige pharmakokinetische Eigenschaften und ist somit für die Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion und Pyelonephritis im Kindesalter geeignet [4, 6].

In drei klinischen Studien wurden 521 hospitalisierte Kinder mit einer schweren Harnwegsinfektion und/oder Pyelonephritis eingeschlossen, wovon die Protokolle von 379 Patienten auswertbar waren (Tab. 3). Als Erreger wurden vor allem *E. coli*, seltener *Proteus* spp.,

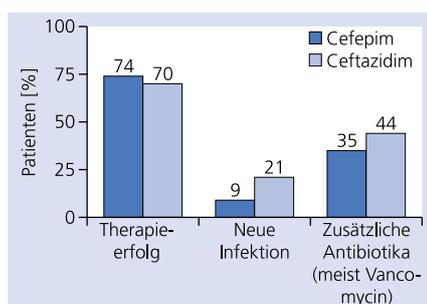


Abb. 4. Wirksamkeit von Cefepim versus Ceftazidim bei neutropenischen Kindern (n = 104) mit malignen Krankheiten und Fieber [27]

Tab. 3. Klinische Studien mit Cefepim bei schweren Infektionen der Harnwege oder der Niere

| Autor/Studien-Design | Indikation | Patienten [n] | Alter | Behandlung |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Schaad 1999 [38]: multizentrisch, randomisiert, prospektiv | Pyelonephritis | 299 (auswertbar: 235) | 1 Monat bis 12 Jahre | Cefepim vs. Ceftazidim |
| Arrieta 2001 [4]: multizentrisch, randomisiert, prospektiv | Pyelonephritis und/oder komplizierte HWI | 196 (auswertbar: 144) | 1 Monat bis 12 Jahre | Cefepim vs. Ceftazidim |
| Arrieta 2001 [4]: nicht vergleichend | Schwere Harnwegsinfektion | 26 | 2 Monate bis 18 Jahre | Cefepim (n = 24), Cefotaxim (n = 2) |

Tab. 4. Klinische Studien mit Cefepim bei bakterieller Meningitis

| Autor/Studien-Design | Indikation | Patienten [n] | Alter | Behandlung |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Sáez-Lorenz 1995 [34]: Prospektiv, randomisiert | Panama City | 90 | 2 Monate bis 15 Jahre | Cefepim vs. Cefotaxim |
| Saez-Lorenz 2001 [35]: Prospektiv, randomisiert, multizentrisch | Panama Chile, Panama, Mexiko | 135* 210 | 2 Monate bis 14 Jahre | Cefepim vs. Cefotaxim Cefepim vs. Ceftriaxon |

* In die Studie wurden 165 Kinder eingeschlossen einschließlich der Patienten aus der Studie von 1995. 30 Kinder wurden von der Analyse wegen Reiseeinschränkungen ausgeschlossen.

P. aeruginosa und *Klebsiella* spp. isoliert. Bei einem Vergleich von Cefepim mit Ceftazidim, jeweils in einer Dosierung von 3 x 50 mg/kg/Tag, wurde eine Erregereradikation von 96 % bei den mit Cefepim behandelten Patienten und von 94 % bei den mit Ceftazidim behandelten Kindern erzielt. Die klinische Erfolgsrate bei Studienende betrug 98 % bzw. 96 %. Die Rate der unerwünschten Begleiterscheinungen wurde mit 28 % (Cefepim) bzw. 25 % (Ceftazidim) angegeben, am häufigsten waren Exantheme (13 % vs. 16 %), Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber und Rhinitis [38].

In einer weiteren Vergleichsstudie von Cefepim mit Ceftazidim wurden eine bakteriologische Eradikation von 95 % (Cefepim) und 92 % (Ceftazidim) und eine klinische Heilung von jeweils 82 % erzielt [zit. nach 4].

In der dritten nicht vergleichenden Studie wurden Kinder mit schweren Harnwegsinfektionen vorwiegend mit Cefepim, 2 oder 3 x 50 mg/kg/Tag, behandelt [zit. nach 4]. Bei zwei Kindern kam es nach der Therapie zu einer Reinfektion mit demselben Erreger (komplizierte Harnwegsinfektion – *P. aeruginosa*, Vesikostomie und Katheter – *E. coli*).

Zusammenfassend bewerten alle Autoren Cefepim als wichtige, therapeutische Option für die Therapie schwerer Harnwegsinfektionen bei Kindern [4, 38].

Meningitis

Die bakterielle Meningitis gehört zu den schwersten Krankheiten im Kindesalter. Viele überlebende Kinder leiden unter Spätfolgen. Die Antibiotikatherapie muss daher sofort eingeleitet werden und alle häufigen Erreger unter Berücksichtigung der regionalen Resistenz erfassen. Sobald der Erreger identifiziert ist, wird die Therapie gezielt fortgesetzt [12].

In zwei klinischen Vergleichsstudien in Lateinamerika [34, 35] wurde bei insgesamt 345 Kindern die Wirksamkeit von Cefepim, 50 mg/kg alle 8 h, gegenüber Cefotaxim, 50 mg/kg alle 6 h, und Ceftriaxon, 50 mg/kg alle 12 h, untersucht (Tab. 4). Die häufigsten Erreger (94 %) waren *H. influenzae*, *N. meningitidis* und *S. pneumoniae*, selten (6 %) wurden Streptokokken, *S. aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli* und *P. aeruginosa* isoliert. Für die klinische Heilung und die bakteriologische Eradikation wurden nur Patienten ausgewertet, die eines der drei Antibiotika bis zum Therapieende erhielten (n = 286). Cefepim erwies sich als ebenso wirksam wie die beiden Vergleichspräparate. Die klinische Erfolgsrate betrug 75 % (Cefepim) und 78 % (Cefotaxim, Ceftriaxon). Als bakteriologische Eradikationsrate wurden in der Cefepim-Gruppe für *H. influenzae* 96 % (vs. 95 % für Cefotaxim/Ceftriaxon), für *N. meningitidis* 95 % (vs. 95 %) und für

S. pneumoniae 94 % (vs. 89 %) ermittelt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfall, Mundsoor, Exanthem und Fieber, wobei es keine nennenswerten Unterschiede zwischen den mit Cefepim und den mit Cefotaxim oder Ceftriaxon behandelten Patienten gab. Aufgrund der vorliegenden Daten kann Cefepim für die empirische Behandlung der bakteriellen Meningitis im Kindesalter als geeignet angesehen werden.

Schlussfolgerung und Bewertung

Das *Pseudomonas*-wirksame Breitspektrum-Cephalosporin Cefepim stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, der pharmakokinetischen Eigenschaften, der umfassenden, klinischen Studiendaten bei Kindern mit schweren Infektionskrankheiten sowie der guten Verträglichkeit eine wichtige Option für die Therapie schwerer pädiatrischer bakterieller Krankheiten dar. Insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzraten bei Enterobacteriaceae und *Pseudomonas* spp. gegenüber Ceftazidim und Piperacillin weist Cefepim im Vergleich zu den bisher in der Pädiatrie verfügbaren Cephalosporinen der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) und 3b (Ceftazidim) Vorteile auf. Daher wird Cefepim bei ei-

Tab. 5. Pädiatrische Infektionen, bei denen Cefepim als ein Mittel der Wahl empfohlen wird [39]

| |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| • Nosokomiale Pneumonie |
| • Pneumonie bei Immundefizienz |
| • Sepsis |
| • Komplizierte Harnwegsinfektion |
| • Pyelonephritis, Urosepsis |
| • Bakterielle Meningitis bei Kindern > 6 Wochen |
| • Sekundäre Meningitis infolge P. aeruginosa oder Enterobacteriaceae |
| • Neutropenische onkologische Patienten mit Fieber und Verdacht auf eine Infektion |

ner Reihe von schweren, pädiatrischen Infektionskrankheiten in den aktuellen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft als ein Mittel der Wahl empfohlen (Tab. 5).

Literatur

- Agaoglu L, Devecioglu O, Anak S, et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic patients with malignancy in Turkey. *J Chemother* 2001;13: 281–7.
- Ambrose PG, Richerson MA, Stanton KE, et al. Cost-effective analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1999;8:245–51.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1730–54.
- Arrieta AC, Bradley JS. Empiric use of cefepime in the treatment of serious urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:350–5.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2000;31: 347–82.
- Blumer JL, Reed MD. Review of the pharmacokinetics of cefepime in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:337–42.
- Bodmann K-F, Lorenz J, Bauer TT, et al. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. Ein Konsensuspapier der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Chemother J* 2003;12:33–44.
- Bradley JS, Arrieta A. Empiric use of cefepime in the treatment of lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:343–9.
- Chapman TM, Perry CM. Cefepime: a review of its use in the management of hospitalised patients with pneumonia. *Am J Respir Med* 2003;2:75–107.
- Chuang YY, Hung JJ, Yang CP, et al. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:203–9.
- Creutzig U, Belohradsky BH (Hrsg.). Infektionsprophylaxe bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie. Berichte der Qualitätssicherungsgruppe der GPOH in Zusammenarbeit mit der AG „Infektionen bei Neutropenie“ der DGPI. *Klin Pädiatr* 2001;213(Suppl 1):A1–A114.
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. DGPI-Handbuch. 4. Auflage. München: Futuramed Verlag, 2003.
- Goethaert K, Jansens H, van Looveren M, et al. Cefepime for the treatment of infections due to ESBL producing Enterobacter aerogenes [Abstract K-718]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, September 14–17, 2003.
- Grossmann RF, Cambell DA, Landis SJ, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *Antimicrob Chemother* 1999;43:549–54.
- Gunduz T, Arisoy SA, Algun U, et al. Investigation of resistance rates of Pseudomonas aeruginosa isolates to various antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:Abstract P 625.
- Hochwald CD, Parham AL, Moya FR. Pharmacokinetic analysis of cefepime in preterm infants. *Pediatr Research* 2003;53:480.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–51.
- Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, et al. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:215–28.
- Jones RN, Kirby JT, Beach ML, et al. Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactams against Pseudomonas aeruginosa: summary of the world-wide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43: 239–43.
- Joshi M, Brull R, Sompali N, et al. Clinical outcomes of cefepime: treatment of infections caused by ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae [Abstract 1716]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, September 17–20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000: 426.
- Kebudi R, Gorgun O, Ayan I, et al. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:434–41.
- Kessler RE. Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 331–6.
- Kresken M, Hafner D und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 2000;9: 51–86.
- Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, et al. Working group for antimicrobial resistance of the Paul-Ehrlich-Society for chemotherapy. Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to antimicrobial agents in Germany, 2001. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA 2003:C2–1961.
- McCabe R, Chirurugi V, Farkas SA, et al. A new therapeutic option for the treatment of pneumonia. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A): 60S–7S.
- McConnochie KM, Roghmann KJ, Liptak GS. Hospitalization for lower respiratory tract illness in infants: variation in rates among counties in New York State and areas within Monroe County. *J Pediatr* 1995;126:220–9.
- Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, et al. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:362–9.
- Nucci M, Landau W, Pulcheri W. Impact of the application of the guidelines for neutropenic patients (pts) in reducing the use of glycopeptides. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, 1999:Abstract 733.
- Orrick J, Ramphal R, Johns T, et al. Improving antibiotic susceptibility of type-1 beta-lactamase-producing organisms after replacement of ceftazidime (CAZ) with Cefepime (FEP). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, 1999:Abstract 731.
- Pfaller MA, Marshall SA, Jones RN. In vitro activity of cefepime and ceftazidime against 197 nosocomial blood stream isolates of streptococci: a multicenter sample. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:273–6.
- Reinert RR, Haupts S, Neuberger N, et al. Characterisation of macrolide resistant invasive Streptococcus pneumoniae strains isolated in Germany. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, USA, 2002.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: national nosocomial infections surveillance system. *Crit Care Med* 1999;27:887–92.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States: national nosocomial infections surveillance system. *Pediatrics* 1999;103:e39.
- Sáez-Llorens X, O’Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:356–61.

35. Sáez-Llorens X, Castano E, Garcia R, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:937–40.
36. Sanders CC. In vitro activity of fourth generation cephalosporins against enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Chemother* 1996;8(Suppl 2):57–62.
37. Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. *Clin Infect Dis* 1996;23:454–61.
38. Schaad U, Eskola J, Kafetzis D, et al. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *Ped Infect Dis J* 1998;17:639–44.
39. Scholz H, Abele-Horn M, Adam D, Belohradsky BH, et al. Parenterale Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemotherap J* 2004;13:115–33.
40. Struelens MJ, Byl B, Vincent J. Antibiotic policy: a toll for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999;5: S19–24.
41. Toltzis P, Dul M, O’Riordan MA, et al. Cefepime use in a pediatric intensive care unit reduces colonization with resistant bacilli. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:109–14.
42. Vanpoucke H, Claeys G, De-Grauw E, et al. Comparative in vitro activity of cefepime against strains isolate from intensive care and haematology patients. *Acta Clin Belg* 2000;55:16–21.
43. Vogel F, Bodmann KF und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004;13:46–105.
44. Wüst J, Frei R, et al. Multicenter study of the in vitro activity of cefepime in comparison with five other broad-spectrum antibiotics against clinical isolates in gram-positive and gram-negative bacteria from hospitalized patients in Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:262–9.

AMT – Bücherforum

Praktische Arzneitherapie

Von J. C. Frölich und W. Kirch (Hrsg.).
3., aktualisierte und überarb. Aufl.
Springer Verlag, Heidelberg 2003.
XVIII, 1278 Seiten, 13 Abbildungen,
91 Tabellen. Brosch. € 39,95.

Die dritte Auflage des Buchs „Praktische Arzneitherapie“ möchte wie die vorausgegangenen Auflagen für die praktische Anwendung Angaben zu den wichtigsten Medikamenten zur Verfügung stellen. Die Auswahl der Arzneimittel erfolgte anhand des wissenschaftlichen Dokumentationsstands sowie nach Häufigkeit ihrer Anwendung.

Das Buch ist in zwei Abschnitte „Allgemeine Therapieempfehlungen“ und „Spezielle Therapieempfehlungen“ unterteilt. Die allgemeinen Therapieempfehlungen umfassen wesentliche Informationen zur Notfallbehandlung, Arzneimittelsicherheit, Arzneimittelinformationsdienste für Ärzte, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz sowie Pharmakokinetik, Arzneimittelwechselwirkungen und andere. Die Kapitel „Spezielle Therapieempfehlungen“ beschäftigen sich mit Organsystemen oder einzelnen

Erkrankungen und den dazu gehörigen Pharmaka. Weitere wichtige Kapitel unter dieser Rubrik sind Arzneitherapie in der Dermatologie, Arzneitherapie in der Augenheilkunde sowie Arzneitherapie in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Entwickelt ist das Buch um eine Liste der 1 000 am häufigsten in Deutschland verordneten Arzneimittel, bezogen auf den Arzneimittelverordnungreport 2000. In dieser Rubrik sind Wirkstoffe den jeweiligen Handelsnamen gegenübergestellt. Ferner gibt es ein Indikationsverzeichnis, in dem einzelne Erkrankungen den Arzneimitteln zugeordnet werden, was das Auffinden der einzelnen Beschreibungen erleichtert. Abgeschlossen wird das Werk durch ein Arzneimittel- und Sachwortregister. Die „Speziellen Therapieempfehlungen“ sind auf einzelne Pharmaka bezogen. Diese werden in monographischer Form besprochen. Gegenüber früheren Auflagen wurden die hier dargestellten Daten aktualisiert und, wo notwendig, erweitert. Medikamente, deren Stellenwert zwischenzeitlich gesunken ist, wurden entfernt. Die einzelnen Kapitel sind systematisch aufgebaut, enthalten Angaben zur klinischen Pharmakologie, pharmazeutischen Zubereitung, Pharmakokinetik, Dosierung,

unerwünschten Wirkungen, Arzneimittelinteraktion sowie zur Schwangerschaft und Laktation. Eine Besonderheit dieses Buchs ist, dass an die Arzneimittellmonographien jeweils Hinweise und Patienteninformationen angehängt sind. Hier werden noch einmal spezifische Hinweise zum Einsatz des Arzneimittels gegeben. Insbesondere finden sich hier Hinweise darauf, welche Informationen an den Patienten weitergegeben werden sollen, um die Compliance zu verbessern. Die Überarbeitung bringt wesentliche Aktualisierungen, die unmittelbar aus dem Text in die therapeutische Praxis umgesetzt werden können. Diese Zusammenstellung der wichtigen Arzneimittel im klinischen Alltag erleichtert eine rasche Information und Anwendung am einzelnen Patienten. Durch die Zuordnung von Literaturstellen am Ende der jeweiligen Kapitel ist es möglich, sich anhand der Originalliteratur im Detail zu informieren. Insgesamt wird auch die dritte Auflage dieses Handbuchs dazu beitragen, die Pharmakotherapie im klinischen Alltag sicherer und effektiver zu machen.

Prof. Dr. C. Gleiter,
Tübingen

Klinische Studien

Akute Lungenembolie

Fondaparinux subkutan ist einer Heparin-Dauerinfusion vergleichbar

Der neue Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux ist bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie bei einmal täglicher subkutaner Applikation in Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar mit einer Standardtherapie in Form einer Infusion mit unfraktioniertem Heparin.

Standardtherapie bei Lungenembolie ist die Gabe von unfraktioniertem Heparin. Obwohl diese Behandlung eine kontinuierliche intravenöse Infusion und regelmäßige Laborkontrollen erforderlich macht, wurde an dieser Therapiemethode bisher festgehalten. Die niedermolekularen Heparine haben zwar eine stabilere Pharmakokinetik und können auch ohne ständige Laborüberwachung subkutan appliziert werden, haben sich aber in der Behandlung der Lungenembolie nicht durchsetzen können und meist auch keine Zulassung für diese Indikation.

Eine Weiterentwicklung des Heparins ist das aus diesem Molekül hervorgegangene Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®). Fondaparinux bindet im Gegensatz zu Heparin ausschließlich an Antithrombin und stellt damit einen spezifischen Inhibitor des Faktor Xa dar. Die Substanz muss nur einmal täglich subkutan appliziert werden, eine Laborüberwachung ist nicht nötig. In einer Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Neuentwicklung mit der Heparin-Standardtherapie bei der Behandlung der Lungenembolie verglichen.

In die offene Studie waren 2213 Patienten mit einer akuten Lungenembolie einbezogen, die entweder gewichtsabhängig einmal täglich subkutan Fondaparinux (5,0, 7,5 oder 10 mg bei einem Patientengewicht von weniger als 50, 50 bis 100 und mehr als 100 kg) oder eine kontinuierliche Infusion von un-

fraktioniertem Heparin erhielten. Die Therapie wurde mindestens über fünf Tage solange durchgeführt, bis durch die ebenfalls unmittelbar nach dem Ereignis begonnene Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten der INR-Wert (international normalized ratio) über 2,0 gestiegen war.

Von den 1103 Patienten, die Fondaparinux erhalten hatten, erlitten 42 (3,8 %) ein erneutes thromboembolisches Ereignis (Lungenembolie und tiefe Venenthrombose), verglichen mit 56 der 1110 Patienten mit Heparin (5,0 %). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Eine klinisch relevante Blutung trat unter Fondaparinux bei 1,3 % der Patienten und unter Heparin bei 1,1 %

auf. In beiden Gruppen starb ein Patient aufgrund dieser Komplikation. Eine Thrombozytopenie wurde bei 10 Patienten (0,9 %) in der Fondaparinux-Gruppe und bei 13 Patienten (1,2 %) in der Heparin-Gruppe registriert. Die Mortalität nach drei Monaten war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Fondaparinux-Gruppe konnten 14,5 % der Patienten unter ambulanten Bedingungen antikoaguliert werden.

Ambulante Therapie ist möglich

Fondaparinux ist damit in Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Heparin-Therapie vergleichbar. Als Vorteil wird die einfache Applikationsweise und die entfallende Laborüberwachung gewertet, wodurch bei geeigneten Patienten auch eine ambulante Therapie möglich ist.

Quellen

Büller HR, et al (The Matisse Investigators). Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695–702.

Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003;349:1762–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Blutungsprophylaxe mit Vitamin K

US-Applikationsrichtlinien werden nur unzureichend befolgt

Als Blutungsprophylaxe oder Antidot zum Antikoagulans Warfarin beispielsweise vor Operationen oder bei Überschreiten der Ziel-Prothrombinzeit wird Vitamin K gegeben. Meist genügt die orale Gabe. Eine Untersuchung an einem amerikanischen Universitätskrankenhaus ergab allerdings, dass nur in 17 % der Fälle Leitlinien-konform therapiert wurde.

Warfarin (Coumadin®) ist ein häufig eingesetztes orales Antikoagulans zur Thromboembolie-Prophylaxe beispielsweise bei Patienten mit Vorhofflimmern oder mechanischem Herzklappenersatz. Als Ziel-INR (international normalized

ratio) wird ein Bereich zwischen 2,0 und 3,0 angestrebt, bei mechanischem Herzklappenersatz sollte der INR bei 2,5 bis 3,5 liegen.

Bei Überschreiten dieser Prothrombinzeit in Bereiche über 4,0 bis 5,0 oder

vor Operationen kann durch Absetzen von Warfarin der INR-Wert nach unten korrigiert und damit die Blutungsgefahr verringert werden, was in der Regel aber drei bis vier Tage dauert. In der Praxis wird daher häufig Vitamin K gegeben. Die Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) sehen eine orale Vitamin-K-Substitution vor, unter der die INR-Werte meist innerhalb von 24 Stunden sinken. Die Dosierung richtet sich nach dem INR-Ausgangswert, bereits aufgetretenen Blutungen und dem Ziel-INR mit Berücksichtigung der Schwere des operativen Eingriffs. Liegt der INR über 20 soll Vitamin K intravenös infundiert werden. Eine subkutane oder intramuskuläre Gabe wird nicht empfohlen, da zwar die Nebenwirkungsgefahr im Vergleich zur i. v. Gabe geringer, der Effekt aber nicht gut kalkulierbar ist.

In einer retrospektiven Untersuchung wurde die Befolgung dieser Richtlinien durch Ärzte an einem US-amerikanischen Universitätskrankenhaus anhand der Krankenakten von 55 stationären Patienten untersucht. Die INR-Wer-

te vor der Vitamin-K-Gabe lagen zwischen 1,25 und 40,34, der am häufigsten angestrebte Zielbereich betrug 2,0 bis 3,0. 26 (47,3 %) Patienten erhielten neben Vitamin K noch Blutplasma. Insgesamt wurden 87 Einzeldosen Vitamin K appliziert, davon 40,2 % subkutan, 35,6 % intravenös, 13,8 % oral und 10,3 % intramuskulär. Am häufigsten wurde die 10-mg-Dosierung gewählt (32,2 %), gefolgt von 2 mg (21,8 %) und 5 mg (18,4 %). Die Complianceraten, orientiert an den Vorgaben der ACCP-Richtlinien in den einzelnen INR-Bereichen, betragen 12,2 % bei einem INR unter 5, 27,8 % bei einem INR zwischen 5 bis 9, 26,7 % bei einem INR zwischen 9 und 20 und 0 % bei einem INR über 20. Die Gesamtcompliance mit den offiziellen amerikanischen Richtlinien betrug damit bei Dosierung und Applikationsroute lediglich 17,2 %.

Kontrollierte Studien fehlen

Als besonders kritisch beurteilen die Autoren das Vorgehen bei Patienten mit einem INR über 20. Hier schreiben die Richtlinien die intravenöse Gabe von

10 mg Vitamin K vor. Tatsächlich gaben die Ärzte das Warfarin-Antidot bei diesen Werten am häufigsten subkutan, was als weniger wirksam eingestuft wird. Und in 10,1 % wurde hier Vitamin K sogar intramuskulär gegeben, ein Vorgehen, unter dem es häufiger zu Blutungen kommt. Insgesamt war die Dosierung von 10 mg Vitamin K₁ für die meisten Patienten zu hoch. Die schlechte Compliance mit den Richtlinien deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien und wurde auch nach einer Schulung von Ärzten und Apothekern nicht wesentlich besser. Möglicherweise liegt das an dem Evidenzgrad 2C der Empfehlungen, das heißt, als Basis dienen lediglich Beobachtungsstudien. Eine größere randomisierte und prospektiv angelegte Studie könnte mehr Klarheit schaffen.

Quelle

Fan J, et al. A retrospective evaluation of vitamin K₁ therapy to reverse the anticoagulant effect of warfarin. *Pharmacotherapy* 2003;23:1245–50.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
München*

Linksventrikuläre Dysfunktion

Enalapril reduziert Sterblichkeit

Der ACE-Hemmer Enalapril reduziert bei symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion die Sterblichkeit, so das Ergebnis von SOLVD (Studies of left ventricular dysfunction). Eine zwölfjährige Follow-up-Studie ergab, dass Enalapril die Lebenserwartung auch langfristig verbessert.

In den SOLVD-Studien wurden 6 797 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion – Auswurffractionen 0,35 oder weniger – untersucht. Randomisiert erhielten die Patienten im Mittel 3,2 Jahre entweder den ACE-Hemmer Enalapril (z. B. Xanef®) oder Plazebo. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Therapie ihrer Herzinsuffizienz erhalten hatten, wurden in eine Präventionsstudie aufgenommen. Enalapril verbesserte die Überlebensrate bei Patienten mit *symptomatischer* Herzinsuffizienz, während dies bei *asymptomatischen* Patienten mit

linksventrikulärer Dysfunktion nicht sicher der Fall war. Die Reduktionen von

Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt in den Enalapril-Gruppen ließen auch ein verbessertes Langzeitüberleben vermuten. Deshalb wurden die Patienten der SOLVD-Studien weitere neun Jahre lang beobachtet (X-SOLVD). Eine zwölfjährige Follow-up-Studie lieferte die Daten von insgesamt 99,8 % der Patienten der ursprünglichen SOLVD-Studien (n = 6 784): In der Präventionsstudie waren 50,9 % (1 074 von

Tab. 1. Todesursachen bei der Langzeitbeobachtung über 12 Jahre in der SOLVD-Präventionsstudie (KI = Konfidenzintervall)

| Todesursachen | Enalapril (n = 2 111) | Plazebo (n = 2 117) | Hazard-Ratio* (95%-KI) | p** |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| Alle Ursachen | 1 074 (50,9 %) | 1 195 (56,4 %) | 0,86 (0,79–0,93) | 0,001 |
| Kardiovaskuläre Ursachen | 781 (37,0 %) | 888 (42,0 %) | 0,84 (0,77–0,93) | 0,0008 |
| Kardiale Ursachen | 736 (34,9 %) | 826 (39,0 %) | 0,85 (0,77–0,94) | 0,003 |
| Extrakardiale Ursachen | 45 (2,1 %) | 62 (2,9 %) | 0,70 (0,47–1,02) | |
| Nicht-kardiovaskuläre Ursachen | 238 (11,3 %) | 259 (12,2 %) | 0,87 (0,73–1,04) | |
| Unbekannte Ursachen | 55 (2,6 %) | 48 (2,3 %) | 1,09 (0,74–1,60) | |

*Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell

**Basierend auf dem generalisierten Wilcoxon-Test, nicht auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell

Tab. 2. Todesursachen bei der Langzeitbeobachtung über 12 Jahre in der SOLVD-Therapiestudie (KI = Konfidenzintervall)

| Todesursachen | Enalapril (n = 1 285) | Plazebo (n = 1 284) | Hazard-Ratio* (95 %-KI) | p** |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|-------|
| Alle Ursachen | 1 025 (79,8%) | 1 038 (80,8%) | 0,93 (0,85–1,01) | 0,01 |
| Kardiovaskuläre Ursachen | 814 (63,4%) | 852 (66,4%) | 0,90 (0,82–0,99) | 0,006 |
| Kardiale Ursachen | 774 (60,2%) | 822 (64,0%) | 0,89 (0,80–0,98) | 0,006 |
| Extrakardiale Ursachen | 40 (3,1%) | 30 (2,3%) | 1,25 (0,78–2,01) | |
| Nicht-kardiovaskuläre Ursachen | 183 (14,2%) | 161 (12,5%) | 1,07 (0,86–1,32) | |
| Unbekannte Ursachen | 28 (2,2%) | 25 (2,0%) | 1,05 (0,62–1,81) | |

*Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell
 **Basierend auf dem generalisierten Wilcoxon-Test, nicht auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell

2 111) Patienten der Enalapril-Gruppe verstorben verglichen mit 56,4 % (1 195 von 2 117) der Plazebo-Behandelten (Tab. 1). In der Therapiestudie waren

79,8 % (1 025 von 1 285) Patienten der Enalapril-Gruppe verstorben gegenüber 80,8 % (1 038 von 1 284) der Plazebo-Gruppe (Tab. 2). Die Reduktion des

kardialen Todes war signifikant und in beiden Studien ähnlich. Die Kombination der Daten der Präventions- und Behandlungsstudie ergab ein Hazard-Ratio für den Tod von 0,90 in der Enalapril-Gruppe verglichen mit der Plazebo-Gruppe (p = 0,0003). Enalapril verlängerte in den kombinierten Studien die mittlere Überlebensdauer um 9,4 Monate (p = 0,004).

Quelle

Jong P, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003;361:1843-8.

Dr. med. Julia Hofmann,
Grafing

Glucocorticoide bei Morbus Crohn

Weniger Nebenwirkungen mit Budesonid

Patienten mit Morbus Crohn, die unter einer Medikation mit Glucocorticoiden stehen, profitieren von einer Umstellung auf das lokal wirksame Glucocorticoide Budesonid. Nebenwirkungen wie Mondgesicht, Akne und Gewichtszunahme gingen in einer Studie mit 178 Morbus-Crohn-Patienten signifikant zurück.

Patienten mit Morbus Crohn sind auf Glucocorticoide angewiesen. Bei rund 80 % der Patienten stellen sich jedoch systemische Nebenwirkungen ein, am häufigsten Akne und Mondgesicht, langfristig droht Osteoporose. Eine Alternative bieten überwiegend lokal wirksame Glucocorticoide wie das nicht-halogenierte Budesonid. Die Substanz hat eine hohe antiinflammatorische Potenz, die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei 10 %, der ausgeprägte First-Pass-Metabolismus sorgt für eine rasche Inaktivierung. Vergleichsweise selten sind daher systemische Nebenwirkungen.

In einer offen durchgeführten Studie wurde die Verträglichkeit bei einer Umstellung von einer konventionellen Therapie mit Glucocorticoiden auf eine Behandlung mit Budesonid untersucht. Budesonid wurde hier in einer Eudragit-beschichteten Formulierung mit pH-gesteuerter Wirkstofffreiset-

zung (Budenofalk®) eingesetzt. Die Wirkstofffreisetzung aus den Eudragit-Pellets erfolgt ab einem pH-Wert größer als 6, also frühestens während der Passage des terminalen Ileums. 178 Patienten mit einem aktiven Morbus Crohn (n = 88) oder einem Morbus Crohn in Remission (n = 90) nahmen an der Studie teil. Alle Patienten bekamen seit mindestens zwei Wochen täglich 5 bis 30 mg Prednisolon-Äquivalente. Über maximal drei Wochen wurde diese Medikation unter Zugabe von dreimal täglich 3 mg Budesonid ausgeschlichen. Die Erhaltungsphase dauerte sechs Wochen, in der weiterhin dreimal 3 mg/Tag Budesonid gegeben wurden.

In der Intention-to-treat-Auswertung reduzierte sich die Zahl der Patienten mit Glucocorticoide-Nebenwirkungen wie Mondgesicht, Akne, Gewichtszunahme oder Hautveränderungen von 65,2 % zu Studienbeginn auf 43,3 % (p < 0,0001) am Ende der Studie. Die Zahl der Ne-

benwirkungen insgesamt ging signifikant von 269 auf 90 zurück.

Von den Patienten mit einem aktiven Krankheitsgeschehen zu Studienbeginn befanden sich 38,6 % am Ende in Remission, von den bereits in Remission befindlichen Patienten blieben 78 % nach dem Wechsel auf Budesonid weiterhin symptomfrei. Eine Verschlechterung der Erkrankung trat nicht auf. Die Umstellung der Medikation auf lokal wirksames Budesonid unter langsamem Ausschleichen der systemisch wirksamen Glucocorticoide ist demnach mit einem deutlichen Absinken der Nebenwirkungsrate verbunden. Eine Verschlechterung des Krankheitsbilds (wie in anderen Untersuchungen gesehen) trat in dieser Studie nicht auf. Aufgrund pharmakokinetischer Überlegungen profitieren Crohn-Patienten mit einer ausschließlichen Beteiligung des Ileums und/oder des proximalen Kolons besonders von der Budesonid-Medikation, was in dieser Studie bestätigt wurde.

Quelle

Andus T, et al. Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease. Dig Dis Sci 2003;48:373-8.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

HIV-Therapie

Neuer Proteaseinhibitor für einmal tägliche Einnahme zugelassen

Atazanavir, der erste Proteaseinhibitor zur einmal täglichen Einnahme, ist seit März 2004 in der EU zugelassen. Die Zulassung gilt bei Boosterung mit Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten zur Behandlung vorbehandelter HIV-1-infizierter Erwachsener. Atazanavir hat keinen Einfluss auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel. Die bisher bekannten Daten zu Atazanavir wurden im Rahmen des Einführungssymposiums der Firma Bristol-Myers Squibb Anfang März in Berlin präsentiert.

Bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen ist Atazanavir (Reyataz®; **Abb. 1**) verstärkt mit Ritonavir (Norvir®) so wirksam wie der mit Ritonavir verstärkte Proteaseinhibitor Lopinavir (Kaletra®). Eingenommen werden einmal täglich zwei Kapseln à 150 mg Atazanavir plus eine Kapsel mit 100 mg Ritonavir.

Grundlage der Zulassung war die Zwischenauswertung einer randomisierten Phase-III-Studie, deren Endauswertung nach 48 Wochen die Ergebnisse mittlerweile bestätigt hat. Die Patienten erhielten in Kombination mit zwei nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) eine von drei *Therapien*:

- Einmal täglich 300 mg Atazanavir und 100 mg Ritonavir (ATV/r)
- Einmal täglich 400 mg Atazanavir und 1 200 mg Saquinavir (ATV/SQV)

- Zweimal täglich 400 mg Lopinavir und 100 mg Ritonavir (LPV/r)

Die 358 *Patienten* waren stark vorbehandelt und hatten durchschnittlich schon 265 Wochen NRTIs, 134 Wochen einen Proteaseinhibitor (PI) und 75 Wochen einen nicht nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) erhalten. Zu Beginn der Studie betrug die mediane Viruskonzentration 4,44 log₁₀/ml und die Konzentration der CD4-Helferzellen lagen zwischen 283 und 318 Zellen/μl. Fast ein Drittel der Patienten war bereits an AIDS erkrankt und etwa ein Fünftel mit Hepatitis B oder C koinfiziert.

Nach 48 Wochen sank die *Viruskonzentration* mit ATV/r um 1,93 log₁₀ und mit LPV/r um 1,87 log₁₀. In der Intention-to-treat-Analyse erreichten vergleichbar viele Patienten mit beiden Therapien eine Viruskonzentration unter 400 Kopien/ml (53 % vs. 54 %) und

unter 50 Kopien/ml (36 % vs. 42 %) (**Abb. 2**). Die Kombination ATV/SQV war den beiden anderen Behandlungsregimen unterlegen. Die CD4-Zellkonzentrationen stiegen in der ATV/r-Gruppe durchschnittlich um 110 Zellen/μl und in der LPV/r-Gruppe um 121 Zellen/μl.

Atazanavir beeinflusste auch mit Ritonavir als Booster den *Fettstoffwechsel* nicht ungünstig. Mit ATV/r sank das Gesamtcholesterol um 8 %, das LDL-Cholesterol um 10 % und die Triglyceride um 4 %. Mit Lopinavir/r stiegen die entsprechenden Werte um 6 %, 1 %, und 30 %. Die Unterschiede beim Gesamtcholesterol und den Triglyceriden waren statistisch signifikant (beide ATV-Arme vs. LPV/r p<0,005).

Eine weitere Studie ergab, dass Atazanavir anders als verstärktes Lopinavir nicht die *Insulinsensitivität* beeinflusst. Im Cross-over-Design erhielten 30 Probanden je 5 Tage 400 mg Atazanavir, 400 mg Lopinavir plus 100 mg Ritonavir oder Placebo. Die Insulin-stimulierte Glykogenspeicherung war unter LPV/r um 24 % und die Glykogenspeicherrate um 34 % verringert, mit Atazanavir dagegen um 4 % und 1 % erhöht.

Atazanavir scheint weniger als andere Proteasehemmer Gene, die möglicherweise im Zusammenhang mit dem Cholesterol- und Triglyceridstoffwechsel stehen, zu beeinflussen. Auch beim Glucosestoffwechsel scheint sich Atazanavir von den bisherigen Proteasehemmern zu unterscheiden: Es inhibiert vermutlich nicht den Insulin-sensitiven Glucosetransporter GLUT 4. Eine Blockade dieses Transportenzym verhindert, dass Glucose aufgenommen und in Muskel- und Fettzellen gespeichert wird. Inwieweit sich das günstige metabolische Profil von Atazanavir auf die Nebenwirkung Lipodystrophie auswirkt, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

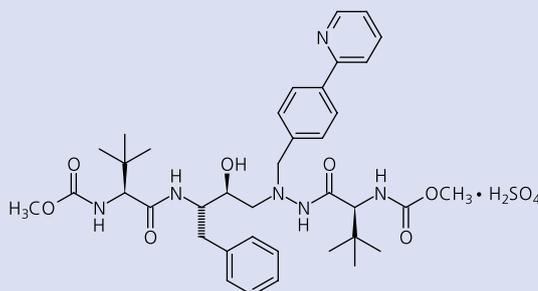


Abb. 1. Atazanavir

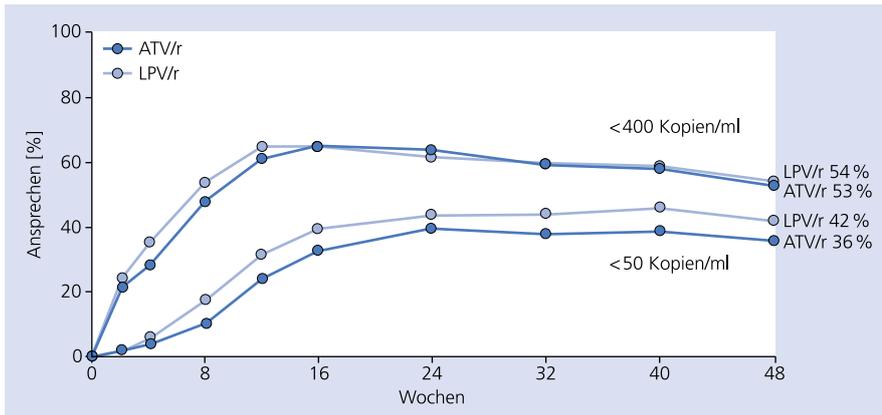


Abb. 2. Virologisches Ansprechen bei Behandlung mit ATV/r im Vergleich zu LPV/r

Chronische Hepatitis C

Therapie auch bei normalen Leberwerten

Mit der Kombination aus pegyliertem Interferon alfa-2a plus Ribavirin werden bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion und Leberwerten im Normbereich vergleichbare Viruseliminationsraten wie bei Patienten mit erhöhten Transaminasen erzielt. Die Therapie kann indiziert sein, da trotz vermeintlich normaler Leberwerte eine Leberschädigung entstehen kann oder auch um ein Übertragungsrisiko zu vermeiden, so Prof. Dr. Stefan Zeuzem bei einem Workshop der Firma Hoffmann-La Roche im Februar in Frankfurt.

Weltweit rechnet man mit einer Prävalenz der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion von 1 bis 3 %. Dabei zeigen einige Patienten persistierend normale Transaminasen-Werte. Inzwischen weiß man, dass auch bei „normalen“ ALT(Alaninaminotransferase)-Werten eine Leberschädigung vorliegen kann. Bisher war es Standard, diese Subgruppe nicht zu therapieren, in klinischen Studien waren diese Patienten ausgeschlossen.

In einer von der Firma Roche initiierten randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C (Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern und HCV-RNS) und dauerhaft normalen ALT-Werten mit Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) in Kombination mit Ribavirin (z. B. Copegus®) oder Placebo behandelt:

- 212 Patienten bekamen 180 µg Peginterferon alfa-2a einmal pro Woche plus 800 mg Ribavirin einmal täglich für 24 Wochen.
- 210 Patienten bekamen das gleiche Therapieschema für 48 Wochen.
- 69 Patienten bekamen Placebo.

Alle Patienten wurden 72 Wochen beobachtet. Zielkriterien waren der Anteil der Patienten, bei denen man eine Viruseradikation erreichte, und die Verträglichkeit der Therapie.

Das Virus konnte bei 30 % der Patienten, die 24 Wochen therapiert wurden, und bei 52 % der Patienten, die 48 Wochen therapiert wurden, dauerhaft eliminiert werden. Dagegen hatte kein Patient in der Placebo-Gruppe das Virus spontan eliminiert.

Patienten, die mit dem Genotyp 1 infiziert sind, sprechen bekanntermaßen schlechter auf eine Therapie an. In dieser Studie erreichten bei den Genotyp-1-Infizierten (n = 285) 13 % der Patienten in der 24-Wochen-Gruppe eine dauerhafte Elimination und 40 % in der 48-Wochen-Gruppe. Dass Patienten mit HCV-1-Infektion besser auf eine längere Therapie ansprechen, kennt man von Patienten mit erhöhten Leberwerten. Die Genotyp-1-Infizierten profitieren außerdem von einer höheren Ribavirindosis (1 000–1 200 mg/Tag), man kennt Eliminationsraten von Patienten mit erhöhten Leberwerten von etwa 51 %.

Quellen

- Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn, Prof. Dr. Patrick Mercié, Bordeaux, Dr. Barry Peters, London, Pressekonferenz „Reyataz: Breaking down the boundaries associated with long-term HIV care“, Berlin, 5. März 2004, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.
- Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn, Prof. Dr. Patrick Mercié, Bordeaux, Dr. Barry Peters, London, 8th European HIV Symposium „Opening doors for life“, Berlin, 6. März 2004, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.

Andrea Warpakowski,
Iztstedt

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen unter Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin (800 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und normalen Leberwerten

| | Verum [%] | | Placebo [%] |
|-----------------|-----------|--------|-------------|
| | 24 Wo. | 48 Wo. | |
| Fatigue | 51 | 51 | 17 |
| Kopfschmerz | 44 | 56 | 7 |
| Myalgie | 38 | 44 | 7 |
| Fieber | 30 | 43 | 3 |
| Schlaflosigkeit | 35 | 36 | 7 |
| Nausea | 32 | 40 | 1 |
| Depression | 26 | 27 | 6 |
| Gereiztheit | 27 | 26 | 1 |
| Alopezie | 20 | 28 | 0 |
| Asthenien | 22 | 23 | 10 |
| Hautjucken | 16 | 20 | 1 |

Bei den Genotypen 2 und 3 lagen die Eliminationsraten bei 72 % für die kürzere Therapie und bei 78 % für die längere Therapie, das liegt im Bereich dessen, was man von Patienten mit erhöhten Leberwerten kennt.

Häufigste Nebenwirkungen waren Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien, Fieber und Schlaflosigkeit (Tab. 1). Außerdem gab es im Vorfeld die Befürchtung, dass es bei Patienten mit normalen ALT-Werten durch die Interferon-Therapie zu einem Anstieg der ALT-Werte kommt. Die Studienergebnisse konnten diese Befürchtung nicht bestätigen:

- Bei den Respondern kam es sogar zu einem Absinken der ALT-Werte vom oberen in den „gesunden“ Normbereich.
- Bei den Non-Respondern blieben die ALT-Werte gleich.

- Bei den *Rückfall-Patienten* stiegen die ALT-Werte kurzfristig nach dem Rückfall und gingen dann auf die Ausgangswerte zurück.

Insgesamt zeigt die Studie also vergleichbare Ansprechraten auf eine Interferon-Ribavirin-Therapie bei Hepatitis-C-Patienten mit *normalen* und bei Patienten mit *erhöhten* ALT-Werten. Die Indikation zur Therapie bei der Subgruppe der Hepatitis-C-Infizierten mit normalen ALT-Werten wird bestimmt von folgenden Faktoren:

- Chance auf Eradikation

- Symptomatik
- Histologie
- Vermutete Progressionsgeschwindigkeit
- Übertragungsrisiko

Die Faktoren sollten individuell abgewogen werden, dabei spielt auch die aktuelle persönliche Situation des Betroffenen eine Rolle (z. B. beruflicher Stress).

In Zukunft sollten „normale“ Leberwerte auf jeden Fall kein Grund für einen *Therapieausschluss* sein, zumal die Definition des Normbereichs nach heutiger

Kenntnis sehr großzügig ist. Pegyliertes Interferon alfa-2a ist in den USA bereits auch bei nicht erhöhten ALT-Werten zugelassen, in Europa erwartet die Firma Hoffmann-La Roche die Zulassung Ende 2004.

Quelle

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem, Homburg/Saar. Journalisten-Workshop „Bedeutung der Transaminasen für die Entscheidung zur Therapie“, Frankfurt, 20. Februar 2004, veranstaltet von Hoffmann-La Roche AG.

Bettina Polk,
Stuttgart

Schizophrenie-Rezidivprophylaxe

Langzeittherapie mit Risperidon-Depot wird evaluiert

Die Rückfallprophylaxe bei Schizophrenie-Patienten mit der Depot-Formulierung von Risperidon soll unter naturalistischen Bedingungen in einer Spiegelstudie evaluiert werden. Das Internet-basierte Register mit Daten von geplanten 3 000 Patienten soll Aufschluss über den Krankheitsverlauf unter der Depot-Behandlung und über deren pharmakoökonomischen Wert erlauben.

Außerhalb klinischer Studien erleiden 50 % der Patienten mit einer Schizophrenie im ersten Behandlungsjahr ein Rezidiv, innerhalb von fünf Jahren sind es rund 80 %. Eine bedeutende Ursache ist die *mangelnde Compliance*, neben anderen Faktoren wie Problemen in der Familie und am Arbeitsplatz. Stärkster Prädiktor für das Absetzen der Therapie sind extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund sollten atypische Neuroleptika mit einer geringeren EPS-Inzidenz eine bessere Langzeit-Wirksamkeit aufweisen. Tatsächlich hat eine Metaanalyse von elf Studien ergeben, dass die Rezidivprophylaxe mit neuen (atypischen) Antipsychotika erfolgreicher ist als mit konventionellen Neuroleptika (i. d. R. Haloperidol); die gepoolte Ein-Jahres-Rückfallrate sank von 23 % auf 15 %. Dieses Ergebnis ist aber vermutlich noch verbesserungsfähig, denn nach verschiedenen Erhebungen ist die Therapietreue der Patienten auch beim Einsatz atypischer Neuroleptika nicht zufrieden stellend und nach einem Jahr ähnlich wie

mit konventionellen Neuroleptika. Der Verbesserung der Compliance dient zum einen die *Psychoedukation* (des Patienten und/oder seiner Angehörigen). Eine weitere Compliance-sichernde Maßnahme ist der Einsatz von *Depot-Neuroleptika*. Unter den atypischen Neuroleptika existiert eine Depotform bislang nur für Risperidon (Risperdal® Consta®).

Die Depot-Behandlung mit Risperidon kann den Bedarf an stationärer Behandlung senken und so trotz höherer Kosten für das Neuroleptikum insgesamt zu deutlichen Kosteneinsparungen führen. Das ergab – für schwedische Verhältnisse – die Auswertung von Behandlungsdaten in Form einer *Spiegelstudie*. Dabei werden für jeden Patienten angemessene Zeiträume vor und nach Beginn der zu bewertenden Intervention ausgewertet, die Patienten dienen also als ihre eigene Kontrolle.

In der schwedischen Studie wurden Daten von 92 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung ausgewertet, die durchschnittlich 43 Monate mit der Depotform von Risperidon behan-

delt wurden. Verglichen wurde mit dem vorangegangenen Krankheitsverlauf über einen Zeitraum, der der individuellen Depot-Behandlungsdauer entsprach. In diesem Zeitraum waren 53 % der Patienten mindestens einmal *stationär behandelt* worden. Nach Beginn der Depot-Behandlung wurde nur bei 36 % der Patienten eine stationäre Behandlung erforderlich, das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 33 %. Noch deutlicher war der Rückgang beim Anteil der Patienten, die zwei- oder dreimal stationär aufgenommen werden mussten. Die durchschnittliche *stationäre Verweildauer* sank unter der Depot-Behandlung von 85 Tagen auf 45 Tage. Die *kumulative stationäre Behandlungsdauer* sank von 6635 Tagen auf 2404 Tage während durchschnittlich 43 Monaten; daraus errechnete sich eine Abnahme der stationären Behandlungsdauer um 21 Tage pro Patient und Jahr (bezogen auf die mindestens einmal stationär behandelten Patienten).

Das LASER-Projekt

Um die rezidivprophylaktische Wirksamkeit der Depot-Behandlung mit Risperidon und ihre Kosteneffektivität unter realitätsnahen Bedingungen zu untersuchen, wurde in Deutschland im März 2004 das *LASER-Projekt* (Langzeitbehandlung schizophrener Patienten zur Rezidivprophylaxe) begonnen. Es handelt sich um ein Internet-basiertes Patientenregister, in dem die Behandlungsdaten von schizophrenen Patienten retrospektiv 12 Monate vor und pro-

spektiv 24 Monate nach Beginn einer Risperidon-Depot-Behandlung dokumentiert und ausgewertet werden sollen. Zur Teilnahme aufgefordert sind niedergelassene Ärzte und Ambulanzen. Mit einem eigenen Login und Passwort erhalten sie Zugang zu den Eingabemaschinen des Registers.

Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten in das Register ist, dass innerhalb der letzten 14 Tage eine Depot-Behandlung mit Risperidon begonnen wurde. Retrospektiv für die letzten 12 Monate werden die Medikation und die Krankenhausaufenthalte erfasst. Prospektiv werden alle drei Monate Symptomatik, Rezidivhäufigkeit, klinischer Gesamteindruck (CGI), Funktionsniveau (GAF), Compliance und Krankenhausaufenthalte dokumentiert.

Die Auswertung erfolgt anonymisiert und soll unter anderem die Frage klären, ob unter der Therapie mit dem Depot-Präparat die Rezidivraten (weiter) verringert werden und ob bestimmte Patienten besonders von dieser Therapieform profitieren. Eine pharmakoökonomische Auswertung ist ebenfalls vorgesehen. Des Weiteren haben die teilnehmenden Ärzte die Möglichkeit, ihre eigenen Behandlungsdaten im Vergleich zur Gruppe auszuwerten und so beispielsweise anhand der Rückfalldaten Informationen über die eigene Behandlungsqualität zu erhalten.

Das LASER-Projekt wird in mehreren Ländern durchgeführt. In Deutschland sollen Daten von 3000 Patienten gewonnen werden. In Australien und Spanien hat die Patientenaufnahme ebenfalls be-

gonnen. Geplant oder in der Pilotphase ist das Projekt in Kanada, Großbritannien, Taiwan, Hongkong, den Niederlanden und den USA.

Quellen

- Dr. med. Stefan Leucht, München, Prof. Dr. med. Dieter Naber, Hamburg, Pressekonferenz „Start des LASER-Projektes in der Schizophreniebehandlung: Mit Risperdal® Consta® Rezidiven wirksam vorbeugen“, Hamburg, 5. März 2004, veranstaltet von Janssen-Cilag.
- Eriksson L, et al. Risperidon in Depotform reduziert signifikant die Notwendigkeit zur stationären psychiatrischen Behandlung. 42. Jahrestagung des American College of Neuropsychopharmacology, Puerto Rico, 7. bis 11. Dezember 2003 [Poster, deutsche Übersetzung].

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Fortgeschrittenes Kolonkarzinom

Adjuvante Therapie mit Capecitabin oder 5-FU/LV?

Bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III, die nach kurativer Operation adjuvant behandelt werden, ist Capecitabin (Xeloda®) besser verträglich als Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/LV). Dies zeigen die in der X-ACT-Studie erhobenen Daten zur Verträglichkeit, die im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma Hoffmann-La Roche beim Deutschen Krebskongress vorgestellt wurden.

In der adjuvanten Therapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms (Stadium III, Dukes' C) gilt derzeit die Bolus-Applikation von Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/LV) als Standard, wobei nach den Ergebnissen klinischer Studien die wöchentlichen Schemata ebenso wirksam sind wie die monatliche Applikation. Obwohl die Wirksamkeit einer adjuvanten 5-FU/LV-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom eindeutig belegt ist und dementsprechend von den Fachgesellschaften empfohlen wird, werden in der täglichen Praxis nur relativ wenige Patienten Leitlinien-gerecht adjuvant mit 5-FU/LV behandelt. Verantwortlich hierfür könnte das ungünstige Toxizitätsprofil sein, das besonders bei älteren Patienten als problematisch bewertet wird.

Nachdem zunächst beim *metastasierten* Kolorektalkarzinom gezeigt werden konnte, dass das oral applizierbare Flu-

orouracil-Prodrug *Capecitabin* bei besserer Verträglichkeit mindestens ebenso gut wirksam ist wie 5-FU/LV, wurde in der X-ACT-Studie untersucht, ob dies auch für die *adjuvante* Situation gilt. Voraussetzung für die Aufnahme in die randomisierte Phase-III-Studie war ein histologisch nachgewiesenes Kolonkarzinom im Stadium III, das höchstens acht Wochen zuvor mit kurativer Intention reseziert worden war. Die adjuvante Therapie dauerte 24 Wochen. 993 Patienten wurden mit Capecitabin (1 250 mg/m², zweimal täglich p. o., Tag 1–14, alle 21 Tage) behandelt, 974 mit dem Mayo-Klinik-Regime (Folinsäure 20 mg/m² i. v. als schnelle Infusion, unmittelbar gefolgt von Fluorouracil 425 mg/m² als i. v. Bolus, Tag 1–5, alle 28 Tage).

19 Monate nach Aufnahme des letzten Patienten wurde eine prospektiv geplante *Sicherheitsanalyse* durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass die mit Capecitabin behandelten Patienten nicht nur insgesamt statistisch signifikant seltener von Nebenwirkungen betroffen waren, auch Nebenwirkungen vom NCIC-CTC-Grad 3/4 wurden deutlich seltener dokumentiert. Unterschiede bestanden erwartungsgemäß auch im Nebenwirkungsprofil: Während als häufigste unerwünschte Wirkung in der Capecitabin-Gruppe ein Hand-Fuß-Syndrom auftrat, dominierten unter 5-FU/LV Schleimhauttoxizitäten, wie Diarrhö und Stomatitis, sowie Übelkeit und Erbrechen. Verglichen mit dem Mayo-Klinik-Schema zeigte Capecitabin in der adjuvanten Situation des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil. Das Fluorouracil-Prodrug war bei älteren Patienten über 65 Jahren ebenso sicher wie bei Jüngeren.

Quellen

- Dr. Norbert Marschner, Freiburg, Satellitensymposium „Verbesserte adjuvante Therapien bei kolorektalen Karzinomen“, veranstaltet von Sanofi-Synthelabo und Hoffmann-La Roche anlässlich des 26. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 29. Februar 2004.
- Scheithauer W, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-43.

Dr. Barbara Bornkessel,
Bremen

Metastasiertes NSCLC

First-Line-Therapie mit Docetaxel und Platin verlängert das Überleben

Mit der Kombination Docetaxel (Taxotere®) plus Cisplatin in der Erstlinientherapie überleben nach zwei Jahren mehr Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) als mit der Kombination Vinorelbin plus Cisplatin und Vindesin plus Cisplatin.

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) wird bei etwa drei Viertel der Patienten erst in den späten, meist inoperablen Stadien III und IV diagnostiziert, davon 40 % im metastasierten Stadium IV. Die Prognose ist in diesen beiden Stadien relativ schlecht. Wenn die Patienten noch einen guten Allgemeinzustand haben, also an weniger als der Hälfte des Tages bettlägerig sind, kann in der palliativen Therapie eine Platin-haltige Chemotherapiekombination das Überleben statistisch signifikant besser gewährleisten als eine Best Supportive Care. Kombiniert werden Cisplatin oder Carboplatin mit den Substanzen Etoposid, Ifosfamid oder Vindesin – diese Arzneistoffe wurden alle vor 1990 entwickelt – oder mit den neueren Substanzen Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel.

Grundlage der 2003 erteilten Zulassung von Docetaxel in Kombination mit Cisplatin in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC war die Phase-III-Studie Tax 326 (Fosella et al., 2003). Insgesamt 1 218 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC der Stadien IIIb/IV erhielten randomisiert entweder Docetaxel/Cisplatin, Docetaxel/Carboplatin oder Vinorelbin/Cisplatin.

Unter Docetaxel/Cisplatin war im Vergleich zu Vinorelbin/Cisplatin die mediane Gesamtüberlebenszeit länger (11,3 versus 10,1 Monate) und die Ansprechratesignifikant höher (32 % versus 25 %, $p=0,029$). Mit Docetaxel überlebten mehr Patienten als mit Vinorelbin: nach einem Jahr 46 % versus 21 % und nach zwei Jahren 21 % versus 14 %.

In der Docetaxel-Gruppe traten signifikant weniger schwere Anämien (7 % versus 24 %, $p<0,001$), schwere Übelkeit (10 % versus 16 %, $p<0,01$) und schweres Erbrechen (8 % versus 16 %, $p<0,01$) auf.

In einer weiteren Phase-III-Studie (Kubota et al., 2004) mit 302 auswertbaren Patienten, die sich bereits alle im Stadium IV befanden, wurden die Kombinationen Docetaxel/Cisplatin und Vindesin/Cisplatin verglichen. Auch in dieser Studie überlebten mehr Patienten mit Docetaxel als mit Vindesin: nach einem Jahr 47,0 % versus 41,4 % und nach zwei Jahren 24,4 % versus 12,3 %. Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Docetaxel-Gruppe 11,3 Monate und in der Vindesin-Gruppe 9,6 Monate.

Welche Reihenfolge besser ist – Docetaxel/Cisplatin in der Erstlinientherapie gefolgt von Vinorelbin oder umgekehrt Vinorelbin/Cisplatin gefolgt von Docetaxel –, wurde in einer Studie mit 225 Patienten im NSCLC-Stadium IV untersucht (Coudert et al., 2003). Nach zwei Jahren lebten noch 18 % der Patienten, die zuerst Docetaxel und danach Vinorelbin erhielten, im Vergleich zu 8 %, die zunächst mit Vinorelbin behandelt wurden.

Quelle

Prof. Dr. Frank Griesinger, Göttingen, Pressekonzferenz „NSCLC und Prostatakarzinom: Verbesserte Überlebensraten dank neuer Therapieoptionen“, veranstaltet von Aventis Pharma Deutschland im Rahmen des 26. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 28. Februar 2004.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 23 4688-1, Fax (05241) 23 4688-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1. 10. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 353/ 352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“: jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland 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.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart