

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 2
Februar 2006

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
Dipl.-Journ. Bettina Polk
Dr. Annemarie Musch
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.arzneimitteltherapie.de>

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. Krieglstein, 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
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
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

Spontanremissionen in der Onkologie:

Wer nicht an Wunder glaubt, ist kein Realist!

31

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Christian Jackisch, Offenbach

Antikörpertherapie beim Mammakarzinom

Aktueller Stand 2005

32

Übersichten

Erhard Hiller, München

Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten

Prophylaxe und Therapie

35

Die Expertenkommission der Infektligen: Dieter Adam, Klaus-F. Bodmann,
Wolfgang Elies, Cordula Lebert, Kurt Naber, Fritz Sörgel, Arne Rodloff,
Friedrich Vogel, Hannes Wacha

Behandlung von Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege

43

Originalarbeit

Matthias Trautmann, Stuttgart, Philipp Lepper, Ulm, und Klaus-Friedrich
Bodmann, Hildesheim

Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* unter anti- biotischer Therapie

Eine vergleichende Analyse von Literaturdaten für Piperacillin/Tazo-
bactam und Imipenem

50

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

IMAGINE-Studie: Kein ACE-Hemmer direkt nach Bypass-Operation

Akutes Koronarsyndrom: Routinemäßige und selektive kardiale Intervention führen zu ver-
gleichbaren Ergebnissen

Osteoporose: Therapieansprechen unter Alendronsäure besser als unter Risedronsäure

57

Aus Forschung und Entwicklung

Lipidsenker: Ezetimib hemmt Niemann-Pick-C1-like-1-Protein

Natriuretisches Peptid Typ B: Risikofaktor für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse

60

Nebenwirkungen

HAART-induzierte Lipodystrophie: Wie vermeiden, wie behandeln?

61

Therapiehinweise

Hepatitis B und C und AIDS: Therapie von Koinfektionen

Hepatitis B: Differenzierte Therapie bei chronischer Hepatitis B

Morbus Crohn: Certolizumab pegol als neue Therapieoption?

Schweres allergisches Asthma bronchiale: Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zugelassen

Tuberkulintest: Wie stark wird er durch die BCG-Impfung beeinflusst?

62

Impressum

70

Spontanremissionen in der Onkologie: Wer nicht an Wunder glaubt, ist kein Realist!

Spontane Rückbildungen von Krebsgeschwülsten sind zwar jedem onkologisch tätigen Arzt bekannt, werden jedoch meist nur hinter vorgehaltener Hand besprochen. Auch wurden sie lange Zeit geleugnet oder entsprechende Beobachtungen als Fehldiagnose abgetan nach dem Motto: Die Theorie bestimmt, was wir beobachten! Die Tatsache, dass sich bösartige Erkrankungen auch ohne die ärztliche Kunst zurückbilden können, ist seit Jahrhunderten als „medizinisches Wunder“ in Legenden überliefert. Doch eine systematisch-wissenschaftliche Aufmerksamkeit hat dieses seltene Phänomen bisher in der Medizin kaum gefunden. Keine Frage, das Thema spontane Remissionen oder Spontanheilungen bei malignen Erkrankungen ist schwierig; denn nur wenige Wissenschaftler sind bereit, sich mit diesem Thema zu beschäftigen.

Der Krankheitsverlauf bei Tumorpatienten kann individuell sehr unterschiedlich sein. So werden wir immer wieder mit Patienten konfrontiert, die deutlich länger und besser als der „Durchschnitt“ leben. Dazu kommt, dass heute mit modernen Therapiestrategien spektakuläre Erfolge in der Tumorbehandlung erreicht werden können. Schwierig ist das Thema aber auch, weil viele Tumorpatienten mit alternativen Heilverfahren behandelt werden, die von der Schulmedizin als unwirksam oder als Scharlatanerie bewertet, von behandelnden Ärzten aber durchaus als Erklärung für den Krankheitsverlauf angesehen werden.

Doch die Existenz von Spontanremissionen bei Tumorerkrankungen kann heute nicht mehr ernsthaft in Zweifel gezogen werden, obwohl ein solches Phänomen keinesfalls mit Heilung oder Gesundheit gleichgesetzt werden kann; denn trotz einer Spontanremission kann eine Tumorerkrankung sich im weiteren Verlauf sehr ungünstig entwickeln, so dass betroffene Patienten sogar schneller versterben, als es ihrer statistischen Überlebenszeit entspricht.

Der modernen Wissenschaft gelang es in den letzten Jahren, einige Erklärungshypothesen für Spontanremissionen zu entwickeln und sie zu-

mindest auch teilweise zu belegen. Eine entscheidende Rolle dürfte das Immunsystem spielen. Es ist in der Lage, Tumorzellen in die Apoptose oder Nekrose zu treiben oder aber die Umwandlung einer bösartigen Zelle zu einer Normalzelle zu induzieren. Auch hormonelle Einflüsse sind beteiligt. Dafür spricht z. B. die Beobachtung von Spontanremissionen bei Mammakarzinomen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Schwangerschaft, einer Entbindung oder der Menopause beobachtet wurden. Neuere Untersuchungen sprechen dafür, dass der Körper auch selbst in der Lage ist, Substanzen zu bilden, die die Gefäßneubildung im Bereich von Tumoren hemmen, mit der Folge, dass der Tumor „aushungert“.

Ein sehr interessantes Thema ist die Rolle der Psyche. Dabei steht die Frage im Mittelpunkt: Beeinflusst der Krebs die Psyche oder die Psyche den Krebs? Bei kritischer Würdigung des derzeitigen Forschungsstands können Spontanremissionen jedoch nicht auf bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, willentliche Anstrengungen oder andere spezifische psycho-spirituelle Behandlungsverfahren zurückgeführt werden.

Trotz solcher Erklärungsversuche ist die Beobachtung einer Spontanremission bei einem Tumorpatienten immer noch ein aufregendes Erlebnis. Es zeigt, dass das Wissen der Medizin und somit die naturwissenschaftliche Erklärung von Krankheitsverläufen noch sehr begrenzt sind. Dies sollte uns zu einer gewissen Bescheidenheit veranlassen, und außerdem zu der Erkenntnis Anlass geben, dass unser eindimensionaler Verstehenshorizont der Wirklichkeit in der Medizin nicht immer gerecht wird. Somit dürfen, ja sollten wir sogar an Wunder glauben; denn wer nicht an Wunder glaubt ist, kein Realist! Und das, was der französische Philosoph Michel de Montaigne vor über 500 Jahren einmal formulierte, gilt auch heute noch im Zeitalter der modernen Medizin: „Weiß man denn, was einen gesund gemacht hat? Die Heilkunst, das Schicksal, der Zufall oder Omas Gebet?“

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Antikörpertherapie beim Mammakarzinom

Aktueller Stand 2005

Christian Jackisch, Offenbach

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms hat durch den Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) in der Mono- und Kombinationstherapie eine unglaubliche Erweiterung erfahren. In der adjuvanten Therapiesituation führen die Ergebnisse von drei internationalen Studien in absehbarer Zeit zur Einführung einer Trastuzumab-Therapie bei Mammakarzinom-Patientinnen mit einem Her2-neu überexprimierenden Tumor.

Auf die notwendige Qualität der Her2-neu-Untersuchung am Primärtumor durch den Pathologen ist zu achten. Angesichts der großen Bedeutung einer antikörperhaltigen adjuvanten Therapie sowie des hohen zu erwartenden Kostendrucks rückt die qualitätsgesicherte Her2-neu-Testung entscheidend in den Fokus der öffentlichen Diskussion.

Derzeit kann davon ausgegangen werden, dass die kombinierte Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie, wie in amerikanischen Studien durchgeführt, offensichtlich einer rein sequenziellen Therapie vorzuziehen ist. Eine regelmäßige kardiale Überwachung, vor und während einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie, ist ebenfalls zu fordern. Eine Kostenübernahme zur Therapie mit Trastuzumab sollte in der adjuvanten Situation vorliegen. Eine grundsätzliche Entscheidung der Kostenträger ist nach Wertung der nun vorliegenden Publikationen der beschriebenen Studien in naher Zukunft zu erwarten.

Arzneimitteltherapie 2006;24:32–4.

Die Therapie von malignen Erkrankungen erlebt derzeit sowohl in der Hämatologie-Onkologie als auch bei einer Vielzahl von soliden Tumoren mit dem Einsatz einer spezifischen Antikörpertherapie den Eintritt in eine neue Dimension der Therapieoptionen.

Ein interessantes Kapitel stellt dabei die *zielgerichtete Therapie* – darum handelt es sich bei der Antikörpertherapie – dar. Angriffspunkt der Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin®) ist der Her2-neu-Rezeptor, der auf der Zelloberfläche von Brustkrebszellen lokalisiert ist. Die Entdeckung des Rezeptors stellt den eigentlichen Meilenstein dieser neuen und faszinierenden Behandlungsform dar. Für die Therapie des Mammakarzinoms mit jährlich etwa 50 000 registrierten Neuerkrankungen und etwa 20 000 Todesfällen in Deutschland ist diese Therapieoption mit vielen neuen Hoffnungen verbunden.

Prädiktive Bedeutung des Her2-neu-Rezeptors

Nach aktuellen Angaben erkranken 8 bis 9 % aller Frauen in westlichen Industrienationen an Brustkrebs, womit dieser bei Frauen eine der häufigsten Krebserkrankungen ist. Weltweit wird jährlich bei über einer Million Frauen die Diagnose Brustkrebs gestellt, und nahezu 400 000 Frauen sterben jedes Jahr an dieser Krankheit.

Wir kennen heute eine Vielzahl von Rezeptoren mit unterschiedlicher prognostischer Relevanz beim Mammakarzinom. Aber nur wenige dieser Rezeptoren haben, ähnlich den Hormon-Rezeptoren, eine echte prädiktive Bedeutung für oder gegen den Einsatz eines Medikaments. In den vergangenen 20 Jahren haben wir dank der Resultate klinischer Studien erkennen müssen, dass der Einsatz antihormoneller The-

rapieformen bei Mammakarzinomen kontraindiziert ist, wenn weder Estrogen- noch Progesteron-Rezeptoren exprimiert werden.

Die Her2-neu-Testung

Beim Her2-positiven Mammakarzinom (etwa 20 % aller Patientinnen) befindet sich auf der Oberfläche der Tumorzellen eine vermehrte Anzahl der Her2-Rezeptoren. Sie sind Angriffspunkt des humanisierten Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®). Der Nachweis, ob eine Antikörpertherapie grundsätzlich möglich ist, kann durch den Nachweis

Prof. Dr. med. Christian Jackisch, Klinikum Offenbach, Abteilung für Gynäkologie, Starkenburgering 66, 63069 Offenbach, E-Mail: Christian.Jackisch@klinikum-offenbach.de

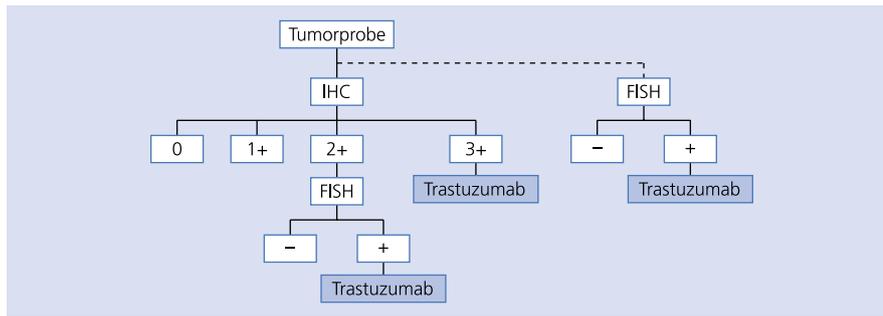


Abb. 1. Ablauf der Her2-Testung (ICH = Immunhistochemie, FISH = Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung)

einer Überexpression des Rezeptorproteins auf der Zelloberfläche oder durch eine FISH-Testung erfolgen, die angibt, ob eine nukleäre Amplifikation vorliegt (Abb. 1). Die im September 2005 publizierten endgültigen Empfehlungen der St.-Gallen-Konsensus-Konferenz 2005 fordern zur Risikoabwägung bei Primärdiagnose den Nachweis der Überexpression oder Amplifikation des Her2-neu.

Wirkungsweise von Trastuzumab

Trastuzumab blockiert den Rezeptor, so dass der Empfang der Wachstums-signale unterbunden wird. Die Überexpression ist somit nicht nur ein negativer prognostischer Faktor, sondern auch ein prädiktiver Faktor für den Einsatz von Trastuzumab. Handelt es sich um eine Überexpression von Her2-neu, so kann sich mit Trastuzumab eine Proliferationshemmung, aber auch eine direkte zytotoxische Wirkung entfalten. Zusätzlich kommt es zu einer Down-Regulation der Her2-neu-Rezeptoren, was wiederum einen therapeutischen Effekt hat.

Trastuzumab ist relativ gut verträglich. Übelkeit und Erbrechen treten nicht auf. Zytokin-bedingte Nebenwirkungen können dagegen vorkommen. Wichtig ist allerdings, vor und während der Antikörpertherapie, die myokardiale Leistungsfähigkeit mittels Echokardiographie (Bestimmung der linksventrikulären Auswurf-fraktion – LVEF) in regelmäßigen (dreimonatigen) Abständen zu kontrollieren. Ein Abfall der LVEF oder eine klinisch evidente Herzinsuffizienz sind einer der häufigsten Grün-

de, die zu einer Unterbrechung oder in seltenen Fällen auch zu einem Absetzen der Therapie führen können.

Trastuzumab beim metastasierten Mammakarzinom

Seit 1998 ist Trastuzumab weltweit bei mehr als 230000 Patientinnen mit Her2-positivem Brustkrebs eingesetzt worden. In der EU besteht die Zulassung bei metastasiertem Mammakarzinom seit dem Jahr 2000. Neben der kombinierten Anwendung mit einer Chemotherapie (z. B. Docetaxel) als Erstlinientherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen mit Her2-positivem metastasierendem Brustkrebs ist Trastuzumab auch als Erstlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel angezeigt, vor allem bei den Frauen, bei denen Anthracycline nicht geeignet sind. Bei Frauen mit einer Her2-neu-Überexpression, für die grundsätzlich eine Chemotherapie im metastasierten Stadium erwogen wird, kann diese von Beginn an mit Trastuzumab kombiniert eingesetzt werden. Ein späterer Einsatz der Anti-

körpertherapie führt zu einer nicht mehr zu korrigierenden Verschlechterung des Gesamtüberlebens.

Trastuzumab in der adjuvanten Therapie

Ist der Einsatz von Trastuzumab beim Her2-neu überexprimierenden metastasierten Mammakarzinom mittlerweile zu einer Standardbehandlung geworden, so wurden auf der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO 2005) die ersten Auswertungen von drei Studien zum Einsatz von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie (nach Operation und Strahlentherapie) des Mammakarzinoms vorgestellt:

- eine kombinierte Analyse der amerikanischen Studien (NSABP-B31 und der NCCTG-N9831) und
- die Daten der adjuvanten internationalen HERA-Studie.

Wie **Abbildung 2** zeigt, gibt es in jeder Studie einen Therapiearm ohne Trastuzumab, und in allen Fällen wird die Antikörpertherapie nach Abschluss oder in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt.

Die erste gemeinsame Auswertung der beiden amerikanischen Studien basiert auf einer Analyse der insgesamt 3351 behandelten Patientinnen. Der absolute Unterschied im krankheitsfreien Überleben betrug nach 3 Jahren 12% und nach 4 Jahren 18% zu Gunsten der Hinzunahme von Trastuzumab zur Chemotherapie (Abb. 3, Abb. 4). Der absolute Unterschied in der Zeit bis zur ersten Metastasierung betrug nach 3 Jahren

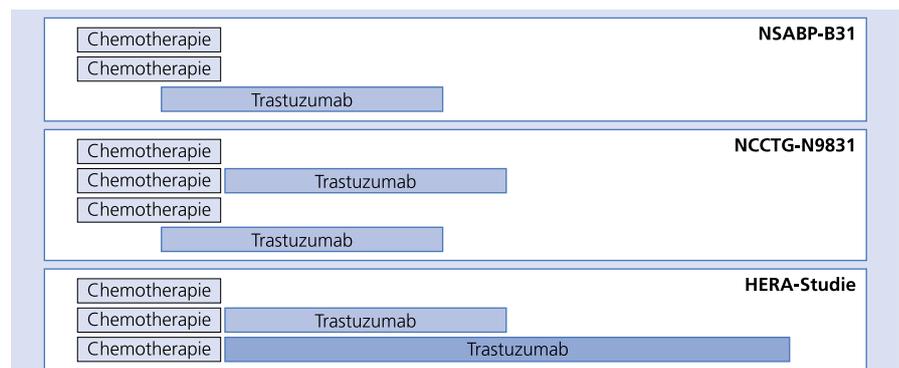


Abb. 2. Schematische Darstellung des Designs der NSABP-B31, NCCTG-N9831 und der Hera-Studie

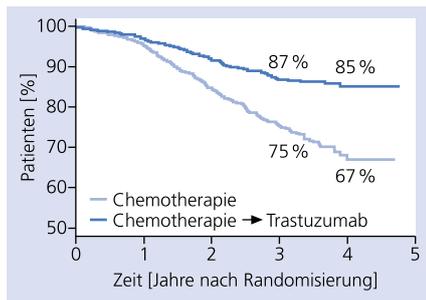


Abb. 3. Krankheitsfreies Überleben 5 Jahre nach Randomisierung in der gemeinsamen Auswertung der NSABP-B31 und der NCCTG-N9831

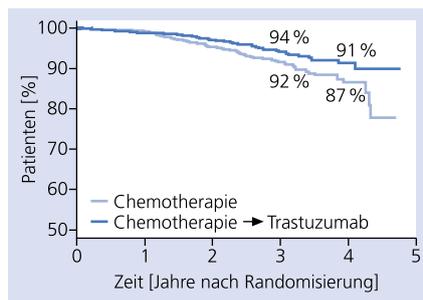


Abb. 4. Überleben 5 Jahre nach Randomisierung in der gemeinsamen Auswertung der NSABP-B31 und der NCCTG-N9831

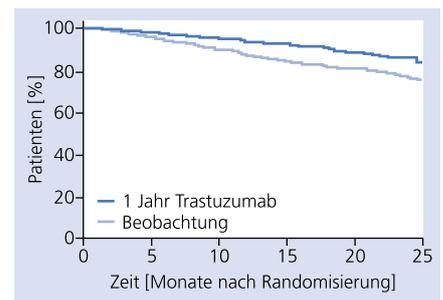


Abb. 5. Krankheitsfreies Überleben in der HERA-Studie: Einjährige Trastuzumab-Therapie vs. nicht Trastuzumab-haltige Therapie

9 % und nach 4 Jahren 16 % zu Gunsten der antikörpergestützten Studienarme. Das Gesamtüberleben war ebenfalls signifikant mit 94 % versus 92 % nach 3 Jahren und 91 % gegenüber 87 % nach 4 Jahren in den beiden Studien zu Gunsten der Trastuzumab-haltigen Arme erhöht.

Das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen betrug im Trastuzumab-haltigen Studienarm 4,1 % gegenüber 0,7 % im Chemotherapie-Arm ohne den Antikörper.

Für nodal-positive, Her2-neu überexprimierende Mammakarzinom-Patientinnen ergab die Trastuzumab-haltige Therapie zusätzlich zur Chemotherapie eine absolute Rezidiv-Risikoreduktion nach 3 Jahren von 7 %. Die Hinzunahme von Trastuzumab reduzierte ferner das Auftreten von Metastasen um absolut 5,75 % nach 3 Jahren.

Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 2 Jahren betrug die relative Verbesserung des Überlebens 33 % durch die Hinzunahme von Trastuzumab.

Trotz der erstaunlich geringen kardialen Toxizität wird weiterhin eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Ein negativer Einfluss auf die Pumpfunktion des Herzens ergibt sich in der Größenordnung von 0 % im Kontrollarm und 2,2 % im sequenziellen Arm (Chemotherapie gefolgt von Trastuzumab) sowie 3,3 % im Chemotherapie-plus-Trastuzumab-Arm.

Die meisten Patientinnen, die in Deutschland im Rahmen von klinischen Studien zu dieser Fragestellung behandelt wurden, wurden innerhalb der HERA-Studie behandelt. Mit knapp 900 Pa-

tientinnen führten die 76 deutschen Zentren die Rekrutierung weltweit an. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Primärbehandlung (abgeschlossener adjuvanter bzw. neoadjuvanter Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie) in eine Gruppe mit einjähriger Trastuzumab-Behandlung versus einer Gruppe mit zweijähriger Trastuzumab-Therapie verglichen mit einem Trastuzumab-freien Kontrollarm bei Her2-neu überexprimierenden Mammakarzinom-Patientinnen. Es wurden insgesamt 5 090 Patientinnen in dieser Studie behandelt.

In dieser Auswertung wurden nur die Daten der einjährigen Trastuzumab-Therapie mit dem nicht Trastuzumab-haltigen Kontrollarm verglichen. Das rezidivfreie Überleben betrug nach einer medianen einjährigen Nachbeobachtung 85,8 % im Trastuzumab-haltigen Behandlungsarm und 77,4 % im nicht Trastuzumab-haltigen Behandlungsarm mit einer relativen Risikoreduktion für das krankheitsfreie Überleben von 46 % (Abb. 5). Für das Gesamtüberleben wurde eine relative Risikoreduktion um 24 % erreicht, die wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit noch kein Signifikanzniveau erreichte. Die Inzidenz an kardialen Ereignissen betrug 0 % im Kontrollarm und 0,5 % bei Patientinnen, die ein Jahr mit Trastuzumab behandelt wurden.

Die Auswertung der Zweijahresbehandlung mit Trastuzumab verglichen mit der Ein-Jahresbehandlung wird etwa 2008 zur Verfügung stehen.

Für die Patientinnen, die derzeit noch im Trastuzumab-freien Kontrollarm

behandelt werden, wird sehr bald eine Lösung erarbeitet, die den Patientinnen eine Möglichkeit bietet, eine Therapie mit Trastuzumab für ein Jahr zu erhalten. Die Information erfolgt über die 76 Studienzentren.

Antibodies in breast cancer

In recent years the treatment options in metastatic breast cancer have been substantially empowered by the introduction of trastuzumab, regardless if the antibody is used as monotherapy or in combination with chemotherapy. In contrast, in the adjuvant setting the most recently presented and finally published data from three major clinical phase III trials might suggest the utilisation of trastuzumab not only in the metastatic setting but at the earliest time point, which might be the adjuvant setting for those patients presenting with Her2-neu overexpressing or amplified breast cancer. In this setting the quality of the Her2-neu testing in the primary tumor tissue is the key issue because the test result is of predictive and prognostic value for the treatment and prognosis of an individual woman, affected by Her2-neu overexpression. Thus, a issue of major public interest.

Data from a variety of clinical trials are suggesting that the combination of taxanes and trastuzumab are superior to the sequential use of the two drugs itself.

While on treatment with trastuzumab every patient requires cardiac monitoring on a regular basis, including left ventricular ejection fraction (LVEF) measurement.

At this time it might be useful if prior to the treatment with trastuzumab in the adjuvant setting a health care insurance coverage is available since this setting is still off label use. Finally, the public including patients on treatment are demanding a final registration of trastuzumab in this setting on the level of evidence provided so far.

Keywords: Trastuzumab, antibodies, breast cancer, oncology

Weitere Informationen unter:

www.ago-online.org
www.konkologie.de

Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten

Prophylaxe und Therapie

Erhard Hiller, München

Krebspatienten unterliegen einem erhöhten Risiko, thromboembolische Komplikationen zu erleiden. Dies führt zu einer deutlich erhöhten Morbidität und Letalität. Eine tiefe Venenthrombose kann das erste Zeichen einer noch nicht diagnostizierten Krebserkrankung sein (Paraneoplasie). Jede Operation eines Krebspatienten geht mit einem gegenüber Nichttumorpatienten erhöhten Risiko einer venösen Thromboembolie einher, so dass die medikamentöse Thromboseprophylaxe, bevorzugt mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) für den Hochrisikobereich, indiziert ist. Nach Studienlage profitieren die Patienten von einer auf 3 bis 4 Wochen verlängerten Thromboseprophylaxe. Da die Rate von Katheterverschlüssen niedrig ist, kann derzeit eine allgemeine Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Portsyste men nicht empfohlen werden. Bei Induktionschemotherapie sollte je nach Risikofaktoren individuell zur Frage einer medikamentösen Prophylaxe entschieden werden. Auch in der Sekundärprophylaxe zur Behandlung venöser Thromboembolien haben die NMH einen wichtigen Stellenwert, da sie in Risikosituationen besser als orale Antikoagulanzen steuerbar sind und wahrscheinlich auch in reduzierter Dosierung noch wirken. Im direkten Vergleich mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin waren NMH über einen Zeitraum von 6 Monaten deutlich überlegen. Da NMH nur ein- oder zweimal täglich subkutan injiziert werden und im Regelfall eine Laborüberwachung entbehrlich ist, eignen sie sich auch besonders für den ambulanten Krebspatienten.

Arzneimitteltherapie 2006;24:35–42.

Tab.1. Faktoren, die zur Thrombophilie bei Tumorpatienten beitragen; PAI=Plasminogen-Aktivator-Inhibitor

Tumor-intrinsische Faktoren
● Freisetzung von Gewebefaktor (tissue factor, TF)
● Freisetzung von „Cancer Procoagulant A“ (CPA)
● Erhöhung von Gerinnungsfaktoren, PAI und Thrombozyten
● Endothelschädigung (Tumoreinbruch, über Zytokine)
● Tumor-bedingte Kompression von Venen
Allgemeine Risikofaktoren des Tumorpatienten
● Immobilisation
● Operative Eingriffe
● Chemo- und Strahlentherapie
● Vaskuläre Zugänge (ZVK, Portsyste me)
● Frühere Thrombose
● Höheres Lebensalter

Patienten mit Krebserkrankungen unterliegen aus vielfachen Gründen erhöhten thromboembolischen Risiken. Gründe dafür sind die kontinuierliche Freisetzung von Tumorprokoagulanzen, insbesondere von Gewebefaktor („tissue factor“), bei muzinösen intestinalen Karzinomen auch die Freisetzung eines direkten Faktor-X-Aktivators („Cancer Procoagulant A“), Veränderungen der Blutzusammensetzung (hohe Fibrinogen-, Faktor-VIII- und PAI-Spiegel), sowie Endothelzellschäden. Darüber hinaus kann ein Tumor durch Kompression von großen venösen Gefäßen die Entstehung von Thrombosen begünstigen. Auch durch die Krebserkrankung notwendige medizinische Interventionen, wie Operationen, Chemo- und Strahlentherapie, sowie das Legen von dauerhaften vaskulären Zugängen (z. B. Portsyste men) tragen zur vermehrten Thrombophilie bei (**Tab. 1**).

Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose einer „idiopathischen“ tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie im höheren Lebensalter besteht für die betroffenen Patienten ein deutlich erhöhtes Malignomrisiko [1, 37]. Trotz der häufig nachweisbaren Veränderungen einer Reihe von Hämostasefaktoren, wie Thrombozytose oder hohe Fibrinogenwerte, gibt es keine eindeutigen Parameter, die das Risiko einer bevorstehenden tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie voraussagen lassen. Entsprechende Studien bei Tumorpatienten mit modernen Aktivierungsmarkern erbrachten unbefriedigende Ergebnisse von niedriger Sensitivität und Spezifität [12, 26]. Da es nicht möglich ist, auf Grund von

Prof. Dr. Erhard Hiller, Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis am Rotkreuzplatz, Winthierstr. 7, 80639 München, E-Mail: Erhard.Hiller@gmx.de

Hämostaseparametern eine Voraussage zu treffen, welche Krebspatienten mit großer Wahrscheinlichkeit eine Thrombose erleiden, sollte bei Tumorpatienten mit bestimmten Risikokonstellationen generell eine Thromboseprophylaxe angesetzt werden.

Thromboseprophylaxe

Die medikamentöse Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten ist in verschiedenen klinischen Situationen eindeutig indiziert, wird aber in anderen Situationen unterschiedlich beurteilt. Zu den eindeutigen Indikationen einer Prophylaxe gehören aufgrund der Studienlage ohne Einschränkung operative Eingriffe, während die Indikation zur Prophylaxe bei der Einleitung einer Chemotherapie oder der Behandlung mit Hormonen oder Antihormonen weniger klar ist. Unterschiedlich beurteilt wird auch die Indikation einer Thromboseprophylaxe bei zentralvenösen Verweilkathetern und Portsystemen. Darüber hinaus wird man sich, weniger zwingend aufgrund von Studien oder Konsensus als vielmehr „gefühlsmäßig“, bei bestimmten Tumorpatienten, die längerfristig immobilisiert sind oder deren Tumorhistologie sehr ungünstig ist und ein rasches Wachstumsverhalten aufweist, für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe entscheiden.

Operationen

Operative Eingriffe und die dadurch bedingte Immobilisation der Patienten stellen per se ein erhöhtes Thromboserisiko dar und sind unbestrittene Indikationen für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Nach einer Analyse des American College of Chest Physicians 1995 entwickeln Krebspatienten ohne Thromboseprophylaxe in 40 bis 80 % der Fälle eine Thrombose der Unterschenkelvenen und in 10 bis 20 % eine proximale Venenthrombose [6]. Für tödliche Lungenembolien ohne Thromboseprophylaxe bei Krebspatienten werden Zahlen zwischen 1 und 5 % angegeben.

Die hohen Thromboseraten bei operativen Eingriffen von Tumorpatienten

unterstreichen die Notwendigkeit, ohne Einschränkung eine peri- und postoperative, medikamentöse Thromboseprophylaxe vorzuschreiben. In den 70er und 80er Jahren war die Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem, unfractioniertem Heparin (UFH), 10 000 bis 15 000 I.E./Tag, welches 2 Stunden präoperativ s.c. erstmals verabreicht wurde und dann je nach Risiko entweder alle 12 Stunden oder alle 8 Stunden über 7 bis 10 Tage fortgesetzt wurde, die Prophylaxe der Wahl. Aus einer Metaanalyse mit allgemein chirurgischen Patienten geht hervor, dass bei Krebspatienten, die niedrig dosiertes Heparin erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Heparin die postoperative Thromboserate von 30,6 % auf 13,6 % zurückging [6]. Nach Einführung der *niedermolekularen Heparine* (NMH) erfolgte in den vergangenen 15 Jahren die prophylaktische Behandlung chirurgischer Patienten zunehmend mit diesen Substanzen. Die wesentlichen Vorteile der NMH sind die überlegene und voraussagbare Bioverfügbarkeit von 90 % und die längere Halbwertszeit gegenüber UFH, so dass eine einmalige subkutane Injektion täglich ausreicht. Darüber hinaus besteht ein geringeres Risiko, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT II) auszulösen.

In einer großen Zahl von Studien an chirurgischen Patienten konnte gezeigt werden, dass NMH gegenüber UFH in Wirksamkeit und Sicherheit mindestens ebenbürtig, im Trend sogar teilweise besser sind [19]. In zwei Studien wurde die prophylaktische Wirksamkeit von NMH zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen bei Krebspatienten, die sich einer abdominalen Operation unterziehen mussten, untersucht. In der ersten Studie wurden zwei Dosierungen des NMH *Dalteparin*, nämlich 2 500 oder 5 000 Anti-Xa-Einheiten (I.E.) verglichen [2]. Bei den Krebspatienten fiel die Rate venöser Thromboembolien (VTE) von 14,9 % bei einer Dosierung von 2 500 I.E. auf 8,5 % bei einer Dosierung von 5 000 I.E. Hiermit konnte gezeigt werden, dass für Tumorpatienten eine Dosierung, die für Nichttumorpatienten ausreichend sein

mag, nicht suffizient ist, und dass die unter einer erhöhten Dosierung erzielte geringere VTE-Rate nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht.

In einer zweiten Studie wurde das NMH *Enoxaparin* in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich s.c. mit UFH, 5 000 I.E. dreimal täglich, verglichen. Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen betrug 18,2 % in der mit UFH und 14,7 % in der mit dem NMH Enoxaparin behandelten Patientengruppe [9].

Aus diesen Studien lässt sich schließen, dass chirurgische Tumorpatienten immer zur Hochrisikogruppe gerechnet werden müssen und zur Thromboseprophylaxe entweder UFH in einer Dosierung von 15 000 I.E. zwei- oder dreimal täglich oder NMH in einer Dosierung für Hochrisikosituationen verabreicht werden muss. Das bedeutet zum Beispiel, dass die jeweils höhere Dosierung der Präparate Dalteparin (Fragmin®P Forte) oder Enoxaparin (Clexane 40) angewendet werden muss.

Zur Dauer der Heparin-Prophylaxe bei operativen Tumorpatienten gibt es neuere Studien, aus denen in Analogie zu großen orthopädischen Operationen (Hüft-, Knieprothese) abzuleiten ist, dass eine drei- bis vierwöchige Behandlung vorteilhaft ist. In einer doppelblinden Multicenterstudie erhielten 332 Patienten mit geplanter offener Malignom-Operation mit kurativer Zielsetzung in der Bauch- oder Beckenregion Enoxaparin 40 mg/d zunächst über 6 bis 10 Tage. Nachfolgend wurde in einem Arm mit Enoxaparin in derselben Dosierung über weitere 21 Tage weiterbehandelt und in dem anderen Arm ein Placebo verabreicht. Zum primären Studienendpunkt, dem Auftreten einer VTE zwischen Tag 25 und 31, kam es bei 4,8 % der durchgehend mit Enoxaparin behandelten Patienten und bei 12 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen blieb nach 3 Monaten mit 5,5 % thromboembolischen Ereignissen in der Enoxaparin-Gruppe und mit 13,8 % in der Placebo-Gruppe weiterhin bestehen [3]. Auch in einer zweiten ähnlich angelegten Studie konnte Rasmussen et al. [31] zeigen, dass eine auf 4 Wochen

ausgedehnte Thromboseprophylaxe mit 5000 I. E. Dalteparin im Vergleich zur einwöchigen Prophylaxe das Risiko einer VTE von 19,6 % auf 8,8 % senken und somit mehr als halbieren konnte. Die Rate der proximalen Thrombosen ließ sich in dieser Studie von 10,4 auf 2,2 % senken.

Chemo- und Hormontherapie

Eine Vielzahl von Risikofaktoren führt bei Krebspatienten zu einem Zustand der Hyperkoagulabilität. Eine wichtige Rolle nehmen hierbei auch die Behandlung mit zytostatischen Chemotherapeutika (Einzelsubstanzen wie auch Kombinationen von Einzelsubstanzen), Hormone, antihormonell wirksame Substanzen, Strahlentherapie wie auch Wachstumsfaktoren ein [17]. Thromboserisiken nach Krebstherapie hängen unter anderem auch von Interaktionen der verabreichten Substanzen, vom Gewebstyp und Tumorstadium sowie von anderen Risikofaktoren wie Alter, Operation und Immobilisation ab. Obwohl allgemein akzeptiert ist, dass die Krebstherapie Auslöser für thromboembolische Ereignisse sein kann, sind die thromboseauslösenden pathogenetischen Mechanismen nur unzureichend aufgeklärt, da zusätzlich zum Gewebszerfall krankheits- und therapiebedingte Faktoren, wie die Aktivierung und Erhöhung von Gerinnungsproteinen, Veränderungen der Inhibitoren und Endothelschädigungen neben der Freisetzung von Prokoagulanzen aus den Tumoren, das Bild verwirren.

Die meisten Studien, die sich mit thromboembolischen Komplikationen unter Chemotherapie befassen, liegen bei Patientinnen mit Mammakarzinom vor. Einige dieser Studien mit relativ ähnlichen Ergebnissen sollen nachfolgend aufgeführt werden. Zur alleinigen Gabe des Antiestrogens *Tamoxifen* bei nodal-negativen, Hormonrezeptor-positiven Patientinnen (Stadium I) gibt es Daten aus einer Studie mit Tamoxifen versus Placebo. Das Risiko, eine Thromboembolie zu erleiden, betrug 0,9 % in der Tamoxifen- und 0,2 % in der Placebo-Gruppe [10]. In einer kanadischen Studie erlitten 1,4 % der unter einer adju-

vanten Tamoxifen-Therapie stehenden nodal-positiven Patientinnen (Stadium II) eine VTE. Erhielten die Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie mit dem CMF-Schema plus Tamoxifen, so stieg die Rate tiefer Venenthrombosen auf 9,6 % [29]. Ähnliche Ergebnisse wurden in der NSAPP-B20-Studie in den USA erhoben. Tamoxifen allein führte bei 1,8 % der nodal-positiven Frauen zur tiefen Venenthrombose, unter CMF plus Tamoxifen lag die Thromboserate bei 7,0 %. Eine Studie mit prä- und postmenopausalen Patientinnen im Stadium II eines Mammakarzinoms, die entweder über 12 oder 26 Wochen eine Polychemotherapie erhielten, ergab eine Gesamthromboserate von 6,8 % [20]. Saphner et al. [33] analysierten die Daten von sieben aufeinander folgenden Studien der „Eastern Cooperative Oncology Group“. Die adjuvante Chemotherapie von Mammakarzinom-Patientinnen im Stadium II (prä- und postmenopausal) ergab eine venöse und arterielle Gesamthromboserate von 6,8 %. Bei prämenopausalen Patientinnen erhöhte die zusätzliche Gabe des Antiestrogens Tamoxifen die Thromboseraten von 0,8 % (Chemotherapie allein) auf 2,3 % (Chemotherapie plus Tamoxifen). Bei den postmenopausalen Frauen erhöhte die Zugabe der Chemotherapie zu Tamoxifen die Thromboseraten von 2,3 % auf 8,0 % [33]. Die Thrombosen ereignen sich offensichtlich nur während der aktiven Chemotherapie und/oder Antiestrogen-Therapie, nach Beendigung der Therapie kommt es zu einer raschen Reduktion der Thromboseraten [20]. Nach Weitz et al. [42] haben Frauen, die unter Tamoxifen stehen und zusätzlich eine Faktor-V-Leiden-Mutation aufweisen, ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko. Bei Patientinnen im Stadium IV eines Mammakarzinoms (metastasiertes Stadium), die sich einer Polychemotherapie unterziehen, beschrieb Goodnough et al. [13] eine Thromboserate von 17 %. In einer Mammakarzinom-Studie randomisierter Levine et al. [22] 311 Patientinnen im Stadium IV in eine Gruppe (n=152), die mit Beginn der Chemotherapie zusätzlich sehr niedrig dosiertes Warfarin

erhielt („very low-dose warfarin“), und in eine Placebo-Gruppe (n=159). Die Warfarin-Dosierung betrug 1 mg über 6 Wochen und wurde nachfolgend an eine INR zwischen 1,3 und 1,9 angepasst. Die durchschnittliche INR lag bei 1,5 und die durchschnittliche Warfarin-Dosis, um dieses Ziel zu erreichen, lag bei 2,6 mg täglich. Die Thromboembolierate in der Placebo-Gruppe betrug 7, während sie in der Behandlungsgruppe bei 1 lag (p=0,03). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 85 %. Zu größeren Blutungen kam es bei zwei Patientinnen der Placebo-Gruppe und einer Patientin in der Warfarin-behandelten Gruppe.

Auch in einem anderen Zusammenhang, nämlich bei der Prophylaxe eines Verschlusses von zentralvenösen Kathetern, hat sich niedrig dosiertes Warfarin als effektiv erwiesen [4].

Andere Karzinome, wie beispielsweise Gehirntumoren, Adenokarzinome (Pankreaskarzinom, fortgeschrittene gastrointestinale Karzinome), sind sicherlich mit einem erhöhten Thromboembolierisiko assoziiert. Aus der Literatur liegen jedoch bisher keine klaren Zahlen vor, wie hoch die Thromboseinzidenz nach Einleitung einer Chemotherapie bei diesen Neoplasien ist. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die postoperativ chemotherapiert wurden, kam es in 17 % der Fälle zu einer Thromboembolie [40].

Die Zahlen thromboembolischer Komplikationen unter Chemotherapie wie auch unter Hormontherapie oder Antihormontherapie liegen niedriger als die entsprechenden Zahlen nach operativen Eingriffen. Ein operativer Eingriff findet in der Regel an einem definierten Tag statt, die nachfolgende Thromboembolieprophylaxe kann somit zeitlich begrenzt werden, während sich die Chemo- oder Hormontherapie über Wochen und Monate erstreckt. Es fehlt somit in der onkologischen Therapie die Zäsur Operationstag mit nachfolgend für 7 bis 28 Tage erhöhtem Thromboserisiko. Dies hätte zur Folge, dass onkologische Patienten im Falle einer medikamentösen Thromboseprophylaxe über die Chemotherapie hinaus *langfristig*

mit einer antithrombotischen Therapie belastet würden, sei es nun durch eine Therapie mit Cumarin-Derivaten oder auch eine durch eine parenteral zu verabreichende Heparin-Therapie. Obwohl im Falle einer Prophylaxe mit einem NMH nur eine subkutane Injektion täglich ohne Überwachung erforderlich ist, die Prophylaxe also logistisch recht einfach ist, gibt es derzeit noch keine klaren, auf Studien basierenden Richtlinien, die besagen, welche Patienten davon profitieren würden. Auch ist ungeklärt, ob die positiven Daten mit sehr niedrig dosiertem Warfarin beim Mammakarzinom [22] auf andere Tumorentitäten übertragbar sind. Daher kann man zum jetzigen Zeitpunkt eine *generelle medikamentöse Thromboseprophylaxe* nach Einleitung einer Chemotherapie oder hormonellen Therapiemaßnahmen noch nicht empfehlen. Letztendlich muss im *Einzelfall* entschieden werden, ob bei einem Patienten ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko (Thrombose während vorangegangener Chemotherapie, spontane Thrombose, zusätzliche Thrombophilie) vorliegt und der Patient daher auch längerfristig eine prophylaktische Therapie mit einem NMH über die Dauer der Chemotherapie oder Hormontherapie erhalten sollte. Auch der mögliche Überlebensvorteil durch NMH, der auf Grund retrospektiver Analysen diskutiert wurde [14], konnte in einer wichtigen prospektiven Studie nicht gesichert werden [15], wenn auch eine Subgruppe von Patienten mit weniger malignem Verlauf möglicherweise vom Einsatz eines NMH profitierten.

Strahlentherapie

Zur Thromboseinzidenz während und nach Strahlentherapie gibt es außer einer älteren Studie mit niedrig dosiertem Heparin [39] keine publizierten größeren Studien. Patienten mit tumorösen Prozessen im kleinen Becken (Uteruskarzinom, Ovarialkarzinom, Sarkome, Rektumkarzinom), die sich einer palliativen Strahlentherapie unterziehen müssen, sind besonders dann durch eine Thromboembolie gefährdet, wenn der Tumor zur Kompression der abführenden großen Beckenvenen führt. Bei

solchen Patienten, aber auch bei allen bettlägerigen oder immobilisierten Patienten ist eine prophylaktische Therapie mit NMH über die absehbare Dauer der Strahlentherapie zu empfehlen.

Prophylaxe bei Patienten mit Portsyste-men

Aus einer Reihe von Studien geht hervor, dass die Entstehung katheter-assoziiierter Thromben bei Portsyste-men wesentlich häufiger ist als klinisch vermutet. In Autopsien fanden sich bei etwa 40% von Patienten mit Subclavia-Kathetern thrombotische Veränderungen, die zu einer mehr als 50%igen Einengung des Gefäßvolumens führten. De Cicco et al. [8] konnten bei 60 bis 70% von Tumorpatienten an den Spitzen der Portkatheter sonographisch thrombotisches Material, meist Fibrinfäden, nachweisen. In der Mehrzahl der Fälle waren diese Thromben jedoch klinisch asymptomatisch, das heißt, es lag klinisch keine Thrombose der oberen Extremität vor und der Katheter konnte zur Infusion und auch Aspiration von Blut benützt werden. Während in einer Studie mit sehr kleiner Fallzahl Monreal et al. [27] auf den Vorteil einer Prophylaxe mit einem NMH hinwies, konnten Reichert et al. [32] in einer Studie an 425 Patienten einen Nutzen einer Prophylaxe nicht belegen. Die 425 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, die 18 Wochen lang 5 000 I.E. Dalteparin oder Placebo erhielten. Nach 16 Wochen wurde eine Phlebographie oder Ultraschalluntersuchung angesetzt. Die Rate der katheterassoziierten Thrombosen war in beiden Gruppen mit 3,7% und 3,4% sehr niedrig. Der Grund für die im Gegensatz zu früheren Berichten sehr niedrigen Thromboseraten mag an verbesserten Materialien für die Katheter und einer besseren Technik, also der größeren Erfahrung bei der Implantation der Portsysteme liegen. Somit ist eine generelle Prophylaxe nach Portimplantation nicht zu empfehlen. Sollte es jedoch bei einem Patienten bereits zu einer Katheterthrombose des Portsystems gekommen sein, sollte dieser durch eine Prophylaxe mit einem NMH oder auch einem Cumarin-Derivat vor einem wei-

teren thrombotischen Verschluss geschützt werden.

Behandlung venöser Thromboembolien

Da es ein großes Spektrum von Tumoren unterschiedlicher Herkunft gibt, die sich in einem sehr frühen wie auch fortgeschrittenen Stadium befinden können, die sich im Differenzierungs- und Metastasierungsmuster unterscheiden sowie Chemotherapie- oder auch Krankheitsbedingt von einer Thrombozytopenie begleitet sein können, kann es keine allgemeingültige Empfehlung zur antithrombotischen Therapie von akuten Thromboembolien bei Patienten mit malignen Erkrankungen geben. Es ist ein Unterschied, ob ein Patient ausschließlich Knochenmetastasen aufweist oder ob Gehirnmetastasen oder ausgedehnte Lebermetastasen vorliegen. Es ist auch zu berücksichtigen, ob der Primärtumor beispielsweise in der Mamma oder im Bronchus lokalisiert ist, oder ob er exophytisch und blutend in das Lumen der Harnblase, des Magens oder eines Darmabschnitts hineinwächst. Es gibt somit Situationen,

Tab. 2. Nichtrisiko- und Risikopatienten für antithrombotische Therapie

Nichtrisikopatienten – Standardtherapie
● Patient von Tumorleiden geheilt
● Vollremission, d.h. keine nachweisbaren Tumormanifestationen
● Maligne Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome
● Primärtumoren ohne erkennbares Blutungsrisiko (z. B. Prostata, Mamma, Lunge, Pankreas, Dickdarm, Ovar, Uterus, Sarkome)
● Ausschließlich ossäre Metastasen (z.B. Mammakarzinom)
● Lymphknotenmetastasen, kleine (wenige) Leber- und Lungenmetastasen
Risikopatienten – dosisreduzierte Therapie
● Gehirntumoren, Gehirnmetastasen
● Ulzerierend oder exophytisch wachsender Tumor (z. B. Magen, Darm, Harnblase, Niere)
● Thrombozytopenie (< 50 000/µl)
● Manifeste hämorrhagische Diathese
● Bekanntes Blutungsleiden

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die eine normale Antikoagulation wie bei Nichttumorpatienten erlauben, und es gibt Situationen, die eine Antikoagulation ganz verbieten (z.B. blutende Gehirnmetastasen) oder auf Grund eines hohen Blutungsrisikos eine Antikoagulation nur in eingeschränktem Maße, das heißt mit deutlich reduzierter Dosierung, erlauben (z.B. Blasentumor mit Makrohämaturie).

In **Tabelle 2** sind orientierende Richtlinien zur antithrombotischen Therapie akuter Thromboembolien bei Patienten mit Neoplasien zusammengefasst.

Tumorpatienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko

Die Behandlung akuter Thromboembolien bei Tumorpatienten unterscheidet sich bei fehlender tumorbedingter Blutungsgefahr grundsätzlich nicht von der Behandlung von Nichttumorpatienten. Dies bedeutet, dass initial unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung zu verabreichen ist, gefolgt von der oralen Antikoagulation.

UFH wird zunächst als Bolus in einer Dosierung von 5000 I.E. i.v. verabreicht, nachfolgend als Dauerinfusion, zunächst etwa 30000 I.E. über 24 Stunden oder angepasst an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die das 1,5 bis 2fache des Kontrollwerts betragen sollte. Häufig wird die Beobachtung gemacht, dass einige Tumorpatienten hohe Mengen Heparin (>40000 I.E.) benötigen, um eine aPTT-Verlängerung in den therapeutischen Bereich zu erzielen. Es kommt hierbei zur „Dissoziation“ des zirkulierenden Heparin-Spiegels von der aPTT. Dieses Phänomen wird auch als *Heparin-Resistenz* bezeichnet. Man nimmt an, dass die Resistenz der aPTT-Verlängerung unter anderem durch erhöhte Spiegel von Gerinnungsfaktoren, insbesondere von Fibrinogen und Faktor VIII zu erklären ist. Es wird empfohlen, dass in solchen Fällen die Heparin-Wirkung durch einen Anti-Faktor-Xa-Nachweis gemessen werden sollte. Durch diese Maßnahme soll sich eine inadäquate Heparin-Erhöhung bei „therapeutischem“ Heparin-Spiegel vermeiden

lassen [23]. Exzessiv hohe Heparin-Dosierungen führen, auch wenn die aPTT nicht entsprechend verlängert ist, zu erhöhten Blutungsrisiken [25].

Nachdem in den vergangenen 10 Jahren in einer Reihe von Studien gezeigt werden konnte, dass NMH in der Initialbehandlung von akuten tiefen Venenthrombosen genau so effektiv wie UFH sind [16, 21, 38], können NMH zur Initialbehandlung auch bei Tumorpatienten in einer gewichtsadaptierten Dosierung oder gewichtsunabhängig (Certoparin) nach den Richtlinien der Hersteller eingesetzt werden. Die Analyse der Daten der 405 Tumorpatienten in den drei oben aufgeführten Studien ergab, was die Studienendpunkte anbelangte, keine Unterschiede, ob nun die Patienten mit UFH unter Berücksichtigung der aPTT-Verlängerung oder mit NMH ohne Laborüberwachung behandelt wurden [24]. Für den Einsatz von NMH sprechen jedoch die fehlende Notwendigkeit einer Laborüberwachung wie auch der Verzicht auf eine mehrtägige Dauerinfusion, da NMH, auch wenn sie therapeutisch dosiert werden, nur ein- bis zweimal täglich subkutan injiziert werden müssen. Dies bedeutet, dass in besonderen Fällen die Behandlung auch ambulant oder zuhause eingeleitet werden kann, was für viele Tumorpatienten, die heute zunehmend ambulant oder in Tageskliniken behandelt werden, sehr vorteilhaft ist und ihre Lebensqualität verbessert. Behandlungsmöglichkeiten mit NMH bestehen auch grundsätzlich, wenn kleinere Lungenembolien, die nicht hämodynamisch

Tab. 3. Niedermolekulare Heparine (NMH) zur Therapie von venösen Thromboembolien

- Certoparin (Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie) 2 x 8000 I.E./d s.c.
- Enoxaparin (Clexane®) 2 x 1 mg/kg täglich s.c.
- Nadroparin (Fraxiparin®) 2 x 87,5 I.E./kg täglich s.c., (Fraxodi®) 1 x 175 I.E./kg täglich s.c.
- Tinzaparin (innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml) 1 x 175 Anti-Xa I.E./kg täglich s.c.
- Dalteparin (Fragmin®) 1 x 200 I.E./kg täglich s.c. (Diese Indikation ist in Deutschland nicht, jedoch in Österreich und der Schweiz zugelassen.)

wirksam sind, dokumentiert wurden. NMH waren im Vergleich zu UFH auch bei der Behandlung von Lungenembolien ebenbürtig [36, 38]. Die empfohlenen Dosierungen für NMH zur Behandlung tiefer Venenthrombosen sind in **Tabelle 3** aufgeführt.

NMH zur Therapie von VTE

Die Dauer der Heparin-Therapie sollte im Normalfall nur 5 bis 7 Tage betragen, da die oralen Antikoagulanzen, sei es Phenprocumon oder Warfarin, schon am Tag 1 oder 2 nach Diagnosestellung eines thromboembolischen Ereignisses eingesetzt werden sollten, so dass eine Einstellung auf eine INR zwischen 2,0 und 3,0 spätestens am Tag 7 möglich ist. Nur in solchen Fällen, in denen nachfolgend noch diagnostische Eingriffe mit Entnahmen von Gewebeproben oder Operationen vorgesehen sind, sollte aus Gründen der Praktikabilität die Antikoagulation mit Heparin längerfristig fortgesetzt werden.

In der 2003 veröffentlichten CLOT-Studie [18] konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das NMH Dalteparin Warfarin in der Therapie von venösen Thromboembolien bei Tumorpatienten signifikant überlegen war. In dieser Studie von sechsmonatiger Dauer wurden 336 Patienten mit therapeutischen Dosen von Dalteparin (200 I.E./kg täglich) behandelt, 336 Patienten mit Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,5. Die Dosierung von Dalteparin wurde nach 4 Wochen um 25 % reduziert. 53 Patienten (17,4 %) unter Warfarin, aber nur 26 Patienten unter Dalteparin (8,8 %) erlitten innerhalb der Studienzeit von 6 Monaten eine Rezidivthrombose (**Abb. 1**). Die Blutungskomplikationen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht.

Tumorpatienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

In **Tabelle 2** sind in der unteren Hälfte die klinischen Situationen aufgeführt, die bei konventioneller Antikoagulation ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko erwarten lassen. Blutungen unter oralen Antikoagulanzen hängen weitgehend von der Intensität und Dauer der Anti-

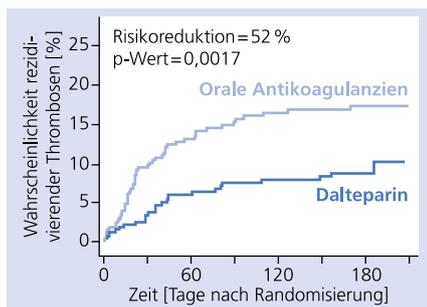


Abb. 1. Kaplan-Meier-Schätzung der Wahrscheinlichkeit, dass es bei den Krebspatienten unter Dalteparin oder Warfarin zu einem symptomatischen Rezidiv kommt [18]

koagulation ab, hinzu kommen jedoch noch patientenspezifische Faktoren wie das Alter der Patienten, die Art der Erkrankung, Komorbidität sowie der zusätzliche Einsatz von Medikamenten, die zur Hemmung der Plättchenfunktion führen. Hierbei handelt es sich bei Tumorpatienten häufig um nichtsteroidale Antiphlogistika. In einer großen retrospektiven Analyse an Tumor- und Nichttumorpatienten betrug die kumulative Rate größerer Blutungen nach 12 Monaten 5,3 % und nach 24 Monaten 10,6 % [11]. Eine Multivarianz-Analyse ergab bei Vorliegen eines Tumors ein vierfach höheres Risiko, eine Blutung zu erleiden. Eine andere Studiengruppe kam zu dem Schluss, dass ein Tumorleiden einen unabhängigen Risikofaktor von 2,5 für Blutungskomplikationen darstellte [43]. Im Gegensatz zu den oben genannten Befunden fanden Prandoni et al. [30] in einer prospektiven Kohortenstudie an 355 Patienten mit einem ersten thromboembolischen Ereignis während der ersten 3 Monate keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich größerer Blutungen zwischen Tumor- und Nichttumorpatienten. Ein Verzicht auf eine Antikoagulation bei Risikopatienten mit akuter Thrombose würde ein ungebremstes Thrombuswachstum nach proximal und die Entstehung von Lungenembolien begünstigen. Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, wird man in der Akutphase auf unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin in einer dem Blutungsrisiko angepassten reduzierten Dosierung zurückgreifen müssen. Die Dosierung wird hierbei bei sehr hohem Blutungsrisiko im Bereich der Prophyl-

laxedosis, bei weniger ausgeprägtem Risiko aber höher liegen (etwa 50 % der therapeutisch üblichen Dosierung). In bestimmten Fällen mag es auch möglich sein, kurzfristig unter engmaschiger klinischer Überwachung eine nahezu therapeutisch wirksame Dosierung des Heparins zu verabreichen. Auf Grund der Blutungsrisiken, die mit der Dauer der Behandlung zunehmen, wird jedoch der Übergang auf orale Antikoagulanzen problematisch. Daten zur Effektivität einer „Very-low-dose-Warfarin“-Therapie wie im Falle der Prophylaxe (s.o.) gibt es bei Tumorpatienten nicht. Auf Grund der Tumor-Thrombophilie ist auch nicht zu erwarten, dass eine orale Antikoagulanzen-Therapie mit einem INR < 2 wirksam sein kann. Die Blutungsrisiken verbieten jedoch eine längerfristige orale Antikoagulanzen-Therapie mit einem Ziel-INR, der im Bereich von 2 bis 3 liegt. Seit Einführung der NMH zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen haben diese sich in der Langzeittherapie von Tumorpatienten mit Blutungsrisiken auf Grund ihrer bekannten Vorteile als besonders bedeutsam erwiesen. Von wichtiger praktischer Bedeutung für die Patienten ist die Möglichkeit, mit einer einzigen subkutanen Injektion pro Tag auszukommen. In der oben aufgeführten CLOT-Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass das NMH Dalteparin in therapeutischer Dosis dem Warfarin deutlich überlegen war, selbst wenn die Dosierung nach 4 Wochen um 25 % reduziert wurde [18]. Aber auch niedrigere Dosen scheinen protektiv zu sein. Offensichtlich kann nach einer initial mehrtägigen therapeutisch wirksamen Heparin-Dosis auch ein dosisreduziertes NMH das Auftreten von Rezidivthrombosen weitgehend verhindern. So verglichen Pini et al. [28] den Stellenwert des NMH Enoxaparin mit Warfarin zur Frage der Verhütung einer Rezidivthrombose über den Zeitraum von 3 Monaten. Initial erhielten die 187 Studienpatienten die volle therapeutische Dosis von UFH über 10 Tage. Nachfolgend wurde in randomisierter Weise eine Gruppe mit 40 mg Enoxaparin s.c. einmal täglich und die andere Gruppe mit Warfa-

rin (Ziel-INR von 2,0–3,5) behandelt. Der mittlere INR lag bei 2,7. Nach der dreimonatigen Behandlungszeit kam es bei sechs der NMH-Patienten und bei vier der Warfarin-Patienten zu einem Rezidiv der Thrombose. Zu Blutungen kam es bei vier der Enoxaparin-Patienten, aber bei 12 der Warfarin-Patienten. Das et al. [7] führten 2 Jahre später eine ähnliche Studie durch. Nach initialer Therapie mit UFH in therapeutischer Dosierung über 10 Tage wurden 107 Patienten in einer offenen prospektiven Studie in zwei Behandlungsarme randomisiert. Während die eine Hälfte der Patienten 5 000 I.E. des NMH Dalteparin erhielt, wurde die andere Hälfte standardmäßig mit Warfarin behandelt wobei der Ziel-INR 2,0 bis 3,0 betragen sollte. Zu Rezidiven kam es in der NMH-Gruppe bei drei Patienten und in der Warfarin-Gruppe bei einem Patienten. Blutungen traten bei keinem Patienten in der NMH-behandelten Gruppe und bei fünf Patienten in der Warfarin-behandelten Gruppe auf. Somit konnte mit beiden Studien gezeigt werden, dass nach initial adäquater Heparinisierung niedrig dosierte NMH einer therapeutisch wirksamen oralen Antikoagulanzen-Therapie nahezu ebenbürtig waren, während Blutungskomplikationen unter NMH wesentlich seltener auftraten. Eine subkutane Therapie mit einem NMH kann bei gegebener Indikation auch über Wochen oder sogar Jahre durchgeführt werden. So wird in einer Publikation des Jahres 1997 von vier Patienten mit ausgedehnten tumorbedingten Thrombosen berichtet, die über 5, 6, 26 und 27 Monate 30 mg Enoxaparin s.c. zweimal täglich erhielten, ohne dass es im Behandlungszeitraum zu einem Rezidiv gekommen wäre [41].

In einigen Hochrisikosituationen werden jedoch sogar NMH in prophylaktischer Dosierung kontraindiziert sein. Diese Situationen sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

In diesen Hochrisikosituationen muss man sich unter Umständen auf alleinige physikalische Maßnahmen beschränken, beispielsweise Kompressionsverbände. Bei rezidivierenden Lungenembolien

Tab. 4. Hochrisikosituationen mit Kontraindikationen gegenüber jeglicher antithrombotischen Therapie

- Zustand nach frischen Operationen von Hirntumoren, Hirnmetastasen oder anderen ZNS-Tumoren
- Akut blutende Tumoren im GI-Bereich (Magen, Darm)
- Akut blutende Tumoren im Urogenitalbereich (Niere, Blase, Uterus)
- Blutungen bei sehr niedrigen Thrombozyten (<20 000/ μ l)
- Z. B. Leukämien, nach intensiver Chemotherapie (Hochdosistherapie)

kommt dem Vena-cava-Filter als einzige Behandlungsmöglichkeit eine wichtige Bedeutung zu [34].

Rezidivierende Thrombosen

Patienten mit malignen Erkrankungen haben, solange die Grundkrankheit andauert, ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Rezidivthrombose zu erkranken. In retrospektiven Studien werden bei Patienten mit unterschiedlichen Malignomen und auch Tumorstadien Rezidivraten, die zwischen 11 und 42 % liegen, angegeben [5, 24]. In einer Subgruppe von 58 Patienten mit Neoplasien kam es nach Prandoni et al. [30] in den ersten 3 Monaten bei 10,3 % der Patienten zu einem Thromboserezidiv, während dies bei Nichttumorpatienten in 4,7 % der Fall war ($p=0,12$). Unter Berücksichtigung eines gut eingestellten INR lag die Rezidivrate für Tumorpatienten bei 8,6 % und für Nichttumorpatienten bei 1,3 % ($p<0,01$). Die Analyse von drei großen randomisierten Studien, in der UFH gegenüber NMH in der Akutphase verglichen wurde, ergab für die Karzinompatienten nach 3 Monaten Warfarin-Therapie eine Thromboserezidivrate von 10 %, während bei Patienten ohne Karzinom in 4 % eine Rezidivthrombose auftrat [16, 21, 38].

Bislang gibt es keine Studien zur Frage der Dauer der Antikoagulationstherapie bei Tumorpatienten. Es gibt jedoch Studien, die der Frage der notwendigen Dauer der Antikoagulationstherapie nach tiefen Venenthrombosen jeglicher Ursache nachgehen. Hierbei konnte unter anderem Schulman et al. [35] zeigen, dass für Patienten mit anhaltender

Thrombophilie das Risiko einer Rezidivthrombose wesentlich höher als für Patienten ohne anhaltende Thrombophilie (sog. sekundäre Thrombose) war. Patienten mit anhaltender Thrombophilie profitierten von einer zweijährigen Antikoagulation mehr als von einer sechsmonatigen Antikoagulation, wobei das Blutungsrisiko bei 2 Jahren Dauer nur gering erhöht war. Sofern ein Tumor nicht kurativ behandelbar ist, wird auch die tumorbedingte Thrombophilie durch unter anderem Freisetzung prokoagulatorischer Tumorsubstanzen, Chemotherapeutika und Immobilisation anhalten. Aus diesem Grund muss für Tumorpatienten, wenn sich nicht durch die Tumorprogression neue Kontraindikationen ergeben, eine längerfristige Antikoagulation empfohlen werden.

Fibrinolytische Therapie bei Tumorpatienten?

Eine systemische fibrinolytische Therapie zur Fibrinolyse von tiefen Venenthrombosen im Oberschenkel oder Beckenbereich sollte nur bei kurativ behandelten Patienten mit guter Langzeitprognose unter Berücksichtigung der Indikationen und Kontraindikationen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit manifestem Tumorleiden ist einerseits die akute Blutungsgefahr zu berücksichtigen, andererseits sollte bedacht werden, dass viele dieser Patienten an einer unheilbaren Erkrankung leiden und wahrscheinlich den Benefit einer erfolgreichen Lyse, das heißt die Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms, gar nicht mehr erleben.

Diese Einschränkungen gelten nicht für die akute, fulminante Lungenembolie. Auch bei einer eingeschränkten Lebenserwartung ist es zu rechtfertigen, eine lebensbedrohliche Lungenembolie durch eine einstündige hochdosierte Lysetherapie in Anlehnung an die bekannten Schemata, die beim Myokardinfarkt zur Anwendung kommen, zu therapieren (z. B. 1,5 Mio. E. Streptokinase oder 100 mg rt-PA über 1 Stunde). Hierbei können sogar so genannte relative Kontraindikationen in Kauf genommen werden. Diese Überlegungen gelten natürlich nicht für terminal kran-

ke Tumorpatienten, bei denen es nicht selten im Finalstadium zu einer Lungenembolie kommen kann.

Einen wichtigen Stellenwert in der Onkologie haben Fibrinolytika bei der möglichen Wiedereröffnung von verschlossenen zentralvenösen Kathetern oder Portsystemen. Sofern der thrombotische Verschluss dieser Verweilkatheter nicht Tage, sondern Stunden zurückliegt, ist es in einem Teil der Fälle möglich, durch die lokale Infusion von Fibrinolytika (z. B. 20 000 E. Urokinase) und unter leichtem Druck eine Wiedereröffnung zu bewerkstelligen. Eine nachfolgende prophylaktische Heparinisierung mit NMH zur Vermeidung eines Re-Verschlusses ist indiziert.

Venous thromboembolism in cancer patients

Cancer patients have an increased risk of thromboembolic complications. This leads to an increased morbidity and mortality. Deep venous thrombosis may be the first sign of a yet undiagnosed malignant disease (paraneoplastic syndrome). Surgical interventions of cancer patients are associated with an increased risk of venous thromboembolism as compared with patients with nonmalignant disease. Therefore the dosage of low molecular weight heparins (LMWH) for a high risk situation should be chosen. According to clinical studies a prolonged period of thromboprophylaxis of three to four weeks is beneficial for the patients. A general thrombosis prophylaxis for port systems can not be recommended at the present time since the rate of catheter occlusions is low. With induction chemotherapy the decision to give or withhold medical thrombosis prophylaxis should be decided on an individual basis according to the present risk factors. Also in secondary thrombosis prophylaxis the LMWH play an important role as they can be more easily handled in risk situations and are probably effective even in a decreased dosage. In a study comparing LMWH with warfarin the LMWH was significantly superior over a period of 6 months. Since LMWH have to be injected subcutaneously only once or twice daily and since in most cases laboratory monitoring is not necessary, they have definite advantages for ambulatory treatment of cancer patients.

Keywords: Cancer patients, thromboembolic complications, prophylaxis, low molecular weight heparins

Literatur

1. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077–80.
2. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low-molecular weight heparin started

- before surgery as prophylaxis against deep-vein-thrombosis: 2 500 versus 5 000 anti-Xa units in 2 070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496–501.
3. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–80.
 4. Bern M, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423–42.
 5. Chan A, Woodruff PK. Complications and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patients with disseminated malignancy. *Aust NZ J Med* 1992;22:119–22.
 6. Clagett GP, Anderson FA Jr., Heit J, Levine MN, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312–34.
 7. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thrombosis: a randomized trial. *World J Surg* 1996;20:521–7.
 8. De Cicco M, Matovic M, Balesteri L, et al. Central venous thrombosis: An early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997;86:101–13.
 9. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep-vein thrombosis in elective cancer surgery: A double-blind randomised multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84:1099–103.
 10. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479–84.
 11. Gitter MJ, Jaeger TM, Peterson TM, Gersh BJ, et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995;70:725–33.
 12. Gouin-Thibault I, Samama MM. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in the cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:167–72.
 13. Goodnough LT, Saito H, Manni A, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with five-drug chemotherapy regimen: a study of 159 patients. *Cancer* 1984;54:1264–8.
 14. Hettiarachchi J, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82:947–52.
 15. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: The fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944–8.
 16. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682–7.
 17. Lee AYY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:137–45.
 18. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
 19. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama M, et al. Low molecular weight heparin in the prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 1992;305:913–20.
 20. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404–7.
 21. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:667–81.
 22. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886–9.
 23. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated partial thromboplastin time with heparin assay in patients with acute thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49–56.
 24. Levine MN, Lee AYY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:245–9.
 25. Levine MN, Raskob GE, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108(Suppl):276–90.
 26. Mannucci PM. Markers of hypercoagulability in cancer patients. *Haemostasis* 1997;27(Suppl 1):25–31.
 27. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251–3.
 28. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191–7.
 29. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomised trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731–7.
 30. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:141–4.
 31. Rasmussen MS, Jorgensen PW, Jorgensen LN, et al. Prolonged thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. *Blood* 2003;102:Abstract 146.
 32. Reichert P, Kretschmar A, Biakhov M, et al. A phase III double blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:Abstract 1474.
 33. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286–94.
 34. Schwarz RE, Marrero AM, Conlon KC, Burt M. Inferior vena cava filters in cancer patients: Indications and outcomes. *J Clin Oncol* 1996;335:1816–28.
 35. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. and the duration of anticoagulation trial study group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393–8.
 36. Simonneau G, Sors H, Charbonnier BA, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin in acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;10:663–9.
 37. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, et al. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169–74.
 38. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657–62.
 39. Von Hugo R, Hilscher T, Graeff H. Thromboseprophylaxe bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren während der Bestrahlungsbehandlung durch tägliche Anwendung von 12 500 I. E. Calcium Heparin oder 12 500 I. E. halbsynthetischen Heparinanalogue. In: Blümel und Haas (Hrsg.) *Verhandlungsbericht 25. Tagung Deutsche Arbeitsgemeinschaft Blutgerinnung*. Stuttgart: Schattauer, 1981:407–10.
 40. Von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77:456–61.
 41. Walsh-McMonagle D, Green D. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* 1997;80:649–55.
 42. Weitz IC, Israel VK, Liebman HA. Tamoxifen-associated venous thrombosis and activated protein C resistance due to factor V Leiden. *Cancer* 1997;79:2024–7.
 43. Wester JPI, deValk HW, Nieuwenhuis HK, et al. Risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1996;76:682–8.

Behandlung von Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege

Die Expertenkommission der InfektLiga: Dieter Adam, Klaus-F. Bodmann, Wolfgang Elies, Cordula Lebert, Kurt Naber, Fritz Sörgel, Arne Rodloff, Friedrich Vogel, Hannes Wacha

Koordination: Friedrich Vogel, Hannes Wacha

Manuskript: Cordula Lebert

Die Antibiotika-Therapie von Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege wird sehr unterschiedlich beurteilt. Klinische Studien zu diesem Thema sind selten, insgesamt liegen Untersuchungen in zahlreichen Publikationen vor, die in den meisten Fällen jedoch nicht validiert sind. Der aktuelle Wissensstand soll in dieser Arbeit mit dem Ziel einer praxisorientierten Empfehlung zusammengetragen und beurteilt werden.

Arzneimitteltherapie 2006;24:43–9.

Es wurden Recherchen in Embase, Medline, Cochrane und der AWMF durchgeführt. Auf der Basis der AWMF-Kriterien wurden verschiedene Empfehlungsgrade und Evidenzen zugrunde gelegt (**Tab. 1**). Randomisierte prospektive kontrollierte klinische Studien oder Metaanalysen haben demnach die größte Aussagekraft.

Für viele Fragestellungen ist das Modell jedoch nicht anwendbar und die klinische Flexibilität oft eingeschränkt. Es ist zweifelhaft, ob die Ergebnisse dieser klinischen Forschungen auf alle Patienten übertragbar sind und keinen Verzerrungen unterliegen. Daher ist letztlich die Erfahrung und Urteilskraft

des Arztes, eine individuelle und patientenorientierte Therapieentscheidung zu treffen, auf der Basis eines fundierten Fachwissens unersetzlich.

Inzidenz

Infektionen der Gallenwege (Cholangitis) und der Gallenblase (Cholezystitis) sind meist die Folge eines Gallensteinleidens, in selteneren Fällen kommen iatrogene Ursachen im Rahmen einer chirurgischen Intervention, Tumoren oder benigne Strikturen sowie akute postoperative oder posttraumatische Cholezystitiden bei Steinfreiheit in Frage.

Die Prävalenz von Gallensteinen ist hoch. Sie liegt bei 15 bis 30 % in den westlichen Industriestaaten. Für die USA schätzt man, dass 20 Millionen Menschen Gallensteine haben. Am häufigsten sind Cholesterole-Steine, gefolgt von Pigmentsteinen (etwa 30%). Das Vorkommen ist abhängig vom Geschlecht (Frauen > Männer), Alter, Gravität, genetischer Disposition, parenteraler Ernährung und der Fettsucht. Bei Frauen steigt das Risiko einer Gallensteinbildung bei Gewichtsverlust [115, 122].

Gallenwegssteine findet man bei 8 bis 16 % der Patienten mit Gallenblasensteinen. Meist handelt es sich um Cholesterole-Steine, die aus der Gallenblase abgewandert sind. Darüber hinaus sind auch primäre Gallenwegssteine bekannt, die nach einer mehr als 2 Jahre zurückliegenden Cholezystektomie auftreten können. In der Regel handelt es sich hierbei um Calciumbilirubin-Steine, deren Entstehung mit dem

Tab. 1. Aussagekraft von Empfehlungs- und Evidenzgraden

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	
A	I	Evidenz aufgrund von Metaanalysen oder randomisierter, kontrollierter Studien Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
B	II	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi experimentellen Studie
C	III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
	IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

InfektLiga e. V., Prof. Dr. med. Friedrich Vogel (Vorsitzender), c/o Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstraße 10, 65719 Hofheim im Taunus, E-Mail: fvogel@kliniken-mtk.de

Tab. 2. Symptome bei Erkrankungen der Gallenwege durch Gallensteine

Symptomatisch/Keine Infektion
<ul style="list-style-type: none"> Schmerzattacken im Epigastrium oder rechten Oberbauch (teilweise ausstrahlend in den Rücken, in die rechte Schulter) Dauer > 15 Minuten Meist Übelkeit, gelegentlich auch Erbrechen Hinweis auf Gallensteinleiden: <ul style="list-style-type: none"> Nahrungsunverträglichkeiten Provokation der Symptomatik nach Nahrungsaufnahme
Hinweise auf Cholezystitis
<ul style="list-style-type: none"> Starke Dauerschmerzen im rechten Oberbauch Gegebenenfalls Abwehrspannung Murphy-Zeichen Fieber** Ikterus
Hinweise auf Cholangitis
<ul style="list-style-type: none"> Gallenkolik Ikterus* Fieber** Schmerzen* Schüttelfrost*

* Charcot-Trias;

** bei mehr als 80 % der Patienten, Fieber fehlt insbesondere bei älteren und/oder immuninkompetenten Patienten

Vorkommen von Bakterien (*Escherichia coli*) assoziiert wird. Das initiale Steinwachstum beginnt mit einer De-konjugation des wasserlöslichen Bilirubin-Digluconids durch bakterielle Enzyme und anschließender Fällung als Calciumsalz. Eine Prädisposition zu dieser Art von Steinbildung besteht bei gleichzeitigem Vorliegen posttraumatischer Stenosen, biliärer Anastomosen, einer sklerosierenden Cholangitis oder der im asiatischen Raum häufig auftretenden Cholangiohepatitis.

Je nach Größe und Lage der Gallensteine können Erkrankungen asymptomatisch, symptomatisch, akut oder chronisch verlaufen. Etwa 75 % der Gallenstein-träger haben keine Beschwerden, etwa 25 % der Patienten entwickeln mit oder ohne Vorliegen einer Infektion eine charakteristische Symptomatik (**Tab. 2**).

Die Häufigkeit gallensteinbedingter Infektionen ist bei asymptomatischen Erkrankungen gering (0,1 bis 0,2 %). Bei Erkrankungen mit Symptomatik können

Komplikationen in Form von Cholangitiden oder Cholezystiden bei bis zu 2 % der Patienten auftreten. Nachfolgend sind Sepsis, Pankreatitis oder Leberabszesse möglich [7].

Bei Obstruktionen besteht wegen des Verlusts der antibakteriellen Aktivität der Galle eine erhöhte Prädisposition zu einer Cholangitis. Eine chronische Obstruktion führt zu einer verminderten Funktion der Neutrophilen, erhöhten Endotoxin-Konzentrationen und abnormaler Kupferzellfunktion [51, 64, 106, 111].

Evidenz-basierte Empfehlungen zur Prophylaxe von Gallensteinen liegen nicht vor. Allgemein wird eine Cholesterol-arme Kost, der Verzicht auf Alkohol und das Vermeiden eines erhöhten Körpergewichts empfohlen.

Diagnose

Die Diagnose orientiert sich zunächst an den klinischen Symptomen und der körperlichen Untersuchung [35, 39, 54].

Zur weiterführenden Diagnostik sollten bildgebende Verfahren (vor allem Ultraschalluntersuchung, daneben ERC/ERCP, MRC/MRCP) und Laboruntersuchungen (CRP, Bilirubin gesamt, direkt, indirekt), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (AP) und Lactatdehydrogenase (LDH) herangezogen werden [92].

Eine pericholezystische Flüssigkeitsansammlung im Ultraschall oder eine verdickte Gallenwand sind zusammen mit der klinischen Symptomatik Hinweise auf eine akute Cholezystitis.

Erreger

Im Normalfall ist die Galle steril. Eine Besiedelung mit Erregern erfolgt in der Regel durch eine Abflussbehinderung der Galle. Mit dem Grad der Abflussbehinderung nimmt die bakterielle Besiedelung in den Gallenwegen und die Gefahr einer Bakteriämie zu. Die Ursache der akuten Cholezystitis ist in der Regel ein mechanischer Zystikusverschluss durch einen Stein. Trotz hoher Besiedelung der Gallenblase mit Erre-

gern ist eine phlegmonös eitrige Entzündung nur in 10 % der Fälle als Folge der bakteriellen Entzündung zu finden. Die histologische Untersuchung ergibt Zeichen des Wandödems bis hin zur phlegmonös eitrigen Entzündung und zur Nekrose der Gallenblasenwand. Besonders gefährdet scheinen Patienten mit einer bakteriellen Besiedelung mit Gasödem (Clostridien).

Ein Erregernachweis gelingt bei Verschluss durch Steine sehr häufig, wobei der Erregernachweis im OP-Präparat bei der akuten Cholezystitis (50 %) deutlich häufiger ist als bei der chronischen Verlaufsform (15 %) und generell mit dem Alter des Patienten zunimmt.

Infektionen der Galle und der Gallenwege werden in der Regel durch die Darmflora verursacht, wobei vielfältige Infektionswege möglich sind:

- Aufsteigend vom Duodenum über die Gallenwege bei inkompetentem Sphincter Oddi – als Folge eines chirurgischen Eingriffs oder einer Papillotomie
- Ausgehend vom Jejunum bei biliodigestiver Anastomose
- Durch Translokation aus dem Darm [34, 44, 124]

Es liegen zahlreiche mikrobiologische Untersuchungen zum Erregerspektrum einer Cholangitis oder Cholezystitis vor. Die Angaben zur prozentualen Häufigkeit verschiedener Erreger variieren in der Literatur erheblich, das Erregerspektrum ist jedoch in nahezu allen Untersuchungen über einen sehr langen Zeitraum sehr ähnlich.

Wesentliche Leitkeime sind

- *Escherichia coli* (23 bis 74 %),
- *Klebsiella species* (1 bis 39 %),
- *Enterobacter species* (4 bis 28 %),
- Staphylokokken (KNS 2 bis 33 %),
- Streptokokken (1 bis 33 %),
- Enterokokken (3 bis 18 %),
- Pseudomonaden (2 bis 10 %),
- *Proteus vulgaris* (3 bis 22 %),
- Anaerobier und
- nach interventionellen Eingriffen auch nosokomiale Erreger.

Häufig liegen Mischinfektionen vor [23, 80, 84, 97, 124].

Besondere Situationen können die Berücksichtigung seltener Erreger erfordern:

- Bei Patienten mit Stent-Implantationen vor allem Enterokokken [41, 90]
- Bei HIV-Patienten Cytomegalovirus, Cryptosporidium, Campylobacter fetus, Klebsiella pneumoniae und Candida albicans [2]
- Bei lebertransplantierten Patienten Vancomycin-resistente Enterokokken [81]

Fallberichte über Gallenwegsinfektionen durch Aeromonas und Coxiellen liegen vor [24, 75, 91].

Bei einer Salmonellen-Enteritis kommt es fast immer zu einer Besiedelung der Gallenblase, die in seltenen Fällen eine Cholezystitis verursachen kann.

Präoperativ entnommene Stuhlproben können einen Hinweis auf das Vorhandensein multiresistenter Erreger und hilfreiche Hinweise bei der Antibiotika-Auswahl liefern [8].

Im Zusammenhang mit dem Vorkommen braun pigmentierter Gallensteine ist die Bildung eines Biofilms durch Bakterien (insbesondere Pseudomonaden) beschrieben, der die Resistenz gegenüber dem Antibiotikum möglicherweise triggert [117].

Therapie

Chirurgische Therapie der Gallenblase

Bei einer akuten Cholezystitis sollte eine sofortige Cholezystektomie nach kurzer Vorbereitung und Identifizierung möglicher internistischer Risiken erfolgen (aufgeschobene Dringlichkeit).

Die frühzeitige Entfernung der Gallenblase bei einer akuten Cholezystitis innerhalb von 24 (bis 96) Stunden ist technisch leichter und zeigt geringere postoperative Komplikationen im Vergleich zu einem späteren Eingriff nach konservativer „Vor“-Behandlung. Präoperativ sind die Patienten konservativ durch Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie Antibiotika-Gabe zu versorgen, bei Zeichen eines septischen Krankheitsbildes oder einer bakteriellen Entzündung mit Leukozytose, CRP-Erhöhung, Fieber und schlechtem Allge-

meinzustand. Kann der Patient nicht früh-elektiv innerhalb der ersten 1 bis 5 Tage operiert werden, sollte die Cholezystektomie erst nach 6 Wochen erfolgen [12, 14, 96] (I).

Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko kann die perkutane Drainage eine vorübergehende Alternative zur Operation darstellen [43].

Die nichtoperative Behandlung von symptomatischen Gallenblasensteinen kann in einigen Fällen durchgeführt werden, ist aber mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert [101, 128]. Sie ist nach der vorliegenden Datenlage obsolet und sollte daher nur sehr seltenen Einzelfällen vorbehalten bleiben (IV).

Die konservative Therapie bestand über lange Jahre hinweg in einer medikamentösen Litholyse mit Gallensäuren oder mechanischer Zertrümmerung durch Stoßwellentherapie. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Maßnahmen letztendlich ohne bleibenden Erfolg sind. Bei Verdacht auf bakterielle Entzündungen haben sie keinen Platz mehr in der heutigen Therapie und erhöhen das Risiko einer Infektionsausbreitung (IV).

Die laparoskopische Cholezystektomie hat sich zum Goldstandard in der Behandlung der chronischen und akuten Cholezystitis unabhängig vom Alter des Patienten entwickelt. Morbidität und Letalität des offenen oder laparoskopischen Eingriffs sind vergleichbar. In großen Studien sind etwa 7% der Cholezystektomien technisch schwierig und sollten wenn möglich primär offen operiert werden [61, 62, 133] (I).

Im Vergleich laparoskopischer und offener Cholezystektomie zeigten sich Unterschiede in Bezug auf Operationsdauer, Schmerzintensität und Rekonvaleszenz, die insbesondere aus Sicht des Patienten eindeutige Vorteile bieten. Günstig ist die Verkürzung der Krankenhausverweildauer durch das laparoskopische Verfahren um >2 Tage [6, 52, 70] (I).

Bei Patienten mit biliärer Pankreatitis ist nach laparoskopischer Cholezystektomie die intra- und postoperative Komplikationsrate nicht erhöht [4] (II).

Die Konversionsrate zur offenen Cholezystektomie sinkt mit der Erfahrung des

Chirurgen und dem Überschreiten eines Zeitfensters von 48 Stunden bis zur Intervention [19] (II).

Die Laparoskopie ist auch bei Patienten mit einem BMI >30 und bei Patienten >80 Jahren sicher [37, 78, 86, 109] (II).

Die chirurgische Intervention bei symptomatischer Cholelithiasis während der Schwangerschaft ist der konservativen Behandlung überlegen. Letztere ist durch eine verlängerte Krankenhausverweildauer, erhöhte Rückfallquote und vorzeitige Entbindungen gekennzeichnet [3, 9, 69] (I). Die Indikation zur laparoskopischen Intervention sollte streng gestellt werden. Problematisch scheint die Verwendung von Kohlendioxid innerhalb des 1. Trimenons wegen einer potenziellen Schädigung des Feten, gegen Ende der Schwangerschaft kann die räumliche Enge Probleme bereiten.

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen, Perforationen der Gallenblase und Unkenntlichkeit der Strukturen durch vorangeschrittene Entzündungsreaktionen oder Verwachsungen kann die laparoskopische Cholezystektomie häufig aufgrund technischer Probleme nicht durchgeführt werden. In diesen Fällen sollte zur Laparotomie gewechselt werden. Das Vorliegen von Choledochussteinen ist keine Kontraindikation eines laparoskopischen Eingriffs. Hier sollten zuvor die Gallengangssteine endoskopisch entfernt werden.

Die *asymptomatische Cholezystolithiasis* ist keine Indikation zur Therapie [123].

Bei Patienten mit einer Porzellangallenblase und/oder bei Vorliegen schnell wachsender bzw. größerer Gallenblasenpolypen und Gallenblasensteinen sollte jedoch eine Cholezystektomie vorgenommen werden.

Chirurgische Therapie der Gallenwege

Symptomatische und asymptomatische Gallenwegssteine sollten behandelt werden.

Bei obstruktiver Cholangitis muss eine Sanierung der Gallenwege vorgenommen werden. Meist werden die Gallen-

steine durch endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) mit Papillotomie entfernt, da dieses Verfahren einen signifikanten Vorteil gegenüber dem chirurgischen Eingriff zeigt [63, 76, 98, 110].

Steinhaltige Gallenblasen sollten dann ebenfalls entfernt werden. In der Regel erfolgt eine präoperative endoskopische Intervention zur Entfernung der Gallenwegssteine und eine anschließende laparoskopische Cholezystektomie (Senkung des Gesamtrisikos durch therapeutisches Splitting, besonders bei Risikofällen). Ohne nachfolgende Cholezystektomie kommt es häufig zu Rezidiven mit erhöhtem Risiko an Komplikationen und steigender Letalität. Allerdings ist auch ein ausschließlich laparoskopischer Eingriff mit Gallenwegsrevision und Gallenblasenentfernung inzwischen möglich, jedoch noch nicht als Standard etabliert [33, 57, 85, 105, 132, 134].

Gelingt die endoskopische Steintherapie nicht, droht der mechanische Verschluss des biliären Systems. Deshalb sind sofortige Drainagemaßnahmen in Form nasobiliärer Sonden, Stents oder Endoprothesen notwendig [11, 20, 22, 26, 27, 53, 73, 87, 102] (II).

Die Entfernung einer steinfreien Gallenblase ergibt sich bei verschiedenen Problemstellungen, so bei der typhoiden steinfreien Cholezystitis oder der akuten emphysematösen Cholezystitis. Letztere ist insgesamt zwar selten, tritt jedoch gehäuft bei Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus (etwa 40%) und bei Frauen in einem Lebensalter über 60 Jahren auf. Als Erreger wurden in diesen Fällen Gas-produzierende Bakterien wie *Clostridium perfringens*, aber auch *Escherichia coli*, Klebsiellen und Mischinfektionen gefunden.

Bei einer Cholezystitis nach Traumen, Verbrennungen oder großen Operationen können Steine nur in maximal 15% aller Fälle nachgewiesen werden. Eine bakterielle Ursache oder Mitbeteiligung an dem entzündlichen Prozess kann in der Regel präoperativ kaum festgestellt werden. Meist handelt es sich hierbei um eine nekrotisierende Cholezystitis aufgrund von Durchblutungsstörungen.

Eine Cholezystektomie der steinfreien Gallenblase ist in seltenen Fällen indiziert bei chronischer Cholezystitis mit Dauerausscheidung von Salmonellen und bakteriell bedingter Entzündung nach biliodigestiven Anastomosen, wenn die Gallenblase zunächst belassen wurde [92].

Antibiotika-Therapie

Empirische Initialtherapie und gezielte Therapie

Infektionen der Gallenwege werden neben der konservativen/chirurgischen Therapie antibiotisch behandelt, Infektionen der Gallenblase nach erfolgreicher Cholezystektomie nur bei Komplikationen oder in Form einer Kurzzeittherapie. Das primäre Ziel des Behandlungskonzepts ist die Herdsanierung (Cholezystektomie) und die Dekompression der Gallenwege. Alle weiteren Maßnahmen, so auch die Antibiotika-Therapie, haben nur dann Erfolg, wenn ein Abfluss der Galle gewährleistet ist.

Die Auswahl geeigneter Substanzen erfolgt nach dem erwarteten Erregerspektrum bzw. nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik, pharmakokinetischen Aspekten (hier insbesondere der Gewebegängigkeit) und der Stabilität im alkalischen Milieu der Galle [124]. Es eignen sich vorzugsweise schwache Säuren wie die Beta-Lactam-Antibiotika oder die Fluorchinolone.

Eine biliäre Exkretion des Antibiotikums ist von Vorteil, da so eine ausreichende Konzentration in der Galle und möglicherweise auch im Gewebe der Gallenwege und der Gallenblase gegeben ist. Hohe Antibiotika-Konzentrationen in der Galle korrelieren gut mit der Eradikationsrate empfindlicher Erreger. Gemessene Gewebsspiegel in Gallenwand und Gallenwegen beziehen sich dagegen in aller Regel auf Gewebshomogenisate und sind in ihrer Aussagekraft hinsichtlich eines Therapieerfolgs daher deutlich eingeschränkt.

Die Datenlage mit gut angelegten klinischen Studien zur Antibiotika-Therapie bei Infektionen der Galle ist unzurei-

chend und erlaubt oft keine Empfehlungen mit einem hohen Evidenzgrad. Vielfach handelt es sich um experimentelle Untersuchungen oder aber ältere Vergleichs-, Korrelations-, und Fall-Kontroll-Studien, in denen Antibiotika teilweise in heute nicht mehr zeitgemäßen Dosierungen oder auch Kombinationen eingesetzt werden.

Berücksichtigt wurden nur Studien in deutscher oder englischer Sprache, möglichst neueren Datums. Zahlreiche Publikationen insbesondere aus dem asiatischen Raum konnten auf Grund der besonderen Situation nicht berücksichtigt werden.

Zur systemischen Therapie werden heute Beta-Lactam-Antibiotika/Beta-Lactamase-Hemmer (BLI) (Aminopenicilline/BLI, Acylaminopenicilline/BLI, Cephalosporine, Carbapeneme) und Fluorchinolone bevorzugt. Die früher eingesetzten Tetracycline werden wegen ihrer Unwirksamkeit im alkalischen Bereich nicht mehr verwendet. Eine lokale Antibiotika-Gabe in Form einer Lavage oder Instillation ist nicht sinnvoll [94] (III).

Für folgende Substanzen liegen Untersuchungen zur Gallengängigkeit vor, aus der sich jedoch nicht zwangsläufig Empfehlungen zur Indikation bei Galleninfektionen ableiten können: Aminopenicilline, Acylaminopenicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Fluorchinolone, Aminoglykoside, Cotrimoxazol, Teicoplanin, Rifampicin, Lincosamine.

Aminopenicilline

Ampicillin wird nur in geringem Umfang biliär ausgeschieden. Es gibt Hinweise auf einen Nutzen bei Infektionen der Gallenblase oder Gallenwege, oft in Kombination mit anderen Antibiotika [18, 31, 113]. Ampicillin besitzt eine ältere Zulassung in dieser Indikation und wird in der Praxis häufig eingesetzt, doch kann diese Substanzgruppe wegen eingeschränkter pharmakokinetischer Voraussetzungen und des Wirkungsspektrums nicht überzeugen. Denkbar ist eine gezielte Therapie in hoher Dosierung bei nachgewiesener Infektion durch empfindliche Enterokokken oder der Einsatz Inhibitor-geschützter Ami-

nopenicilline [131] (III), die auch in der oralen Form bei der Behandlung chronisch rezidivierender Cholangitiden ihren Stellenwert besitzen [17, 129] (II).

Acylaminopenicilline

Die Gewebegängigkeit und klinische Wirksamkeit von Mezlocillin und insbesondere von Piperacillin wurden eingehend untersucht. Die Elimination erfolgt zu einem hohen Anteil biliär, so dass zumindest in der Galle ausreichende Konzentrationen zu erwarten sind.

Auch die Kombination von Piperacillin/Tazobactam zeigt eine sehr gute Gewebegängigkeit und Exkretion in die Galle. In der Galle sind die Konzentrationen von Piperacillin jedoch höher als die des Beta-Lactamase-Inhibitors. Nach den vorliegenden Daten kann insgesamt von ausreichender Gewebepenetration, biliärer Exkretion und guter Wirksamkeit ausgegangen werden [38, 100, 113, 124, 129, 135]. Das Wirkungsspektrum von Piperacillin/Tazobactam schließt neben gramnegativen und grampositiven Erregern die Anaerobier, Pseudomonaden und Enterokokken ein.

Acylaminopenicilline eignen sich daher gut für die Behandlung von Galleninfektionen in Form der gezielten oder empirischen Therapie (II). Die Zulassung der Monopräparate und der Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor erlaubt die Therapie intra-abdomineller Infektionen.

Cephalosporine

Von den Cephalosporinen der Gruppe 1 wurde der parenterale Vertreter Cefazolin untersucht. Demnach scheint die Gallengängigkeit von Cefazolin ausreichend, wenn keine Obstruktion der Gallenwege vorliegt [71, 88]. Für eine Therapie bei empfindlichen Erregern liegt eine ältere Zulassung in dieser Indikation vor. Da die Substanz im Wesentlichen renal und nicht biliär ausgeschieden wird und das Spektrum nicht die Leitkeime der Galleninfektionen umfasst, kann Cefazolin nicht für die empirische Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden (III).

Die Cephalosporine der Gruppe 3 (parenteral Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, oral Cefixim) und 4 (Cefepim) werden mit Ausnahme von Ceftriaxon nur in geringem Umfang biliär eliminiert. Ihr Wirkungsspektrum zeigt Lücken im Bereich der Anaerobier und Enterokokken.

Ceftriaxon reichert sich in der Galle an, Fälle einer reversiblen Pseudolithiasis sind beschrieben [7, 10, 104]. Cefotaxim, Cefotaxidim und Ceftriaxon besitzen die Zulassung zur Behandlung von Infektionen des Bauchraums, Cefixim von Infektionen der Gallenwege, Cefepim von Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege. Für Cefotaxim, Cefixim, Cefepim und Ceftriaxon konnten ausreichende Konzentrationen in der Galle oder/und Gallenblase nachgewiesen werden. Sie sind in den entsprechenden Fachinformationen der Hersteller dokumentiert oder durch experimentelle beziehungsweise klinische Daten belegt [15, 56, 77, 112].

Die klinische Wirksamkeit dieser Cephalosporine konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden.

So war in einer klinischen prospektiven Vergleichsstudie Cefotaxidim einem Regime mit Cefamandol plus Tobramycin (2 x 80 mg) bei Gallenblasenempyem klinisch überlegen [95] (II). In einer weiteren Studie konnte die klinische Äquivalenz der Therapie-regime Ceftriaxon/Metronidazol und Levofloxacin/Metronidazol dargelegt werden. Die In-vitro-Resistenzsituation nachgewiesener Erreger zeigte Vorteile für das Fluorchinolone [59].

Die klinische Wirksamkeit von Cefepim wurde in einer älteren offenen prospektiven und randomisierten multizentrischen Studie untersucht. Die Therapie-regime Cefepim und Mezlocillin plus Gentamicin (3 x täglich 1,5 mg/kg KG) waren beim klinischen Erfolg einer mindestens 5 Tage dauernden Therapie vergleichbar [112] (II).

Der Einsatz der Cephalosporine der Gruppen 3 und 4 kann in Kombination mit einer Anaerobier-wirksamen Substanz (z. B. Metronidazol) als Alternative zu den Acylaminopenicillinen in der empirischen Therapie der Infektionen der Galle in Betracht gezogen werden (III).

Carbapeneme

Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) werden vorzugsweise renal eliminiert, die biliäre Sekretion ist gering. Dennoch erreichen sie vermutlich ausreichende Gewebsspiegel, wie sie für Meropenem und Imipenem in Untersuchungen belegt werden konnten [25]. Alle haben die Zulassung für die Behandlung von Infektionen des Bauchraums. Ihr Spektrum ist breit und umfasst die Anaerobier, Pseudomonaden (Meropenem, Imipenem) und Enterococcus faecalis (Imipenem).

In einer kleineren prospektiven randomisierten Studie wurden die Vertreter der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) in adäquater Dosierung gegeneinander geprüft. Hinsichtlich des Ergebnisses gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied [55] (II).

Die Effektivität in der Behandlung intra-abdominaler Infektionen des neueren Ertapenems wurde durch Vergleichsstudien mit Piperacillin/Tazobactam beziehungsweise Cefotaxim in Kombination mit Metronidazol belegt [40, 100] (II). Carbapeneme in Monotherapie können ähnlich den Cephalosporinen alternativ zu Acylaminopenicillinen in der empirischen Therapie empfohlen werden (II).

Fluorchinolone

Fluorchinolone eignen sich wegen ihrer sehr guten Gewebegängigkeit für die Behandlung von Infektionen der Galle und der Gallenwege. In selteneren Untersuchungen wurden auch die Konzentrationen in der Gallenblasenwand gemessen, so für Ofloxacin [108] (III).

Levofloxacin und Ofloxacin werden ausschließlich renal eliminiert, Ciprofloxacin teilweise und Moxifloxacin überwiegend biliär. Levofloxacin zeigt nach oraler oder intervenöser Gabe eine gute Gewebegängigkeit in die Gallenblase, die die MHK relevanter pathogener Erreger übersteigt (III).

Für Vertreter der Gruppe 2 (Ofloxacin, Ciprofloxacin) und der Gruppe 3 (Levofloxacin) liegen gute Daten vor, die den Einsatz dieser Substanzen meist in Kombination mit Anaerobier-wirksamen Antibiotika rechtfertigen [2, 107, 108] (II).

In einer kleinen randomisierten Studie bei akuten suppurativen Cholangitiden konnte die Äquipotenz einer Monotherapie mit Ciprofloxacin im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Metronidazol, Ceftazidim und Ampicillin gezeigt werden [107] (II).

Die orale Gabe von Ciprofloxacin ist in der Behandlung rezidivierender Cholangitiden untersucht und bietet eine gute Alternative zum Einsatz von Co-trimoxazol oder Inhibitor-geschützten Aminopenicillinen [129].

Eine randomisierte prospektive Studie bei Patienten mit akuter Cholangitis konnte die Äquipotenz der Therapie-regime Levofloxacin versus Ceftriaxon jeweils in Kombination mit Metronidazol belegen. Bei 66 % der Patienten wurde der Erreger nachgewiesen, das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik zeigte leichte Vorteile bei der In-vitro-Empfindlichkeit für Levofloxacin [59] (II).

Moxifloxacin besitzt ein breites Wirkungsspektrum und ist möglicherweise eine interessante Alternative [67], da auch bei Gallenwegs-Obstruktion noch ausreichende Konzentrationen in den Gallenwegen erreicht werden können (III).

Von den Fluorchinolonen besitzen nur Ofloxacin und Ciprofloxacin die Zulassung in dieser Indikation.

Nitroimidazole/Aminoglykoside

Metronidazol und Aminoglykoside wurden in Studien als Kombinationspartner insbesondere der Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt. Beide Antibiotika-Gruppen haben die Zulassung für die Behandlung von Infektionen des Bauchraums, Untersuchungen zur Gewebegängigkeit der Substanzen sind nicht verfügbar. Sie werden vorzugsweise renal ausgeschieden, hohe Konzentrationen in der Galle sind daher nicht zu erwarten. Aufgrund des alkalischen Milieus in der Galle sollten Aminoglykoside eine verminderte Effektivität zeigen.

Nach den vorliegenden klinischen Studien kann eine Wirkung der Aminoglykoside abgeleitet werden. Dennoch werden die Aminoglykoside in dieser

Indikation auf Grund der Datenlage nicht empfohlen (III).

Metronidazol ist als Kombinationspartner der Cephalosporine und Fluorchinolone derzeit etabliert. Zu einer signifikanten Gallengängigkeit liegen nur ältere Daten vor (III).

Sulfonamide

Bei einer Langzeittherapie rezidivierender Cholangitiden ist Co-trimoxazol die bevorzugte Substanz, auch wenn es für diese Therapie nicht zugelassen ist [129] (III).

Glykopeptide

Die Datenlage für Glykopeptide und deren klinische Relevanz ist gering. Dennoch waren die Messungen von Teicoplanin Gegenstand einer klinischen Untersuchung an Patienten und sie sollen deshalb im Rahmen dieser Publikation erwähnt werden. Vancomycin wurde nicht geprüft.

Demnach penetriert Teicoplanin gut in die Gallenblasenwand und zeigt ausreichende Konzentrationen in der Galle, weniger gute in den Gallenwegen [5]. Teicoplanin ist nicht bei Infektionen der Galle zugelassen, das Wirkungsspektrum erlaubt keinen Einsatz zur empirischen Initialtherapie in dieser Indikation (III).

Eine sinnvollere Alternative bei einer gezielten Therapie grampositiver Infektionen der Galle und der Gallenwege könnte der Einsatz der Oxazolidinone mit deren derzeit einzigem Vertreter Linezolid sein, das sich durch eine sehr gute Gewebegängigkeit auszeichnet, aber ebenfalls für diese Behandlung nicht geprüft oder zugelassen ist (III).

Rifamycine, Lincomycine

Die Rifamycine und Lincomycine haben keine Bedeutung für die Behandlung von Infektionen der Galle, sie sind daher ebenfalls kaum untersucht worden. In älteren Publikationen wurden die Konzentrationen von Rifampicin in der Gallenblase, im Sekret und in der Leber bestimmt. Sie lagen deutlich höher als die Serumspiegel. Von Rifaximin fanden sich dagegen nur sehr niedrige Spiegel in der Gallenblase [120]. Für Clinda-

mycin gibt es Hinweise auf eine ausreichende Penetration in die Galle [16]. Da Clindamycin als Kombinationspartner wegen seiner Anaerobier-Wirksamkeit in einigen älteren Studien eingesetzt wurde, kann eine klinische Wirksamkeit abgeleitet werden [31] (III).

Periinterventionelle und -operative Antibiotika-Prophylaxe

Die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums vor einer ERCP ist eingehend untersucht worden. Neben zahlreichen gut angelegten Studien liegt eine Metaanalyse vor [30, 46, 48, 50, 67, 72, 114, 119]. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Antibiotika (Cefotaxim, Cefuroxim, Cefazolin, Cefotetan, Piperacillin ± Tazobactam) die Inzidenz einer Bakteriämie reduziert werden kann, die eher selten auftretenden Komplikationen wie Sepsis, Wundinfektionen oder Cholangitis können dagegen nicht beeinflusst werden (I). Der routinemäßige Einsatz von Antibiotika bei Patienten ohne Risikofaktoren kann daher nicht empfohlen werden (I).

Es gibt Hinweise auf therapeutische Vorteile bei ERCP von oral verabreichtem Ciprofloxacin gegenüber parenteralem Cephazolin oder Cefuroxim. Daneben sprechen die geringeren Kosten für die Verabreichung des Fluorchinolons [1, 29, 74, 83] (I).

Mechanische Vorsichtsmaßnahmen im Rahmen laparoskopischer Eingriffe durch Einführung eines Bergebeutels (bag extraction) tragen ebenfalls nicht zu einer Optimierung bei [46] (II), wie in einer prospektiven randomisierten Studie gezeigt werden konnte, bei der allerdings komplizierte Gallenblasenentfernungen ausgeschlossen wurden.

Zum perioperativen Einsatz einer Antibiotika-Prophylaxe bei Risikopatienten liegen randomisierte, kontrollierte Studien vor. Risikopatienten profitieren demnach von einer Prophylaxe mit Cefitibuten oder Amoxicillin/Clavulansäure [83] (I).

Der Vergleich einer Kurzzeittherapie mit intravenösem Ticarcillin versus Ticarcillin initial (gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure oral) fiel zu Gunsten der Sequenztherapie aus [83, 99, 82] (I).

Unabhängige und signifikante Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen sind Diabetes mellitus, das Auftreten von Koliken innerhalb von 30 Tagen vor dem Eingriff, lange Operationsdauer, Begleiterkrankungen, akute Cholezystitis und hohes Alter [127] (II).

Die Antibiotika-Prophylaxe in der offenen Gallenchirurgie wird ebenfalls nur bei Risikopatienten und/oder Komplikationen empfohlen. Zum Einsatz kommen vor allem Acylaminopenicilline und Aminopenicilline, jeweils in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Hemmer. In Vergleichsstudien gab es Hinweise auf die Überlegenheit von Ceftributen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure in der Effektivität und Ökonomie [83].

Cefazolin konnte in einer älteren Studie Wundinfektionen nicht wirkungsvoll vermeiden [65]. In den meisten Studien wurde es allerdings unterdosiert.

Zusammenfassung

Aufgrund des Wirkungsspektrums (gramnegativ, grampositiv einschließlich Pseudomonaden, Enterokokken, Anaerobier) und der Daten für die gute Gewebegängigkeit sind Inhibitor-geschützte Acylaminopenicilline Mittel der Wahl bei Infektionen der Galle und der Gallenwege.

Alternativ können weitere Therapie-regime eingesetzt werden, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben. Hierbei sollten vor allem Fluorchinolone, Cephalosporine und Carbapeneme berücksichtigt werden.

Eine perioperative Prophylaxe bei ERCP oder Chirurgie der Gallenwege ist nur bei Risikopatienten erforderlich. Mittel der Wahl sind auch hier Inhibitor-geschützte Acylaminopenicilline. Alternativ können Cephalosporine oder Aminopenicilline kombiniert mit einem

Beta-Lactamase-Hemmer eingesetzt werden.

Treatment of acute cholecystitis and cholangitis

Acute cholecystitis and cholangitis demand cholecystectomy or complete biliary drainage.

Antibiotic therapy of bile infections is often needed. However recommendations for antibiotic therapy are still different.

While randomized clinical studies are rare, there are a lot of investigations with lower grade of evidence which were found in Embase, Medline and Cochrane.

The aim of the current publication was to show an update of surgical and antibacterial options in the treatment of acute cholecystitis and cholangitis especially under a practical point of view.

Keywords: Cholecystitis, cholangitis, antibiotic treatment, surgical intervention

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalte > 2006 > Heft 2

AMT – Bücherforum

Innere Medizin – Verstehen, Lernen, Anwenden

Von Heiner Greten (Hrsg.). Thieme Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005. 12., komplett überarbeitete Auflage. VIII, 1223 Seiten, 460 meist farbige Abbildungen. Kart. 49,95 Euro.

Seit der Erstauflage 1969 hat sich „der Greten“ zu einem Standardlehrbuch für Studierende der Medizin etabliert. Viele ehemalige Studenten bleiben dem Lehrbuch auch später treu – eignet sich es sich doch auch als zuverlässiges Nachschlagewerk für die Praxis.

Nun liegt mit der 12. Auflage eine komplett überarbeitete Version vor. Dem raschen Wandel relevanten Wissens auch in der inneren Medizin Rechnung tragend haben die Autoren der Einzelkapitel, durchweg anerkannte Experten an zahlreichen Universitäten in Deutschland und der Schweiz, die Ausführungen auf den aktuellen Stand ihres jeweiligen Fachgebiets gehoben. Für das vertiefende Studium wird am Ende der jeweiligen Kapitel auf wichtige Publikationen der letzten Jahre verwiesen. Neben einer gut strukturierten Textdarstellung wird dem Leser eine Fülle von instruktiven Abbildungen in klarem Design geboten, die auch schwierige Sachverhalte nachvollziehbar machen. Kli-

nische Abbildungen und übersichtliche Tabellen ergänzen die Darstellungen. Zusätzlich finden sich zahlreiche Querverweise innerhalb der einzelnen Fächer.

Mit der neuen Auflage liegt wiederum ein empfehlenswertes Lehr- und Nachschlagewerk zu allen wichtigen Themen der inneren Medizin vor. Empfohlen werden kann die Anschaffung auch Besitzern älterer Ausgaben – denn viel hat sich getan, nicht nur bei den Inhalten, sondern auch bei den Möglichkeiten der graphischen Darstellung, die hier didaktisch gekonnt das (Dazu-)Lernen erleichtert und manchmal auch beflügelt.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* unter antibiotischer Therapie

Eine vergleichende Analyse von Literaturdaten für Piperacillin/Tazobactam und Imipenem

Matthias Trautmann, Stuttgart, Philipp Lepper, Ulm, und Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim

In der vorliegenden Arbeit wurde das Risiko einer sekundären Resistenzentwicklung bei klinischer Therapie schwerer Infektionen durch *P. aeruginosa* für die beiden Antibiotika Imipenem und Piperacillin/Tazobactam anhand von Literaturdaten analysiert. Mit Medline-Recherche wurde nach prospektiven klinischen Behandlungsstudien gesucht, die folgende Einschlusskriterien erfüllten: (1) Dokumentierte Anzahl von Infektionen durch *P. aeruginosa*, (2) schwere, systemische Infektion, (3) ausgewiesene Anzahl von unter oder nach Therapie persistierenden Stämmen sowie (4) Resistenzbestimmung für Folge-Isolate. Es wurden 27 Studien zu Imipenem und 10 Studien zu Piperacillin/Tazobactam ausgewertet. Die Zahl der behandelten Patienten mit *P. aeruginosa*-Infektion betrug $n=676$ für Imipenem und $n=133$ für Piperacillin/Tazobactam. Die Rate der posttherapeutischen Erregerpersistenz lag für Imipenem-basierte Therapieregime bei 40,2 % im Vergleich zu 21,1 % bei Piperacillin/Tazobactam-basierten Regimen ($p < 0,001$), die entsprechenden Zahlen für die sekundäre Resistenzrate betragen 25,5 % und 3,2 % ($p < 0,001$). Bei der Therapie schwerer *P. aeruginosa*-Infektionen besteht somit ein geringeres Risiko der Erregerpersistenz und Resistenzinduktion bei Verwendung von Piperacillin/Tazobactam als bei Verwendung von Imipenem.

Arzneimitteltherapie 2006;24:50–6.

Pseudomonas (*P.*) *aeruginosa* ist auch mehr als hundert Jahre nach seiner ersten Isolierung noch immer einer der wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen. Insbesondere auf Intensivstationen wird der Erreger häufig aus Trachealsekret, Katheterharn und Wundabstrichen nachgewiesen. Aktuelle Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS), die im Zeitraum zwischen 1997 und 2001 von 274 Intensivstationen gewonnen wurden, weisen *P. aeruginosa* als zweithäufigsten Erreger nosokomialer Infektionen im Intensivbereich aus [26]. Eine ähnliche Bedeutung von *P. aeruginosa* ergibt sich auch aus aktuellen Statistiken des National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) der USA [53, 62]. Studien von einzelnen Intensivstationen bestätigen die Rolle von *P. aeruginosa* als dominierendem Erreger von Beatmungspneumonien

und Septikämien [19, 74, 76]. In den Blutkulturstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wurde *P. aeruginosa* relativ konstant in etwa 4 % aller positiven Blutkulturen nachgewiesen [63].

Ein im letzten Jahrzehnt zunehmend relevantes klinisches Problem ist die Antibiotika-Resistenz von *P. aeruginosa*. Studien aus den USA zeigen eine dramatische Zunahme der Resistenz gegen *Ceftazidim*, *Ciprofloxacin* und *Imipenem*. Daten des NNIS-Systems lassen beispielsweise einen Anstieg der Resistenz gegen die genannten Substanzen um 20 %, 9 % und 15 % zwischen den Perioden 1998 bis 2002 und 2003 erkennen [53]. Multiresistenzen nehmen in einigen Zentren dramatisch zu [38]. Die Antibiotika-Resistenz von *P. aeruginosa* ist nicht nur mit einer Verschlechterung der klinischen Prognose und einer erhöhten Letalität assoziiert, sondern auch mit erheblichen Zusatzkos-

ten. So zeigte beispielsweise eine Analyse von Carmeli et al., dass Patienten, bei denen ein primär sensibler *P. aeruginosa* unter der Therapie resistent wurde, im Mittel 6 Tage länger im Krankenhaus blieben als vergleichbare Patienten, bei denen der Erreger eradiziert wurde oder sensibel blieb. Mit differenzierten statistischen Methoden konnten die Autoren nachweisen, dass die Resistenzentwicklung mit einem 2,9fachen Anstieg der Letalität assoziiert war. Die Behandlungskosten im Krankenhaus stiegen bei Patienten mit resistentem Folge-Isolat im Mittel um 11 981 US-Dollar [10].

Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart, E-Mail: m.trautmann@katharinenhospital.de
Dr. Philipp M. Lepper, Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm, Robert-Koch-Str. 8, 89081 Ulm
Dr. Klaus-Friedrich Bodmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Hildesheim, 31134 Hildesheim

In einer vorangegangenen klinischen Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass ein vermehrter Einsatz von Imipenem unter sehr weit gefasster klinischer Indikation zu einem dramatischen Resistenzanstieg von klinischen *P. aeruginosa*-Stämmen führen kann [42]. Die ebenfalls oft als Primär-Therapeutikum in der Intensivmedizin eingesetzte Inhibitorkombination Piperacillin/Tazobactam übte diesen Effekt nicht in gleichem Maße aus [42]. In der vorliegenden Literaturanalyse wurde daher die über die Medline-Datenbank erhältliche Literatur zum klinischen Einsatz von Imipenem und Piperacillin/Tazobactam bei systemischen *Pseudomonas*-Infektionen strukturiert ausgewertet, um Informationen über die unter klinischen Bedingungen zu erwartende Resistenzinduktion durch die beiden Substanzen zu erhalten.

Material und Methoden

Es wurde eine Medline-Recherche mit den Suchworten „*Pseudomonas aeruginosa* AND imipenem AND clinical trial“, „*Pseudomonas aeruginosa* AND imipenem AND clinical study“, „*Pseudomonas aeruginosa* AND piperacillin/tazobactam AND clinical trial“ sowie „*Pseudomonas aeruginosa* AND piperacillin/tazobactam AND clinical study“ durchgeführt. Die Abstracts wurden eingesehen und alle Arbeiten ausgesondert, bei denen es sich lediglich um Übersichtsarbeiten, In-vitro-Studien oder pharmakodynamische Studien ohne klinischen Endpunkt handelte. Die übrigen Artikel wurden jeweils im Original beschafft und im Einzelnen analysiert. In die weitere Auswertung wurden nur Studien einbezogen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Prospektive, vergleichende oder nicht-vergleichende klinische Behandlungsstudie von Intensivpatienten oder Patienten mit überwiegend schweren, systemischen Infektionen
- Ausgewiesene Anzahl von dokumentierten *P. aeruginosa*-Infektionen
- Angabe zur Antibiotika-Empfindlichkeit der Primärisolate

d) Angabe zur Anzahl der nach Therapie persistierenden Erreger

e) Angaben zur Antibiotika-Empfindlichkeit persistierender Isolate

Die Kriterien a) bis c) mussten in allen Studien erfüllt sein, während die Kriterien d) und e) entweder zusammen oder aber auch einzeln erfüllt sein konnten. Ausgeschlossen wurden Studien mit oberflächlichen Infektionen, Infektionen bei neutropenischen oder immunsupprimierten Patienten und Studien zu ZNS-Infektionen.

Statistik

Die Unterschiede zwischen Erregerpersistenz- und Resistenzraten wurden mit dem Chi²-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Ergebnisse

Die Medline-Recherche zu den genannten Stichworten erbrachte zunächst 31 Publikationen für Imipenem und 20 Publikationen zu Piperacillin/Tazobactam. Nach Einsichtnahme in die Arbeiten wurden 27 Studien zu Imipenem und 10 Studien zu Piperacillin/Tazobactam, welche die Einschlusskriterien erfüllten, ausgewertet.

Die 27 klinischen Studien zur Therapie mit Imipenem stammten aus dem Zeitraum von 1985 bis 2005, die 10 Studien mit Piperacillin/Tazobactam aus dem Zeitraum von 1994 bis 2005. Insgesamt wurden in diesen Studien 4 161 bzw. 1 571 Patienten behandelt. Infektionen durch *P. aeruginosa* machten in den Studien mit Imipenem einen deutlich höheren Prozentsatz aus als in den Studien zu Piperacillin/Tazobactam (16,2 % vs. 8,5 %, $p \leq 0,001$). Die Möglichkeit, bei Bedarf eine Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden durchzuführen, wurde den Studienteilnehmern in 6 von 27 Studien mit Imipenem sowie in 3 von 10 Studien mit Piperacillin/Tazobactam eingeräumt (Unterschied nicht signifikant) (Tab. 1 und 2).

Die Dosierungen von Imipenem variierten in den Studien erheblich. Teilweise wurde in den frühen Studien nur eine Dosierung von 1 g pro Tag, in der Studie von Mayer et al. aus dem Jah-

re 1986 sogar nur eine Dosierung von 3 x 0,5 g eingesetzt. In späteren Studien lagen die Dosierungen in der Regel bei 2 g pro Tag oder höher. Piperacillin/Tazobactam wurde in der Regel mit 3 x 4,5 g pro Tag dosiert. Entsprechend der Konfektionierung in einigen anglo-amerikanischen Ländern wurden jedoch auch Dosierungen von 4 x 3,375 g pro Tag, in der Studie von Brun-Buisson et al. aus Frankreich auch von 4 x 4,5 g pro Tag verwendet (Tab. 1).

Die Ergebnisse in Bezug auf Erregerpersistenz und Resistenzentwicklung sind in den Tabellen 1 und 2 sowie in Abbildung 1 dargestellt. Die Therapie mit Imipenem war mit einer nahezu doppelt so hohen Rate von Erregerpersistenzen sowie einer etwa 7fach höheren Rate an dokumentierten Resistenzentwicklungen unter Therapie oder nach Therapie assoziiert. Die Unterschiede waren in gleicher Weise nachweisbar, wenn nur Studien ausgewertet wurden, in denen die beiden Substanzen ausschließlich in Monotherapie eingesetzt wurden (Abb. 2). Für Imipenem war die Rate der Erregerpersistenzen signifikant geringer in den Studien bzw. Studienteilen, in denen der behandelnde Kliniker die Möglichkeit der Kombination hatte, als in Studien mit ausschließlicher Monotherapie (Tab. 3).

Im Datenmaterial war auch eine randomisierte Vergleichsstudie enthalten, in der entweder eine Imipenem-Monotherapie oder eine Imipenem-Netilmicin-Kombination gegeben wurde. Die posttherapeutische Resistenzrate war in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden [15] (Tab. 1). Valide Schluss-

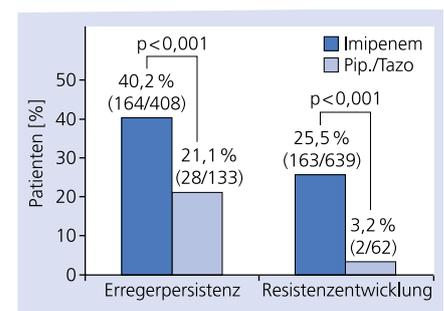


Abb. 1. Erregerpersistenz und Resistenzentwicklung: Vergleich aller Studien mit Imipenem und mit Piperacillin/Tazobactam

Tab. 1. Resistenzinduktion von *Pseudomonas aeruginosa* (P. a.) unter Therapie mit Imipenem/Cilastatin (I/C) bei schweren Infektionen nicht-neutropenischer Patienten

Erstautor, Jahr	Art der Studie	Infektionsarten	Auswertbare Patienten [n]	Mit I/C behandelte P.-a.-Infektionen	Tagesdosis I/C (Mono, kombiniert mit Aminoglykosid)	Erregerpersistenz [%]	Dokumentierte Resistenzentwicklung unter Therapie [%]
Acar JF, 1985	Retrospektive Analyse 77 kl. Studien	Mäßig schwere und schwere Pneumonien	204	52	1,5–4 g (Mono)	31/54 (57,4%) ^a	10/54 (19%) ^a
Calandra GB, 1985	O, P, M	Mäßig schwere bis schwere Infektionen	540	140	1–4 g (Mono)	n.a.	27 (19%)
Freimer EH, 1985	O, P	Verschiedene Infektionen	73	19	1–4 g (z. T. mit Tobramycin)	n.a.	5 (26%)
Kager & Nord, 1985	Retrospektive Analyse von 49 klinischen Studien	Schwere abdominale Infektionen	164	18	1–4 g, 95%: 1,5–2 g (Mono)	7 (38,9)	3 (16,7)
Trumbore D, 1985	O, P, M	Schwere Infektionen verschiedener Lokalisation, Erwachsene	78	11	1–4 g (Mono)	5 (45,5%)	1 (9%)
Zajac BA, 1985	O, P	Schwere Infektionen	25	11	4 x 1 g (Mono)	5 (45,5)	5 (45,5)
Dirksen M, 1986	O, P	Schwere Infektionen	24	5	1–3 g (Mono)	3 (60,0)	2 (40,0)
Mayer M, 1986	O, P	Schwere Infektionen	43	5	3 x 0,5 g (Mono)	2 (40%)	0 (0%)
Unertl K, 1986	O, P	Atemwegsinfektionen unter Beatmung	24	14	1–3 g (z. T. mit AG)	9 (64,3%)	4 (28,5%)
Culbertson GR, 1987	O, P	Schwere Infektionen bei Patienten mit Verbrennungen	20	7	1–4 g (Mono)	7 (100%)	6 (85,7%)
Lode H, 1987	O, P, R	Schwere Infektionen	60	3	1,5–4 g (Mono)	n.a.	2 (66,6%)
Christiano P, 1989	O, P	Schwere Infektionen, z. T. Karzinompatienten	30	9	1–3 g (Mono)	4 (44,4%)	n.a.
Gouin F, 1990	O, M	Schwere Infektionen, überwiegend Pneumonien und Septikämien	286	106	29 ± 10 mg/kg (z. T. mit AG)	12 (11,3%)	11 (10,4%)
Giamarellou H, 1990	O, P, R	Pneumonien, fieberhafte eitrige Bronchitiden	71	15	3 x 1 g (Mono)	12 (80%)	10 (66,6%)
Leroy J, 1990	O, P, M	Infektionen bei Intensivpatienten	85	33	30 ± 11 mg/kg (überw. mit AG)	11 (33,3%)	8 (24%)
Mouton Y, 1990	O, P, R, M	Nosokomiale Pneumonien, Septikämien	140	9	4 x 0,5 g (alle mit Amikacin)	6 (66%)	5 (56%)
Stille W, 1992	O, P, R, M	Schwere, nicht lebensbedrohliche Infektionen	268	17	3 x 0,5 g (Mono)	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Norby SR, 1993	O, P, R, M	Pneumonien (65%), Septikämien, Harnwegsinfektionen	316	19	4 x 0,5 g (Mono)	11 (72,7%)	6 (31,6%)
Cometta A, 1994	P, R, M	Schwere Infektionen	280	24	4 x 0,5 g (Mono)	n.a.	8 (33,3%) ^b
				23	dito mit Netilmicin	n.a.	13 (56,5%) ^b
Fink MP, 1994	P, R, M	Schwere Pneumonien	205	27	2–3 g (Mono)	16 (59%)	17/32 (53%) ^a
Colardyn F, 1996	P, R, M	Schwere Infektionen	177	10	3 x 1 g (Mono)	4 (40%)	n.a.
Jaccard C, 1998	P, R, M	Nosokomiale Pneumonien, akute Peritonitiden	313	29	4 x 0,5 g (Mono)	n.a.	6 (20,6%)
Torres A, 2000	O, P, R, M	Schwere nosokomiale Pneumonien	75	12	2–4 g (Mono)	9 (75%)	4 (33%)
Verwaest C, 2000	O, P, R, M	Schwere Infektionen	178	10	3 x 1 g (Mono)	5 (50%)	n.a.
Hou F, 2002	O, P, R, zweizentrisch	Schwere Infektionen	140	10	2 x 0,5 oder 2 x 1 g (Mono)	4 (40%)	n.a.
Zanetti G, 2003	O, P, R, M	Nosokomiale Pneumonien	209	32 (27) ^c	4 x 0,5 g (Mono)	n.a.	9/27 (33,3%)
Erasmus AA, 2005	O, P, R, M	Abdominale Infektionen	133	6	4 x 0,5 g (Mono)	0 (0%)	0 (0%)
Gesamt	–	–	4161	676	–	164/408 (40,2%)	163/639 (25,5%)

Studientyp: O, offen; P, prospektiv; R, randomisiert; M, multizentrisch; n.a., nicht angegeben. AG, Aminoglykosid.

^a Gesamtzahl der isolierten P.-aeruginosa-Stämme größer als Zahl der Patienten; ^b Resistenzentwicklung und Superinfektion mit resistenten Stämmen; ^c 5 Stämme waren bereits primär resistent, 9 von 27 primär sensiblen Stämmen (33,3%) wurden sekundär resistent.

Tab. 2. Resistenzinduktion von *Pseudomonas aeruginosa* (P. a.) unter Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PT) bei schweren Infektionen nicht-neutropenischer Patienten

Erstautor, Jahr	Art der Studie	Infektionsarten	Auswertbare Patienten* [n]	Mit PT behandelte P.-a.-Infektionen	Tagesdosis PT (Mono, kombiniert mit Aminoglykosid)	Erregerpersistenz [%]	Dokumentierte Resistenzentwicklung unter Therapie [%]
Nowé P, 1994	O, P, M	Komplizierte Harnwegsinfektionen	112	15	3 x 4,5 g (Mono)	2 (12%)	n.a.
Sifuentes-Osorio J, 1994	O, P, M	Pneumonien, eitrige Bronchitiden	86	5	3 x 4,5 g (Mono)	1 (20%)	n.a.
Arguedas A, 1996	O, P	Abdominelle Infektionen bei Kindern	43	16	3 x 80/10 mg/kg/Tag (Mono)	0 (0%)	0 (0%)
Brun-Buisson C, 1998	O, P, R, M	Beatmungspneumonien	115	20	4 x 4,5 g (kombiniert mit Amikazin)	4 (20%)	n.a.
Jaccard C, 1998	O, P, R, M	Nosokomiale Pneumonien, akute Peritonitiden	313	26	3 x 4,5 g (Mono)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Joshi M, 1999	O, P, R, M	Nosokomiale Pneumonien (überwiegend), fieberhafte eitrige Bronchitiden	136	12	6 x 3,375 g (kombiniert mit Tobramycin)	4 (33,3%)	n.a.
Alvarez-Lerma F, 2001	O, P, R, M	Nosokomiale Pneumonien	70	14	4 x 4,5 g (kombiniert mit Amikacin)	6 (43%)	n.a.
Siami G, 2001	O, P, R, M	Schwere Haut-Weichteilinfektionen	204	16	4 x 3,375 g (Mono)	9 (56,3%)	1 (6,3%)
Graham DR, 2002	DB, P, R, M	Schwere Haut-Weichteilinfektionen	359	5	4 x 3,375 g (Mono)	1 (20%)	n.a.
Erasmus AA, 2005	O, P, R, M	Abdominelle Infektionen bei Erwachsenen	133	4	3 x 4,5 g (Mono)	0 (0%)	0 (0%)
Gesamt	–	–	1 571	133	–	28/133 (21,1%)	2/62 (3,2%)

Studientyp: DB, doppelblind; O, offen; P, prospektiv; R, randomisiert; M, multizentrisch; n.a., nicht angegeben

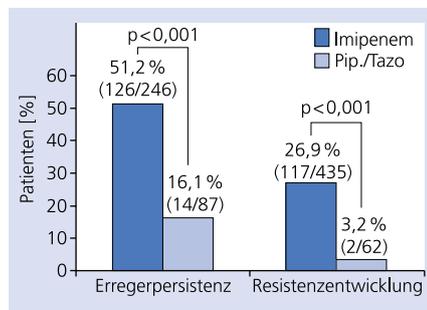


Abb. 2. Erregerpersistenz und Resistenzentwicklung: Vergleich der Studien, in denen Imipenem und Piperacillin/Tazobactam in Monotherapie eingesetzt wurden

folgerungen zur Effektivität einer Kombinationstherapie können jedoch aus dieser Studie aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht gezogen werden.

Eine Betrachtung verschiedener Dosierungen von Imipenem war nur eingeschränkt möglich, da viele Studien eine breite Variation der Dosierungen zuließen und nicht angegeben wurde, ob bei Infektionen durch *P. aeruginosa* speziell hohe Dosierungen eingesetzt wurden. In 12 Studien lagen die berich-

teten Dosierungen bei ≥ 2 g pro Tag. Die Gesamtrate der Erregerpersistenz und -resistenz lag in diesen Studien bei 55% (66/120) bzw. 37,1% (65/175) und war damit nicht signifikant verschieden von den entsprechenden Ergebnissen in Studien mit niedrigeren Dosierungen.

Diskussion

Eine Erregerpersistenz unter Therapie hat ebenso wie die sekundäre Resistenzentwicklung eine erhebliche klinische, krankenhaushygienische und ökologische Bedeutung. Beide Faktoren erhöhen das Risiko von Übertragungen resistenter Stämme auf andere Patienten und damit die Gefahr, dass empirisch eingesetzte Initialregime bei derartigen Patienten primär unwirksam sind. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass eine mikrobiologisch unwirksame Initialtherapie mit einer erhöhten Letalität korreliert. Auch eine Umstellung der Therapie nach Eintreffen des mikrobiologischen Befunds kann diesen Effekt nicht mehr ausgleichen [40, 48]. Durch

eine hohe Rate von Erregerpersistenzen und sekundären Resistenzen kann sich darüber hinaus die gesamte Ökologie einer Intensivstation verändern. Gerade *P. aeruginosa* kann sehr leicht im unbelebten Patientenumfeld, insbesondere in Feuchtbereichen, persistieren [4, 61]. Resistente Erreger können aus derartigen Reservoiren durch Hygienefehler erneut auf Patienten übertragen werden [52].

Da speziell bei der nosokomialen Pneumonie und Beatmungspneumonie verschiedentlich für den initialen Einsatz eines breit wirksamen und hochpotenten Antibiotikums votiert wurde [34, 41], werden Carbapeneme von vielen Klinikern für diese Indikation empirisch eingesetzt. Auf der anderen Seite hat eine frühere Studie an einem Klinikum der Schwerpunktversorgung in Süddeutschland den deutlichen Hinweis erbracht, dass ein vermehrter Einsatz von Imipenem dramatische Resistenzprobleme bei *P. aeruginosa* nach sich ziehen kann [42]. In der vorliegenden Arbeit wurde daher das klinische Risiko einer Resis-

tenzinduktion bei diesem Erreger für das klassische Carbapenem Imipenem anhand von Literaturdaten evaluiert und mit den Daten für die Inhibitorkombination Piperacillin/Tazobactam verglichen, die ebenfalls für die empirische Initialtherapie geeignet ist.

Die Analyse der prospektiven Behandlungsstudien ließ erkennen, dass eine Therapie von schweren P.-aeruginosa-Infektionen mit Imipenem zu einer hohen Rate an Erregerpersistenzen und zu sekundären Resistenzentwicklungen in etwa einem Viertel der Fälle führte.

Unter Therapie mit Piperacillin/Tazobactam waren diese Effekte signifikant seltener festzustellen (**Abb. 1**). Die Unterschiede im Hinblick auf Erregerpersistenz und -resistenz waren auch dann belegbar, wenn nur Studien ausgewertet wurden, in denen die Substanzen als Monotherapie eingesetzt wurden (**Abb. 2**). Für Imipenem ließ sich eine signifikant geringere Tendenz zur Erregerpersistenz nachweisen, wenn in den Studien die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid eingeräumt wurde. Da die Möglichkeit einer Kombination mit einem Aminoglykosid bei Piperacillin/Tazobactam nur in drei Studien bestand, können valide Schlüsse aus dem Datenmaterial für diese Kombination nicht abgeleitet werden. Prospektive vergleichende Studien, in denen die Substanzen in Kombination mit einem anderen Pseudomonas-wirksamen Antibiotikum, beispielsweise einem Fluorchinolon, eingesetzt wurden, existieren unseres Wissens bislang nicht.

Aus krankenhaushygienischer Sicht sprechen die hier dargestellten Daten dafür, Imipenem nach Möglichkeit nicht in die vorderste Linie der empirisch eingesetzten Antibiotika bei schweren Infektionen im Intensivbereich zu stellen. Dies gilt zumindest dann, wenn P. aeruginosa auf einer Intensivstation eine relevante Rolle als Infektionserreger spielt. Sofern Imipenem überhaupt in der empirischen Initialtherapie eingesetzt werden soll, erscheint es sinnvoll, den Einsatz im Rahmen eines so genannten „Cyclings“ auf definierte Zeiträume zu begrenzen, denen Perioden mit bevorzugtem Gebrauch von

Tab. 3. Vergleich zwischen Imipenem-Studien mit und ohne Möglichkeit der Kombination mit einem Aminoglykosid

Studien	Literatur	Erregerpersistenz [%]	p-Wert	Posttherapeutische Resistenzrate [%]	p-Wert
Studien mit ausschließlicher Monotherapie	1, 8, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 27, 35, 36, 39, 46, 49, 54, 67, 68, 71, 73, 75, 76	126/246 (51,2)] <0,001	117/435 (26,9)] n.s.
Studien, in denen eine Kombination mit einem Aminoglykosid zugelassen wurde	15, 25, 29, 43, 51, 72	38/162 (23,5)		46/204 (22,6)	

Die Literaturreferenz 15 taucht in beiden Gruppen auf. Es handelte sich um die einzige randomisierte Studie, in der beide Therapieansätze vertreten waren (s. Text)

Nicht-Carbapenem-Substanzen folgen sollten [31]. Raymond et al. und Lepper et al. haben zeigen können, dass erhöhte Resistenzraten bei P. aeruginosa sich relativ rasch nach Beendigung des Imipenem-Einsatzes wieder zurückbilden [42, 60].

Zu den vorliegenden Ergebnissen muss einschränkend eingeräumt werden, dass die Studienlage für Imipenem – aufgrund der bereits ein Jahrzehnt längeren Erfahrung am Markt – deutlich umfangreicher ist als für Piperacillin/Tazobactam. Die Ergebnisse werden aber dadurch erhärtet, dass auch in anderen Studien, in denen aggregierte Behandlungsdaten statistisch ausgewertet wurden, ein Zusammenhang zwischen therapeutischem Einsatz und Resistenz bei P. aeruginosa wesentlich häufiger für Imipenem als für Piperacillin (\pm Tazobactam) nachgewiesen werden konnte [11, 17, 20, 77].

Die Frage, ob generell eine Kombinationstherapie bei systemischen Infektionen mit P. aeruginosa sinnvoll ist, um die Erregereradikation zu verbessern und Resistenzen zu vermeiden, kann durch die vorliegende Analyse nicht beantwortet werden. Die einzige randomisierte Studie zu dieser Fragestellung umfasste nur eine geringe Patientenzahl und erlaubte daher keine validen Schlussfolgerungen [15]. In zwei kürzlich publizierten Metaanalysen ergaben sich keine Vorteile für Kombinationsregime bei P. aeruginosa [5, 58]. In-vitro-Studien und tierexperimentelle Daten

zeigen einen Vorteil der Kombination von Pseudomonas-aktiven Beta-Lactamen mit Aminoglykosiden oder Fluorchinolonen im Sinne eines Synergismus oder einer rascheren Bakterizidie [7, 12, 24]. Eine Kohortenstudie von El Amari et al. mit großer Fallzahl von P.-aeruginosa-Septikämien (n=267) zeigte, dass eine Kombinationstherapie nicht mit nachfolgender Resistenz gegen das Leitantibiotikum assoziiert war, während eine Monotherapie das Resistenzrisiko um den Faktor 2,5 erhöhte [20]. Zusammen mit den In-vitro-Daten sprechen die Ergebnisse dieser Studie für einen Vorteil von Kombinationsregimen im Hinblick auf eine effektivere Bakterizidie. Aus unserem Datenmaterial war ein solcher Vorteil beim Vergleich der Imipenem-basierten Studien mit und ohne Aminoglykosid ebenfalls deutlich ersichtlich (**Tab. 3**). Insgesamt sprechen diese Daten tendenziell dafür, bei Patienten mit systemischer P.-aeruginosa-Infektion eine Kombinationstherapie einzusetzen.

Antimicrobial resistance during antibiotic therapy of infections due to P. aeruginosa

In the present study, we compared the risk of secondary antimicrobial resistance during clinical therapy of severe infections due to P. aeruginosa between imipenem and piperacillin/tazobactam by reviewing published clinical studies. A Medline search yielded 27 studies for imipenem and 10 studies for piperacillin/tazobactam which fulfilled the following selection criteria: (1) Documented number of P. aeruginosa infections, (2) severe systemic infection, (3) specified rate of persisting strains, and (4) antimicrobial sensitivity testing of posttherapeutic isolates. The

total number of infections due to *P. aeruginosa* was $n=676$ for treatment courses with imipenem and $n=133$ for treatment courses with piperacillin/tazobactam. The rate of bacterial persistence was 40.2% for imipenem-containing regimens, compared to 21.1% for piperacillin/tazobactam-containing regimens ($p<0.001$). The respective figures for posttherapeutic resistance were 25.5% and 3.2% ($p<0.001$). We conclude that treatment of severe *P. aeruginosa* infections with piperacillin/tazobactam carries a lower risk of posttherapeutic persistence and antimicrobial resistance compared to treatment with imipenem. **Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, resistance, piperacillin/tazobactam, imipenem

Literatur

- Acar F. Therapy for lower respiratory infections with imipenem/cilastatin: a review of worldwide experience. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S513–7.
- Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jordá-Marcos R, et al. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001;27:493–502.
- Arguedas A, Sifuentes-Osornio J, Loaiza C, et al. An open, multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam in the treatment of pediatric patients with intra-abdominal infections. *J Chemother* 1996;8:130–6.
- Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, et al. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:1964–8.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and β -lactam combination therapy versus β -lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005;41:149–58.
- Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:346–54.
- Burgess DS, Hastings RW. Activity of piperacillin/tazobactam in combination with amikacin, ciprofloxacin, and trovafloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* by time-kill. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:37–41.
- Calandra GB, Hesney M, Brown KR. Imipenem/cilastatin therapy of serious infections: a US multicenter non-comparative trial. *Clin Ther* 1985;7:225–38.
- Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect* 2004;57:112–8.
- Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999;159:1127–32.
- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379–82.
- Chen YG, Peng CF, Lu PL, Tsai JJ, et al. In vitro activities of antibiotic combinations against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Kaoshiung J Med Sci* 2004;20:261–7.
- Christiano P. Clinical evaluation of imipenem/cilastatin in the therapy of serious infections in high-risk patients. *Drugs Exptl Clin Res* 1989;15:17–20.
- Colardyn F, Faulkner KL, et al. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:523–37.
- Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non-neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309–13.
- Culbertson GR, McManus AT, Conarro PA, et al. Clinical trial of imipenem/cilastatin in severely burned and infected patients. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:25–8.
- Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect* 2004;57:209–16.
- Dirksen MSC, Wintermans RGF, Boerema JBJ, Gimbrère JSF. Imipenem as monotherapy in the treatment of intensive care patients with severe infections. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl E):145–51.
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:355–62.
- El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, et al. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33:1859–64.
- Erasmus AA, Crisostomo AC, Yan LN, et al. Randomized comparison of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infections. *Asian J Surg* 2004;27:227–35.
- Fille M, Bauernfeind A, Eberlein E, et al. Imipenem-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:715–20.
- Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547–57.
- Fish DN, Choi MK, Jung R. Fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1045–9.
- Freimer EH, Donabedian H, Raeder R, Ribner BS. Empirical use of imipenem as the sole antibiotic in the treatment of serious infections. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:499–507.
- Geffers C, Zuschneid I, Sohr D, Ruden H, et al. Microbial isolates associated with infections in intensive care units: Data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS). *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:15–9.
- Giamarellou H, Mandragos K, Bechrakis P, Pigas K, et al. Pefloxacin versus imipenem in the therapy of nosocomial lung infections of intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl B):117–27.
- Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RA, et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla_{IMP} allele, bla_{IMP}-7. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:255–8.
- Gouin F. L'association imipenem-cilastatine dans le traitement des infections en réanimation polyvalente. *Presse Méd* 1990;19:620–4.
- Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;34:1460–8.
- Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31:1908–14.
- Harbarth S, Harris A, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001;33:1462–8.
- Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, et al. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340–5.
- Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122:2183–96.
- Hou F, Li J, Wu G, et al. A randomized, controlled clinical trial on meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of bacterial infections. *Chin Med J* 2002;115:1849–54.
- Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966–72.
- Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:389–97.
- Jung R, Fish DN, Obritsch MD, MacLaren R. Surveillance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an urban tertiary-care teaching hospital. *J Hosp Infect* 2004;57:105–11.
- Kager L, Nord CE. Imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections: a review of worldwide experience. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S518–21.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of in-

- fections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462–74.
41. Kollef MH. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: the role of the carbapenems. *Resp Care* 2004;49:1530–41.
 42. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, et al. Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2920–5.
 43. Leroy J. Etude de l'imipenem-cilastatin en réanimation médicale. *Presse Méd* 1990;19:613–5.
 44. Lister PD, Wolter DJ. Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;40:S105–14.
 45. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634–40.
 46. Lode H, Wiley R, Höffken G, Wagner J, et al. Prospective, randomized controlled study of ciprofloxacin versus imipenem-cilastatin in severe clinical infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1491–6.
 47. López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:21–31.
 48. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676–85.
 49. Mayer M, Brand J, Schlenkhoff D, Opferkuch W. Klinische Erfahrung mit Imipenem/Cilastatin in der Behandlung schwerer Infektionen in der Allgemeinchirurgie. *Infection* 1986;14(Suppl 2):S160–3.
 50. Mohr JF, Jones A, Ostrovsky-Zeichner L, Wanger A, et al. Associations between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a private, university-affiliated teaching hospital: an 8-year experience: 1995–2002. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:346–51.
 51. Mouton R, Debosscher Y, Bazin C, et al. Etude prospective randomisée contrôlée imipenem-cilastatine versus céfotaxime-amikacine dans le traitement des infections respiratoires inférieures et des septicémies de réanimation. *Presse Méd* 1990;19:607–12.
 52. Muscarella LF. Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:342–5.
 53. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470–85.
 54. Norrby SR, Finch RG, Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:927–37.
 55. Nowé P. Piperacillin/tazobactam in complicated urinary tract infections. *Intensive Care Med* 1994;20(Suppl 3):S39–42.
 56. Panceri ML, Vegni FE, Goglio A, et al. Aetiology and prognosis of bacteraemia in Italy. *Epidemiol Infect* 2004;132:647–54.
 57. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004;38:670–7.
 58. Paul M, Benuri-Silbinger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2004;328:668.
 59. Philippe E, Weiss M, Shultz J, Yeomans F, et al. Emergence of highly antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in relation to duration of empirical antipseudomonal antibiotic treatment. *Clinical Performance and Quality Health Care* 1999;7:83–7.
 60. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101–8.
 61. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Crit Care Med* 2002;30:2222–8.
 62. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510–5.
 63. Rosenthal EJ. Epidemiology of septicemia pathogens. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2435–40.
 64. Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999;159:1127–32.
 65. Siami G, Christou N, Eisman I, et al. Ciprofloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:525–31.
 66. Sifuentes-Osorio J, Ruiz-Palacios GM, Jakob E, et al. Piperacillin/tazobactam in the treatment of lower respiratory tract infections: an open non-comparative and multicentered trial. *J Chemother* 1994;6:197–203.
 67. Stille W and the German and Austrian Imipenem/Cilastatin Study Group. Randomized multicenter clinical trial with imipenem/cilastatin versus cefotaxime/gentamicin in the treatment of patients with non-life-threatening infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:683–92.
 68. Torres A, Bauer TT, Léon-Gil C, et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000;55:1033–9.
 69. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094–8.
 70. Trouillet JL, Vuagnat A, Kassis N, Chastre J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002;34:1047–54.
 71. Trumbore D, Pontzer R, Levison M, et al. Multicenter study of the clinical efficacy of imipenem/cilastatin for treatment of serious infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S476–81.
 72. Unertl K, Ruckdeschel G, Forst H, Lenhart FP. Treatment of respiratory infections with imipenem/cilastatin in critical patients with respiratory insufficiency. *Infection* 1986;14(Suppl 2):S176–80.
 73. Verwaest C and the Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:294–302.
 74. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.
 75. Zajac BA, Fisher MA, Gibson GA, MacGregor RR. Safety and efficacy of high-dose treatment with imipenem-cilastatin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:745–8.
 76. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3442–7.
 77. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect* 2005;59:96–101.

Klinische Studien

IMAGINE-Studie

Kein ACE-Hemmer direkt nach Bypass-Operation

Eine Behandlung von Patienten innerhalb von zehn Tagen nach einer Bypass-Operation mit einem ACE-Hemmer ist nicht sinnvoll. Dies ergab die multizentrische, randomisierte IMAGINE-Studie (Ischemia management with accupril post bypass graft via inhibition of angiotensin convertin enzyme), in die 2553 Patienten aufgenommen wurden.

In der IMAGINE-Studie wurde untersucht, ob eine frühe Gabe eines ACE-Hemmers innerhalb von sieben Tagen nach einer Bypass-Operation ischämische klinische Ereignisse verringern kann. Zwischen November 1999 und September 2004 wurden 2553 Patienten in die Studie aufgenommen, die randomisiert entweder mit dem ACE-Hemmer Quinapril (n=1280) in einer Dosierung bis zu 40 mg/Tag oder mit Plazebo (n=1273) behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,95 Jahre. Die Patienten mussten älter als 18 Jahre sein und lagen noch im Krankenhaus. Der primäre Endpunkt war komplex aus sieben vaskulären Ereignissen zusammengesetzt, und zwar

- Kardiovaskulärer Tod oder Wiederbelebung nach Herzstillstand
- Nicht-tödlicher Herzinfarkt
- Koronare Revaskularisation
- Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
- Dokumentierte Angina pectoris ohne Hospitalisierung

- Schlaganfall
- Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung

Die Studie wurde so lange durchgeführt, bis 325 Patienten mit einem primären Endpunkt beobachtet worden waren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 61 Jahren, 13 % waren Frauen. Etwa die Hälfte litt an einem Bluthochdruck, knapp 40 % hatten einen dokumentierten Herzinfarkt erlitten. Bis zur Randomisierung dauerte es nach der Operation im Mittel vier Tage, durchschnittlich wurden drei Gefäße ersetzt. Die meisten Patienten wurden gleichzeitig mit Beta-blockern, Lipidsenkern und Thrombozytenfunktionshemmern behandelt.

Der primäre Endpunkt war in der Quinapril-Gruppe *tendenziell schlechter* als in der Plazebo-Gruppe mit einer Hazard-Ratio von 1,15 (p=0,21). Auch alle Einzelkomponenten des primären Endpunkts außer nicht-tödlichem Herzinfarkt waren in der Quinapril-Gruppe schlechter (Abb. 1).

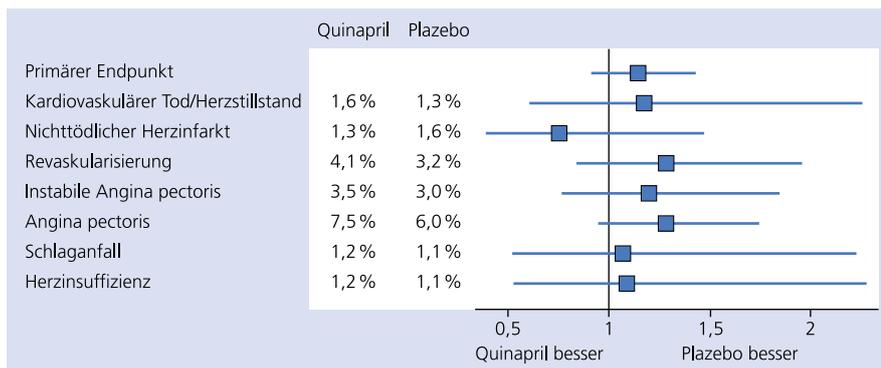


Abb. 1. Ergebnisse der IMAGINE-Studie

Die Verschlechterung wurde verstärkt in den ersten drei Monaten der Therapie beobachtet, während die Unterschiede im weiteren Verlauf der Studie wieder verschwanden.

Es handelte sich um eine multizentrische, blind durchgeführte randomisierte Studie mit einer repräsentativen Patientengruppe, in der auch ausreichend viele Patienten aufgenommen worden waren, nur wenige verloren gingen und die gleichzeitig mit einer modernen Therapie behandelt wurden. Ein Nachteil der IMAGINE-Studie könnte sein, dass es sich um eine Patientengruppe mit relativ niedrigem Risiko handelte, nur 39 % der Patienten hatten einen Herzinfarkt durchgemacht, etwa 10 % waren Diabetiker. Auch der aus sieben Komponenten zusammengesetzte komplexe primäre Endpunkt mag beim Ergebnis eine Rolle gespielt haben. Zudem wurde der ACE-Hemmer in *hoher Dosis* appliziert, dies führte bei 12 % der Patienten zu Hypotonie und bei 21 % zu Husten. Über die Gründe dieses unerwarteten Ergebnisses kann nur spekuliert werden. Eine der Spekulationen geht in Richtung Bradykinin, das durch hohe Dosen eines ACE-Hemmers möglicherweise vermehrt freigesetzt wird und als Mediator der Entzündung in der perioperativen Phase besonders stark wirkt. Eine weitere Überlegung geht dahin, dass es sich um einen Molekül-spezifischen Effekt von Quinapril handeln könnte. Hierfür gibt es allerdings kaum Daten.

Nun muss geklärt werden, welches der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer ACE-Hemmer-Behandlung nach einer Bypass-Operation sein könnte.

Quelle

Van Gilst WH, IMAGINE: Ischemia management with accupril post bypass graft via inhibition of angiotensin converting enzyme. ESC 2005, Stockholm, 5. September 2005.

Bertrand ME. Diskussion. ESC 2005, Stockholm, 5. September 2005.

Akutes Koronarsyndrom

Routinemäßige und selektive kardiale Intervention führen zu vergleichbaren Ergebnissen

Die Empfehlung von kardiologischen Gesellschaften, bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung bei erhöhten Troponin-Spiegeln, eine routinemäßige frühe Koronarintervention durchzuführen, wird durch die Ergebnisse einer neuen Studie in Frage gestellt. Danach haben Patienten mit erhöhten Troponin-Werten bei optimaler medikamentöser Therapie ein vergleichbares Therapieergebnis, unabhängig davon, ob routinemäßig alle oder ob nur ausgewählte Patienten einer Koronarintervention unterzogen werden.

Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung haben ein hohes Risiko für kardiale Ereignisse. Eine mögliche Behandlungsstrategie beinhaltet eine intensive medikamentöse Therapie, routinemäßig gefolgt von diagnostischer Koronarangiographie und bei einigen Patienten einer Revaskularisation. Ob dieses Vorgehen allerdings tatsächlich der klassischen, „konservativen“ Vorgehensweise (Angiographie und ggf. Revaskularisierung *nur bei medikamentösem Therapieversagen*) überlegen ist, ist nicht geklärt. In einigen Studien konnten Hochrisiko-Patienten (z. B. Patienten mit erhöhten Troponin-Spiegeln) identifiziert werden, die von einer frühen routinemäßigen Intervention profitieren. Die Leitlinien der führenden US-amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften empfehlen deshalb beispielsweise eine frühe invasive Therapie bei Hochrisiko-Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung. In einer Studie wurde die frühe *routinemäßige* Intervention mit der Intervention nur bei *ausgewählten* Hochrisiko-Patienten verglichen. Einbezogen in die Studie waren 1 200 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung mit Brustschmerz in Ruhe, erhöhtem kardialen Troponin ($\geq 0,03 \mu\text{g/l}$) und EKG-Zeichen einer Ischämie bei Einlieferung (unter anderem definiert als ST-Senkung oder vorübergehende ST-Hebung über $0,05 \text{ mV}$) oder einer anamnestisch bekannten koronaren Herzerkrankung (durchgemachter Herzinfarkt, Befunde einer vorangegangenen Angiographie oder positiver Belastungstest). Die Pa-

tienten wurden randomisiert einer frühen invasiven oder einer selektiven invasiven Behandlung zugewiesen. Die frühe invasive Strategie sah eine Angiographie innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Randomisierung sowie im Bedarfsfall eine perkutane Koronarintervention oder eine Bypass-Operation vor. Eine selektive Intervention sah diese Schritte nur für solche Patienten vor, die trotz aggressiver medikamentöser Therapie immer noch pektanginöse Beschwerden aufwiesen, die hämodynamische oder Herzrhythmus-Störungen hatten oder die im Belastungstest vor der Krankenhausentlassung noch eine klinisch signifikante Ischämie aufwiesen. Beide Behandlungsgruppen erhielten folgende medikamentöse Therapie:

- Initialgabe von 300 mg Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) und einer Folgedosierung von mindestens 75 mg/Tag
- Enoxaparin (Clexane®) bis zu einer Maximaldosierung von 80 mg/Tag zweimal täglich subkutan über mindestens 48 Stunden
- Empfohlen wurde Clopidogrel (300 mg, gefolgt von 75 mg/Tag, Iscover®, Plavix®) zusammen mit ASS
- Bei Koronarinterventionen Gabe von Abciximab (ReoPro®, Bolus $0,25 \text{ mg/kg}$, dann Infusion von $0,125 \mu\text{g/kg}$ pro Minute über 12 Stunden)
- Ebenfalls empfohlen wurde eine hochdosierte Lipid-senkende Behandlung (z. B. 80 mg Atorvastatin [Sortis®] täglich oder ein Äquivalent)

Primärer Studienendpunkt war die Kombination Tod, nichttödlicher Herzinfarkt

oder stationäre Wiederaufnahme wegen Angina-Symptomatik innerhalb von einem Jahr nach Studienbeginn.

Die geschätzte kumulative Ereignisrate beim kombinierten primären Endpunkt betrug 22,7% in der Gruppe mit der routinemäßigen frühen Intervention und 21,2% in der Gruppe mit dem selektiven Eingreifen ($p=0,33$). Die Letalitätsrate betrug in beiden Gruppen 2,5%. Myokardinfarkte traten bei Patienten mit einer frühen und routinemäßigen Intervention signifikant häufiger als bei Patienten unter dem selektiven Vorgehen auf (15,0% vs. 10,0%, $p=0,005$). Die Rehospitalisierung erfolgte in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit (7,4% vs. 10,9%, $p=0,04$).

Diskussion und Fazit

Die erhöhte Rate an Herzinfarkten bei routinemäßig frühem interventionellem Eingreifen, vor allem noch während der aktuellen stationären Behandlungsphase, wurde schon in einer vorangegangenen Studie gefunden. Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit selektiven Eingriffen war allerdings in dieser Studie deutlich niedriger als erwartet. In anderen Studien hatte sich ein Vorteil für das frühe routinemäßige Eingreifen bei Hochrisiko-Patienten gezeigt. Dafür können verschiedene methodische Gründe diskutiert werden, zum Beispiel hat sicherlich die aggressive medikamentöse Behandlung, basierend auf dem neuesten Stand der Erkenntnisse, zu dem vergleichsweise guten Abschneiden dieser Patienten geführt. Die Studie gibt also Anlass, das Vorgehen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung und erhöhtem Troponin-Spiegel noch einmal zu überdenken.

Quellen

- De Winter RJ, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–104.
- Boden WE. Acute coronary syndromes without ST-segment elevation – what is the role of early intervention? *N Engl J Med* 2005;353:1159–61.

Dr. Barbara Kreuzkamp, München

Osteoporose

Therapieansprechen unter Alendronsäure besser als unter Risedronsäure

In einem direkten Vergleich erreichten signifikant mehr postmenopausale Osteoporose-Patientinnen unter der einmal wöchentlichen Gabe von Alendronsäure als unter der einmal wöchentlichen Gabe von Risedronsäure vorgegebene Grenzwerte beim Zuwachs von Knochendichte und bei der Abnahme von biochemischen Parametern des Knochenumbaus.

Bisphosphonate wie Alendronsäure und Risedronsäure sind für die Prävention und die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei einer *einmal wöchentlichen Gabe* zugelassen.

In einer großen Vergleichsstudie mit postmenopausalen Frauen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von 70 mg Alendronsäure (Fosamax®) einmal wöchentlich und 35 mg Risedronsäure (Actonel®) einmal wöchentlich verglichen. Primärer Endpunkt der FACT-Studie (Fosamax Actonel Comparison Trial) war die Veränderung der Knochendichte der Hüfte im Bereich des Oberschenkelkopfs nach 12 Monaten: Die Ergebnisse zeigten jeweils signifikante Unterschiede in der Knochendichte an Hüfte und Wirbelsäule sowie einen signifikant größeren Rückgang bei biochemischen Parametern des Knochenumbaus zugunsten von Alendronsäure.

In einer weiteren, verfeinerten Analyse sollte nun untersucht werden, wie viele Patientinnen vorgegebene *Schwellenwerte bei Knochendichte und biochemischen Parametern* erreicht hatten und wie hoch in den beiden Therapiegruppen die *Therapieversager* war.

In die doppelblinde, randomisierte multizentrische Studie waren 1 053 postmenopausale Frauen einbezogen: Sie nahmen die Prüfmedikation (Alendronsäure 70 mg, Risedronsäure 35 mg) einmal wöchentlich morgens auf nüchternen Magen ein. Zusätzlich wurde die Einnahme von 1 000 mg Calciumsalz und

400 I.E. Vitamin D täglich mit der Nahrung oder als Supplement (diese dann zu den Mahlzeiten) empfohlen. Die Knochendichte wurde röntgenologisch per DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) zu Studienbeginn, nach sechs und 12 Monaten bestimmt. Als biochemische Parameter dienten im Serum das C-Telopeptid des Typ-I-Kollagens (CTX), die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BSAP), das N-terminale Propeptid des Typ-1-Prokollagens (PINP) und im Morgenurin das N-Telopeptid des Typ-1-Kollagens (NTX).

Für die vorliegende Auswertung wurden als Schwellenwerte für einen Knochenverlust eine Abnahme von mehr als 3% nach 12 Monaten definiert, die Schwellenwerte bei den biochemischen Parametern betragen beim NTX mehr als 40%, beim CTX mehr als 60%, beim BSAP mehr als 30% und beim PINP mehr als 50%, jeweils nach sechs und 12 Monaten.

Im Vergleich zu Risedronsäure hatten unter Alendronsäure signifikant mehr Patientinnen einen *Knochenmassezuwachs* an allen gemessenen Knochenbereichen ($p < 0,05$). Die Frauen unter Alendronsäure hatten signifikant häufiger einen Knochenmassezuwachs von mehr als 3% bzw. von mehr als 5% ($p < 0,01$). Umgekehrt wurde bei signifikant mehr Patientinnen unter Risedronsäure ein Knochenmasseverlust von mehr als 0% und mehr als 3% gemessen ($p < 0,05$). Bei den *biochemischen*

Parametern ergab sich ein ähnliches Bild: Auch hier wurde der Rückgang unter die vorgegebenen Grenzwerte von signifikant mehr Patientinnen unter Alendronsäure als unter Risedronsäure erreicht ($p < 0,001$). Die Verträglichkeit war bei beiden Medikationen vergleichbar, unabhängig vom Vorliegen von gastrointestinalen Störungen zu Behandlungsbeginn.

Die mit Alendronsäure behandelten Patientinnen erreichten also signifikant häufiger die vorgegebenen Grenzwerte bei der Knochenmasse und bei den biochemischen Parametern. Diese Grenzwerte wurden gewählt, um Ungenauigkeiten beim Messen auszublenden.

Unter Risedronsäure zeigten signifikant mehr Patientinnen keinen Knochenmassezuwachs oder sogar eine Abnahme. Diese Patientinnen sollten allerdings nicht vorschnell als *Therapieversager* eingestuft werden. Im Vergleich zu Nicht-Behandelten könnten sie immer noch von einem herabgesetzten Knochenabbau profitieren. Je größer jedoch die Abnahme von Knochenmasse ist, desto größer ist die auch die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin tatsächlich auf die Therapie nicht anspricht. Um solche Therapieversager frühzeitig zu erkennen, sollten daher regelmäßige Knochendichtemessungen während der Therapie, am besten in Kombination mit der Bestimmung biochemischer Parameter des Knochenstoffwechsels, durchgeführt werden.

Quellen

Rosen CJ, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:141–51.

Sebba A, et al. Response to therapy with once-weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:2031–41.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Aus Forschung und Entwicklung

Lipidsenker

Ezetimib hemmt Niemann-Pick-C1-like-1-Protein

Verschiedene tierexperimentelle und In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass das Niemann-Pick-C1-like-1-Protein vermutlich der Angriffspunkt des Cholesterol-Resorptionshemmers Ezetimib ist.

Die Cholesterol-Konzentration im Serum wird durch zwei Faktoren bestimmt, nämlich durch die *Biosynthese* in der Leber und die *Resorption* von Cholesterol aus dem Darm. Die Biosynthese (500 bis 2 500 mg/Tag) ist für etwa 30 bis 70% der Plasma-Cholesterol-Konzentration verantwortlich. Die Absorption aus dem Darm beträgt et-

wa 50 bis 700 mg pro Tag. *CSE-Hemmer* wie Simvastatin oder Atorvastatin hemmen die Cholesterol-Biosynthese in der Leber. Der *Cholesterol-Resorptionshemmer Ezetimib* wirkt dagegen selektiv auf die Cholesterol-Resorption im Darm. Nach neuen tierexperimentellen und In-vitro-Daten inhibiert Ezetimib das *Niemann-Pick-C1-like-1-Protein*

(*NPC1L1*), ein Steroltransport-Protein. Es ist in den jejunalen Enterozyten lokalisiert und an der Regulation der Phytosterol- und der Cholesterol-Resorption beteiligt.

Quellen

- Klaus von Bergmann, Satellitensymposium „The essential role of cholesterol absorption in lipid management“, unterstützt von MSD Sharp & Dohme, im Rahmen des ESC 2005, Stockholm, 3. September 2005.
- Garcia-Calvo M, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). PNAS 2005;102:8132–7.
- Altmann SW, et al. Niemann-Pick C1-like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004;303:1201–4.

sh

Natriuretisches Peptid Typ B

Risikofaktor für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse

Das natriuretische Peptid Typ B (BNP) erwies sich sowohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz als auch bei asymptomatischen Patienten als prognostischer Indikator für kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle.

Die klinische Beurteilung einer Herzinsuffizienz ist in der Regel kompliziert. Auch bei gesicherter Diagnose lässt sich schwer vorhersagen, welche Patienten ein Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod tragen. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören höheres Alter, Diabetes mellitus oder eine Nierenerkrankung, eingeschränkte Funktion nach der Klassifikation der New York Heart Association, niedrige linksventrikuläre Auswurfraction, niedrige Natriumionen-Konzentrationen, niedriger Körpermassenindex, niedriger Blutdruck, Knöchelödeme und niedrige Lebensqualität. Keiner dieser Faktoren ist jedoch sehr aussagekräftig für die Prognose und für künftige kardiovaskuläre Ereignisse, weshalb sich ein starkes In-

teresse am prognostischen Wert des *natriuretischen Peptids Typ B* (brain natriuretic peptide, BNP) entwickelt hat. Die natriuretischen Peptide – BNP und ANP (atrial natriuretic peptide) – werden vorwiegend vom Herzen als Reaktion auf myokardiale Anspannung und erhöhtes intravaskuläres Volumen freigesetzt und bewirken eine Reduktion des Blutvolumens und des Blutdrucks. BNP gilt über die Diagnose der Herzinsuffizienz hinaus als vielseitiger Risikomarker für Herzerkrankungen. Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand der vorliegenden Literatur zu untersuchen, wie gut sich BNP als *prognostischer Faktor* für *Morbidität* und *Sterblichkeit* von Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Herzinsuffi-

zienz eignet. Dafür wurde mit Hilfe der Datenbanken von Medline und Embase nach allen Studien gesucht, die zwischen Januar 1994 und März 2004 veröffentlicht wurden und die sich mit dem Zusammenhang zwischen BNP und dem Risiko für Tod oder kardiovaskuläre Ereignisse beschäftigten. Außerdem wurde der prognostische Wert von BNP mit dem anderer Risikofaktoren, wie der linksventrikulären Auswurfraction verglichen. Ausgewertet wurden 19 Studien, in denen das relative Risiko für Tod oder kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung mit einem Ansteigen der BNP-Konzentration bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht wurde sowie fünf Studien mit asymptomatischen Patienten. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ging jeder *Anstieg des BNP-Spiegels* um 100 pg/ml mit einer *Zunahme des relativen Todesrisikos* um 35% einher. Ein besonders hohes Risiko für Tod oder ein kardiovaskuläres Ereignis hatten Patienten, deren BNP-Konzentrationen im Lauf einer Behandlung nicht abnahmen. Dabei besaßen die Werte nach der stabilisierenden Therapie eine höhe-

re prognostische Aussagekraft für Tod und weitere Zwischenfälle als die Ausgangswerte.

BNP-Spiegel beeinflussten auch das Überleben von Probanden ohne Herzinsuffizienz. Bei diesen Patienten verdoppelte sich das relative Risiko für Tod oder ein kardiovaskuläres Ereignis bei einem BNP-Wert > 20 pg/ml.

Der Vergleich mit anderen Risikofaktoren belegte die Aussagekraft des natriuretischen Peptids. BNP wurde in 35 multivariablen Prognosemodellen getestet. In neun davon erreichte es als einzige Variable statistische Signifikanz.

BNP erwies sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz in allen Krankheitsstadien als *starker prognostischer Indikator* und

scheint für das *Überleben* aussagekräftiger zu sein als viele traditionelle Prognosefaktoren wie Klassifizierung nach der New York Heart Association, Serumcreatinin-Konzentration und möglicherweise die linksventrikuläre Auswurfraction. Für die linksventrikuläre Auswurfraction ließen sich additive Effekte erkennen. So lag das Mortalitätsrisiko in den Studiengruppen mit erhöhter BNP-Konzentration bei 7%, mit niedriger linksventrikulärer Auswurfraction bei 8% und mit beiden Faktoren kombiniert bei 17%.

Diese Ergebnisse werfen wichtige Fragen zu künftiger Definition, Diagnose und Therapie von Herzinsuffizienz auf. Da das Risiko für Tod und kardiovas-

kuläre Ereignisse schon bei niedrigen BNP-Werten zu steigen scheint, sollte auch geklärt werden, was als „normaler“ BNP-Wert einzustufen ist. So verdoppelte sich das relative Risiko für Zwischenfälle bei asymptomatischen Patienten bereits bei BNP-Spiegeln, die deutlich unter denen lagen, die derzeit als diagnostischer Wert für Herzinsuffizienz gelten (80–100 pg/ml).

Quelle

Doust JA, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Br Med J* 2005;330:625–7.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Nebenwirkungen

HAART-induzierte Lipodystrophie

Wie vermeiden, wie behandeln?

Störungen der Fettverteilung bei HIV-Patienten unter einer intensiven antiretroviralen Therapie sind häufig und nach ihrem Entstehen kaum vollständig reversibel. Das Meiden von Thymidin-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) wie Stavudin und der Behandlungsbeginn mit einem NRTI-sparenden Therapieregime ist die erfolgreichste Strategie gegen diese Nebenwirkungen.

Lipodystrophie und Lipoatrophie sind typische Begleiterscheinungen im Rahmen einer HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) bei HIV-Patienten – etwa die Hälfte aller Patienten sind betroffen. Die klinischen Folgen sind abhängig vom jeweiligen Symptom. Nimmt etwa bei einer Lipodystrophie das *abdominelle Fett* zu und entwickelt sich eine *Hyperlipidämie*, so steigt das *kardiovaskuläre Risiko*. Das Schwinden des subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie), vor allem im Gesicht, hat zwar keine unmittelbaren klinischen Auswirkungen, wird von den Patienten aber als *stigmatisierend* empfunden und kann dadurch die Compliance verschlechtern.

Protease-Inhibitoren

Bei den *Protease-Inhibitoren* (PI) stehen Veränderungen im *Lipidmetabolismus* im Vordergrund. Die PI-induzierte Hyperlipidämie dürfte unter anderem auf eine Reduktion der Aktivität des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten-Rezeptors γ (PPAR- γ) in den peripheren Fettzellen zurück zu führen sein. Dadurch werden die peripheren Adipozyten in ihrer Funktion und Proliferation beeinträchtigt und möglicherweise die Lipoatrophie ausgelöst. Durch den Fettgewebeerlust geht dem Körper ein wichtiger Speicher für zugeführtes Nahrungsfett verloren, wodurch dann unter anderem einer Hypercholesterolemie Vorschub geleistet wird.

Ein gezieltes *Absetzen* der PI *verbessert* zwar die *Hypercholesterolemie* und die eventuell ebenfalls vorliegende Insulinresistenz, führt aber *nicht* zu einer Normalisierung der subkutanen und viszerale *Fettgewebeverteilungsstörungen*.

Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren

In der Bekämpfung der Fettgewebeverteilungsstörungen konzentrierte man sich daher auf die Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI), speziell die Thymidin-NRTI *Zidovudin* (Retrovir[®]) und *Stavudin* (Zerit[®]).

In einer Studie zeigte sich nämlich, dass HIV-Patienten unter einer Stavudin-Therapie mehr subkutanen Fett verloren und mehr viszerale Fett zulegten als Patienten, die noch nicht mit antiretroviralen Virustatika behandelt wurden, oder Patienten unter einer Zidovudin-Therapie. Bei den *Nucleosid-Analoga* steht die *mitochondriale Toxizität* im Vordergrund: Als Pathomechanismus wurde eine Hemmung der mitochondrialen DNS-Polymerase- γ gefunden, einem für die mitochondriale DNS-Replikation essenziellen Enzym, dessen Fehlen zu einer DNS-Verarmung in diesen für

die Fettzellen wichtigen Zellorganellen führt und damit eine Dysfunktion der Adipozyten induziert. Dieser Mechanismus ist unter Stavudin besonders ausgeprägt, außerdem soll die Substanz auch zu einer geringeren PPAR- γ -Expression führen.

Hinweise für die *Wiederherstellung* einer *normalen Körperfettverteilung* liefern die Ergebnisse der MITOX-Studie (Mitochondrial toxicity). In dieser Studie wurde der Subkutanfett-normalisierende Effekt eines Wechsels von einem Thymidin-NRTI auf Abacavir (z. B. Zigen[®]) untersucht. Unter den umgestellten Patienten war schon nach 24 Wochen ein kleiner Fettzuwachs an den Extremitäten zu verzeichnen. Aber erst nach 104 Wochen wurde mit einer Extremitäten-Fettzunahme von 35 % ein signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt bei den auf Abacavir umgestellten Patienten sichtbar. Bei den Patienten, die weiter Stavudin oder Zidovudin einnahmen, blieb das Fettgewebe an den Extremitäten während der zwei Jahre praktisch konstant. Allerdings müssen auch potenzielle Nebenwirkungen eines solchen Wechsels abgewogen werden: In der MITOX-Studie kam es bei 10 % der Studienteilnehmer unter Abacavir zu Hypersensitivitätsreaktionen.

Eine Verzögerung des Auftretens einer Lipoatrophie lässt sich bei Patienten, die noch nicht mit antiretroviralen Virustatika behandelt wurden, durch Thymidin-NRTI-sparende Therapieregime, zum Beispiel mit Abacavir/Lamivudin- oder Tenofovir/Lamivudin erreichen. Allerdings sind diese neueren Medikamente teuer und damit in ihrer Anwendung beispielsweise in Entwicklungsländern limitiert.

Weitere Therapieoptionen

Die Gabe von *Thiazolidindionen* wie Rosiglitazon (Avandia[®]) oder Pioglitazon (Actos[®]) hat einer größeren Studie zufolge keine relevanten Effekte auf die Fettverteilung. Man hatte zunächst angenommen, dass diese Substanzen aufgrund ihres Wirkungsmechanismus als PPAR- γ -Liganden in den Medikamenten-induzierten Rezeptorverlust und dessen Aktivitätsminderung eingreifen könnten.

Metformin (z. B. Glucophage[®]) kann zwar die intraabdominelle Fettakkumulation und die Insulinresistenz vermindern, verschlechtert aber die periphere Lipoatrophie.

Auch *Lipidsenker* wie Gemfibrozil (z. B. Gevilon[®]) oder Pravastatin (z. B. Pravasin[®]protect) bleiben insgesamt er-

folglos bei dem Symptom Lipoatrophie und verbesserten eine Fettstoffwechselstörung nur mäßig. Möglicherweise profitieren einige Patienten von der Gabe von *Wachstumshormon*, welches vor allem das abdominale Fett bekämpft.

Die *autologe Fettimplantation* für Patienten mit einer ausgeprägten Lipoatrophie der Wangen kann ebenfalls im Einzelfall helfen. Das Fett sollte aber möglichst nicht aus dem „Stiernackenfett“, das einige der Patienten ebenfalls als HAART-Nebenwirkung entwickeln, genommen werden. Das transplantierte Fett hypertrophiert nämlich im Gesicht weiter und verleiht den Patienten ein unschönes „Hamster-Aussehen“. Eine Alternative stellen synthetische Füllstoffe beispielsweise auf Milchsäurebasis dar. Die Auffüllung der Wangen hält meist ein Jahr und beschert den Patienten einen Zuwachs an Lebensqualität. Allerdings ist diese Behandlung auf Dauer sehr kostenintensiv und dürfte nur einzelnen Patienten vorbehalten bleiben.

Quelle

Martin A, Mallon PWG. Therapeutic approaches to combating lipoatrophy: do they work? *Antimicrob Chemother* 2005;55:612–5.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Therapiehinweise

Hepatitis B und C und AIDS

Therapie von Koinfektionen

Koinfektionen bei Hepatitis B und C führen meist zu einem aggressiveren Verlauf der Lebererkrankung. Die Therapie ist häufig schwierig. Ein Überblick über die aktuelle Datenlage wurde auf einer von Hoffmann La-Roche im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten veranstalteten Pressekonferenz in Köln gegeben.

Koinfektionen durch Hepatitis-Viren B und C (HBV, HCV) und das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sind aufgrund ähnlicher Übertragungswege häufig: Die Prävalenz liegt in Deutsch-

land für HBV bei etwa 7 % und für HCV bei 15 % der HIV-Infizierten. Bei HBV-HIV-Koinfektionen wird der Verlauf der HBV-Infektion negativ beeinflusst (z. B. erhöhte Letalität), eine Beeinflussung der HIV-Infektion durch die HBV-Infektion wurde dagegen bisher noch nicht gezeigt. Die HBV-Replikation ist vom *Immunstatus* der koinfizierten Patienten abhängig.

Bei HCV-HIV-Koinfektionen ist ebenfalls der Immunstatus für den Verlauf der Hepatitis C entscheidend: Mit zunehmender Immunsuppression in Folge der HIV-Infektion schreitet die Lebererkrankung schneller fort. Dies kann möglicherweise durch die hochaktive antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion (HAART) und eine Verbesserung des Immunstatus verzögert werden. Ein Einfluss der HCV-Infektion auf den

Verlauf der HIV-Infektion ist umstritten. Weiterhin ist die *Lebertoxizität* von HAART bei einer Koinfektion mit HBV oder HCV gesteigert.

HBV-HIV-Koinfektionen

Zur Therapie von HBV-HIV-Koinfektionen werden bevorzugt – insbesondere bei schlechtem Immunstatus (CD4-Zellzahl <350/μl) – antivirale Nucleosid- und Nucleotid-Analoga, die die HBV-Polymerase hemmen, eingesetzt. Lamivudin (z. B. Zeffix[®], Epi-vir[®]) und Adefovir (Hepsera[®]) sind für die Therapie der chronischen HBV-Infektion zugelassen. Beide Arzneistoffe wirken auch antiretroviral. Problematisch und bei der Therapiewahl zu beachten ist die *schnelle Resistenzentwicklung* bei der Therapie mit Lamivudin. Sie verläuft bei einer Behandlung mit Adefovir deutlich langsamer. Sinnvoll ist eine Integration der HBV-Therapie in die antiretrovirale Therapie. Weitere Behandlungsalternativen sind *Tenofovir* (Viread[®]) und *Emtricitabin* (Emtriva[®]), die bislang aber nur zur HIV-Therapie zugelassen sind.

Bei immunkompetenten koinfizierten Patienten kann die Therapie der HBV-Infektion mit immunmodulatorisch und antiviral wirkendem Peginterferon alfa-2a (Pegasys[®]) eine Alternative darstellen.

HCV-HIV-Koinfektionen

Die Therapie von HCV-HIV-Koinfektionen orientiert sich ebenfalls am Immunstatus der Patienten (keine HBV-Therapie bei CD4-Zellzahl <200/μl). Für die Therapie der chronischen HCV-Infektion stehen Interferon alfa-2, Peginterferon alfa-2a und -2b (PegIntron[®]) sowie Ribavirin (z. B. Copegus[®]) zur Verfügung. In randomisierten Placebo-kontrollierten Studien (APRICOT, ACTG A5071, RIBAVIC) konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Ribavirin mit pegyliertem Interferon bei HCV-HIV-Koinfizierten wirksamer war als die Behandlung mit Ribavirin plus Interferon alfa-2a. Die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin gilt derzeit als Standardtherapie bei HCV-HIV-Koinfizierten.

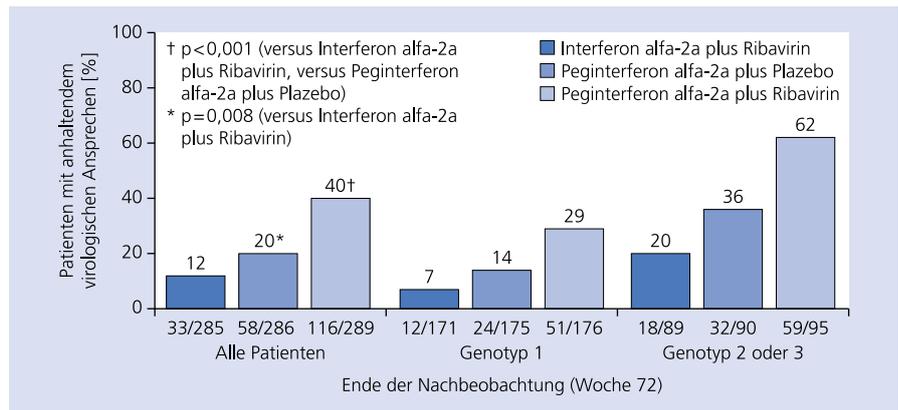


Abb. 1. Wirksamkeit der Therapie mit Peginterferon alfa-2a in Kombination mit Ribavirin bei HCV-HIV-Koinfizierten: 48 Wochen Therapie, gefolgt von 24 Wochen Nachbeobachtung [nach Torriani F, et al. N Engl J Med 2004]

In der APRICOT-Studie (Aids Pegasys[®] ribavirin international co-infection trial) beispielsweise wurden 868 Patienten randomisiert mit

- Peginterferon alfa-2a (180 μg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag),
- Peginterferon alfa-2a (180 μg/Woche) plus Placebo oder
- Interferon alfa-2a (3 x 3 MIU/Woche) plus Ribavirin

über 48 Wochen behandelt und weitere 24 Wochen nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt war ein anhaltendes Ansprechen am Ende der Nachbeobachtungsphase (HCV-RNS-Serumspiegel <50 IE/ml).

Ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin behandelt wurden, als Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a plus Placebo oder mit Interferon alfa-2a plus Ribavirin behandelt wurden, erreichte den primären Endpunkt (**Abb. 1**). Patienten mit HCV-Infektionen der Genotypen 2 und 3 sprachen besser an als solche mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 (**Abb. 1**). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei der Therapie mit Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin vor allem ein frühes Ansprechen nach 12 Wochen (Abfall der HCV-RNS ≥ 2 Log-Stufen) ausschlaggebend dafür war, dass Patienten auch anhaltend auf die Therapie ansprachen.

In den Behandlungsgruppen wurden unerwünschte Wirkungen insgesamt gleich häufig berichtet. Leberdekompensationen (n=14) traten bei Patienten

auf, die bereits zu Studienbeginn eine Leberzirrhose hatten. Das Risiko einer Leberdekompensation scheint hierbei mit der Anzahl weiterer Risikofaktoren (z. B. erhöhtes Bilirubin) zu steigen, so dass eine Therapie mit Peginterferon alfa-2a bei Patienten mit Leberzirrhose im Frühstadium dennoch empfehlenswert scheint.

Eine deutlich negative Auswirkung der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a auf die HIV-Infektion wurde nicht beobachtet.

Den Ergebnissen anderer Studien zufolge scheint die Toxizität einer Therapie gesteigert zu sein bei gleichzeitiger Therapie mit Ribavirin und den antiretroviralen Arzneistoffen Didanosin, Stavudin (erhöhtes Risiko für Laktatazidosen, Pankreatitiden und Lebersteatosen) und Abacavir (drohende Anämien).

HBV-HCV- und/oder -HDV-Koinfektionen

Koinfektionen mit Hepatitis-Viren treten bei mehr als jedem Zehnten bereits mit Hepatitis-Viren-infizierten Patienten auf. Sie führen meist zu einem deutlich *aggressiveren Verlauf* der Lebererkrankung. Bislang liegen nur wenige Daten zur Therapie dieser Koinfektionen vor. Bei der Therapie von Koinfektionen mit HBV und HCV wird die jeweils „dominierende“ Infektion behandelt. Hierbei kann es zu einer Reaktivierung der „unterdrückten“ Infektion kommen. Problematisch bei der Therapie von Koinfektionen mit dem Hepatitis-D-Virus

(HDV), das zu seiner Replikation die Hülle von HBV benötigt, ist, dass bei HBV-Monoinfektionen wirksame antivirale Arzneistoffe hier unwirksam sind. Die Therapie mit Interferon alfa scheint möglich.

In derzeit laufenden Studien werden folgende Therapieansätze untersucht (www.kompetenznetz-hepatitis.de):

- Peginterferon alfa plus Ribavirin bei HBV-HCV-Koinfizierten

- Peginterferon alfa plus Adefovir bei HBV-HDV-Koinfizierten

Quellen

Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Hannover, Dr. med. Stefan Maus, Düsseldorf, Priv.-Doz. Dr. med. Heiner Wedemeyer, Hannover, Dr. med. H.-U. Jelitto, Grenzach-Wyhlen. Pressekonferenz „Koinfektionen bei Hepatitis B und C, Herausforderungen an die moderne Therapie“ veranstaltet von der Firma Hoffmann

La-Roche im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Köln, 15. September 2005.

Torriani F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438–50.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Hepatitis B

Differenzierte Therapie bei chronischer Hepatitis B

Auch bei der Therapie der chronischen Hepatitis B könnte in Zukunft – ähnlich wie bei der chronischen Hepatitis C – der Genotyp für die Therapie der Patienten ausschlaggebend sein. Derzeit sind andere Parameter (z. B. Serumspiegel von HBV-DNS/Virusmenge und Transaminasen) für die Therapiewahl entscheidend. Aktuelle Daten wurden auf einem von der Firma Gilead Science veranstalteten Satelliten-Symposium im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Köln vorgestellt.

Die Prävalenz der chronischen Hepatitis B liegt in Deutschland bei etwa 500 000 Infizierten.

Ziel der Therapie chronischer HBV-Infektionen ist, die Virusmenge im Körper so weit wie möglich zu senken, um das Fortschreiten der Erkrankung in der Leber zu unterdrücken. Als serologischer Marker dient der Nachweis von HBV-DNS. Bei HBeAg-positiven Patienten wird weiterhin eine HBeAg-Serokonversion angestrebt. Wird sie erreicht, ist ein anhaltender Nutzen der Therapie wahrscheinlicher.

Etwa 60% der HBV-Infizierten – die Tendenz ist steigend – sind HBeAg-negativ. Sie haben meist eine ungünstigere Prognose, der Verlauf der Erkrankung ist schwerer als bei Patienten, die HBeAg-positiv sind. Bei HBeAg-negativen Patienten kann der Therapieendpunkt zusätzlich zu einer Reduktion der Virusmenge über eine Normalisierung der Transaminasen-Serumspiegel definiert werden.

Für die Therapie chronischer HBV-Infektionen sind derzeit *immunmodulato-*

risch und antiviral wirkende Substanzen (Interferon alfa, Peginterferon alfa) sowie antivirale Arzneistoffe (Nucleosid- sowie Nucleotid-Analoga) zugelassen. *Interferon alfa* (alfa-2a – Roferon®, alfa-2b – IntronA®) war zunächst die einzige wirksame Behandlungsoption chronischer HBV-Infektionen. Die Zulassung von *pegyliertem Interferon alfa-2a* (Peginterferon alfa-2a, Pegasys®) ermöglicht gegenüber Standard-Interferon insgesamt eine wirksamere Therapie und erleichtert sie zugleich durch eine reduzierte Applikationshäufigkeit. In einer Phase-II-Studie mit 194 HBeAg-positiven Patienten wurde durch die Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2a im Vergleich zur Behandlung mit Standard-Interferon ein signifikant besseres Ansprechen erreicht – das kombinierte Ansprechen (HBeAg-Verlust, Reduktion/Normalisierung der HBV-DNS- und Transaminasen-Serumspiegel) war doppelt so hoch (p=0,036). Die Patienten wurden hierbei über 24 Wochen behandelt (180 µg/Woche Peginterferon alfa-2a und 3 x 4,5 MIU/

Woche Interferon alfa-2a) und für weitere 24 Wochen nachbeobachtet.

Ebenfalls bei HBeAg-positiven Patienten (n=814) wurde in einer Phase-III-Studie nach 48 Wochen Behandlung und 24 Wochen Nachbeobachtung gezeigt, dass die Therapie mit Peginterferon alfa-2a (180 µg/Woche) zu signifikant besseren Ergebnissen bei der HBV-DNS-Reduktion (< 10 000 Kopien/ml) und HBeAg-Serokonversion führte, als die Therapie mit Lamivudin allein (32 vs. 19%, 32 vs. 22%; p<0,001, p=0,01). Die Kombination von Peginterferon alfa-2a und Lamivudin führte zu keinem zusätzlichen Nutzen.

Vergleichbar gute Ergebnisse wurden in einer Phase-III-Studie mit HBeAg-negativen Patienten nachgewiesen.

Ein klarer Vorteil der Interferon-Therapie liegt in der Chance, ein *anhaltendes Ansprechen* bei den Patienten zu erreichen. Allerdings bestehen für den Einsatz von Interferonen verschiedene Kontraindikationen (z. B. dekompensierte Leberfunktion), und die Therapie kann zu unerwünschten Wirkungen wie grippeartigen Erscheinungen, Depressionen oder Haarausfall führen, was den Einsatz bei einer Therapiedauer von meist mindestens 6 Monaten erschwert.

Die Interferon-Therapie wird für *junge motivierte Patienten* mit chronischer HBV-Infektion (Genotyp A) empfohlen, die HBeAg-positiv sind, hohe Transaminasen und niedrige Viruskonzentrationen aufweisen. Die Therapie sollte zunächst für 6 Monate durchgeführt und dann nur bei einem Abfall der HBV-DNS weitergeführt werden. An-

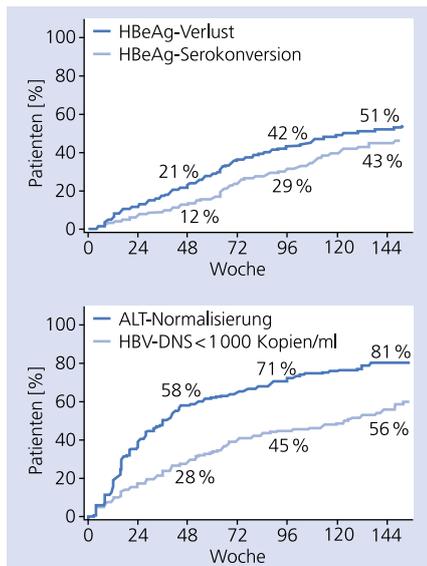


Abb. 1. Ansprechen auf die Langzeittherapie mit Adefovir 10 mg bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B – gemessen an der Reduktion der HBV-DNS-Serumspiegel, einer Normalisierung der Transaminasen-Serumspiegel und dem Anteil der Patienten mit HBeAg-Serokonversion (jeweils Durchschnitt angegeben) [nach Marcellin P, et al. 2004].

demfalls sollte die Therapie mit antiviralen Arzneistoffen fortgesetzt werden. Demzufolge sollten bei allen anderen Patienten die zur Therapie chronischer HBV-Infektionen zugelassenen Virustatika *Lamivudin* (Nucleosid-Analogon, Zeffix®) und *Adefovir* (Nucleotid-Analogon, Hepsera®) eingesetzt werden. Beide Substanzen werden allgemein gut vertragen. Bei Adefovir besteht allerdings die Gefahr einer Nierenfunktions-Beeinträchtigung.

Lamivudin wird sowohl bei HBeAg-positiven als auch bei HBeAg-negativen Patienten der Vorzug gegeben. Die häufige *Resistenzentwicklung* bei der Therapie mit Lamivudin muss allerdings berücksichtigt werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Therapie über einen langen Zeitraum durchgeführt werden muss, um eine Langzeitsuppression zu erreichen: Resistenzen gegen Lamivudin sind nach 4 Jahren bei etwa zwei Dritteln der Behandelten nachweisbar. Als Folge steigt die Virusmenge erneut und die Erkrankung schreitet fort. Bei der Therapie mit Adefovir treten Resistenzen deutlicher seltener auf – bei 18% der Behandelten nach 4 Jahren.

In einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie mit 515 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B konnte für Adefovir in einer Dosierung von 10 oder 30 mg täglich eine deutliche Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo gezeigt werden. Nach 48 Wochen wurde unter anderem eine signifikante Reduktion der HBV-DNS- und Transaminasen-Serumspiegel sowie ein gesteigener Anteil an Patienten mit HBeAg-Serokonversion nachgewiesen. Für Adefovir 10 mg ergab sich das günstigere Nutzen-Risiko-Verhältnis bei mit Plazebo vergleichbarer Verträglichkeit der Therapie.

Adefovir 10 mg erhielten daraufhin 85 Patienten in einer sich anschließenden Langzeitstudie. Zwischenanalysen nach 96 und 144 Wochen liegen inzwischen vor. Sowohl nach 96 als auch nach 144 Wochen konnte bei einem jeweils gestiegenen Anteil von Patienten ein klinischer Nutzen gezeigt werden (Abb. 1). Der klinische Nutzen wurde über eine Reduktion der HBV-DNS- und Transaminasen-Serumspiegel (< 1000 Kopien/ml und Normalisierung) sowie der HBeAg-Serokonversion gemessen. Nach Woche 96 und 144 erreichten jeweils 29 und 43% der Patienten eine HBeAg-Serokonversion. Die

Verträglichkeit war gut. Resistenzen wurden vereinzelt nachgewiesen.

Auch bei HBeAg-negativen Patienten konnte jetzt in einer Langzeitstudie gezeigt werden, dass der klinische Nutzen einer 48-wöchigen Behandlung mit Adefovir 10 mg bei fortgesetzter Therapie nach 144 Wochen anhält, während er bei Patienten ohne anschließende weitere Behandlung verloren ging (Abb. 2). Bei mit Adefovir 10 mg behandelten Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B war in dieser randomisierten doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie (185 Patienten) nach 48 Wochen eine im Vergleich zu Plazebo signifikante histologische Verbesserung nachweisbar. Bei einem signifikant größeren Anteil dieser Patienten wurde weiterhin eine Normalisierung der Transaminasen und eine Reduktion der HBV-DNS festgestellt. Auch hier wurde eine mit Plazebo vergleichbare Verträglichkeit der Therapie beobachtet. Resistenzen wurden nach 144 Wochen bei 5,9% der Patienten nachgewiesen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien chronischer HBV-Infektionen ist eine mögliche Resistenzentwicklung gegen Lamivudin besonders kritisch, so dass hier eine primäre Behandlung mit Adefovir empfohlen wird.

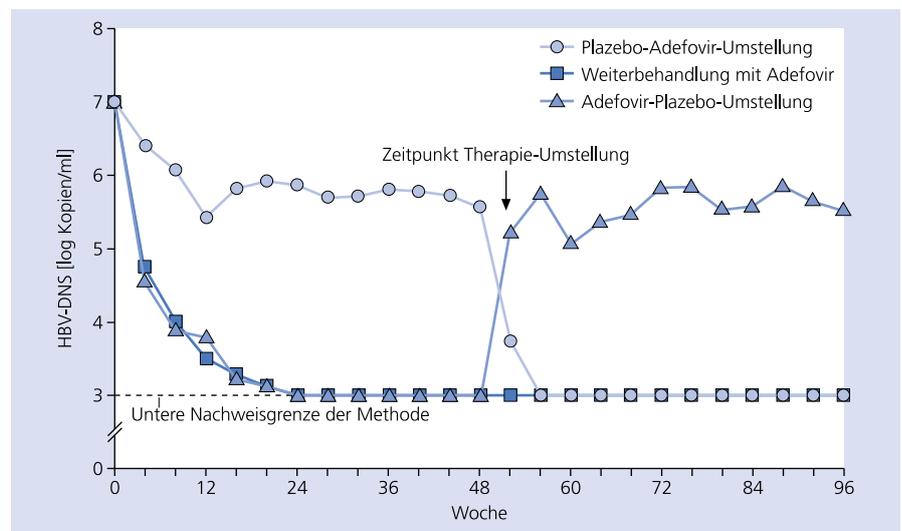


Abb. 2. Ansprechen und anhaltendes Ansprechen auf die Therapie mit Adefovir 10 mg über 48 und 96 Wochen: Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B erhielten zunächst für 48 Wochen Adefovir 10 mg oder Plazebo, nach 48 Wochen wurde die Therapie für die Lanzeitbeobachtung umgestellt (Weiterbehandlung mit Adefovir, Plazebo-Adefovir-Umstellung, Adefovir-Plazebo-Umstellung) (Mediane angegeben) [Hadziyannis SJ, et al. 2005].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Quellen

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem (Homburg/Saar), Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Petersen (Hamburg) und Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berg (Berlin). Satelliten-Symposium „Chronische Hepatitis B – Von alten Zöpfen und neuen Besen“ veranstaltet von der Gilead Science GmbH im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Köln, 16. September 2005.
 Cooksley WG, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis

B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2003;10:298–305.
 Lau GK, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352: 2682–95.
 Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206–17.
 Marcellin P, et al. Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) in HBeAg+ chronic

hepatitis B patients: Increasing serologic, virologic and biochemical response over time. Hepatology 2004;40(Suppl1),655A:1135.
 Hadziyannis SJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352: 2673–81.

Dr. Annemarie Musch,
 Stuttgart

Morbus Crohn

Certolizumab pegol als neue Therapieoption?

Das pegylierte Fab-Fragment eines TNF- α -bindenden Antikörpers (Certolizumab pegol, CDP-870) reduzierte bei Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn die Krankheitsaktivität deutlich. Aktuelle Daten wurden im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten auf einem von der Firma UCB veranstalteten Satelliten-Symposium vorgestellt.

Die Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen kann bei langfristiger Reduktion der Krankheitsaktivität inzwischen zu einer normalen Lebenserwartung vieler Patienten führen. Problematisch bleiben neben der Behandlung von therapierefraktären Patienten und der hohen Rezidivrate die Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente. Somit bedarf es auch weiterhin neuer Therapieoptionen.
 TNF- α ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Der Einsatz des TNF- α -Antagonisten Infliximab – eines chimären gegen TNF- α gerichteten Antikörpers (Remicade®) – ist bei Morbus Crohn (MC) etabliert. Kürzlich konnte seine

Wirksamkeit auch bei Colitis ulcerosa (CU) gezeigt werden. Neue gegen TNF- α gerichtete Therapieoptionen befinden sich in unterschiedlichen Stadien der Entwicklung. Für Certolizumab pegol (CDP-870, vorgesehener Handelsname Cimzia®) wurden Phase-II- und -III-Studien abgeschlossen. Das pegylierte Fab-Fragment eines gegen TNF- α -gerichteten Antikörpers bindet TNF- α mit hoher Affinität und hemmt dessen Aktivität. Es besitzt eine gute Gewebegängigkeit, durch die Pegylierung können nach s.c. Injektion ausreichend hohe gleichmäßige Plasmakonzentrationen erreicht werden ($t_{1/2}$: etwa 2 Wochen). In einer doppelblinden Phase-II-Studie mit 292 Patienten mit moderatem bis schwerem MC wurden Wirksamkeit und

Verträglichkeit unterschiedlicher Dosierungen von Certolizumab pegol untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert in Woche 0, 4 und 8 entweder

- Certolizumab pegol 100 mg (n=74,)
- Certolizumab pegol 200 mg (n=72,)
- Certolizumab pegol 400 mg (n=72)
- Plazebo (n=73).

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, der in Woche 12 klinisches Ansprechen, definiert als Reduktion im CDAI (Crohn's disease activity index) um mindestens 100 Punkte, oder Remission (CDAI \leq 150 Punkte) zeigte.

Bis Woche 12 brachen 29,7% in der 100-mg-, 20,8% in der 200-mg-, 27,4% in der 400-mg- und 24,7% in der Plazebo-Gruppe die Studie meist aufgrund fortschreitender Erkrankung ab.

In Woche 12 war der Anteil der Patienten, der klinisches Ansprechen zeigte, in den drei Certolizumab-pegol-Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich von dem in der Plazebo-Gruppe (Abb. 1): Der primäre Endpunkt wurde also nicht erreicht.

Bereits in Woche 2 zeigten aber im Vergleich zu Plazebo signifikant mehr Patienten, die mit dem Fab-Fragment behandelt wurden (alle Dosierungen), klinisches Ansprechen. Patienten der 400-mg-Gruppe erreichten zu allen Zeitpunkten am häufigsten klinisches Ansprechen. Der maximale Anteil lag in Woche 8 und war im Vergleich zu Plazebo signifikant größer.

In einer Post-hoc-Analyse wurden die Daten unter Berücksichtigung des Serumspiegels für C-reaktives Protein (CRP) zu Beginn der Studie untersucht: Es zeigte sich, dass bei Patienten mit einem Ausgangs-CRP-Wert von mindestens 10 mg/l (n=119) ein deutlicherer Unterschied im klinischen Ansprechen

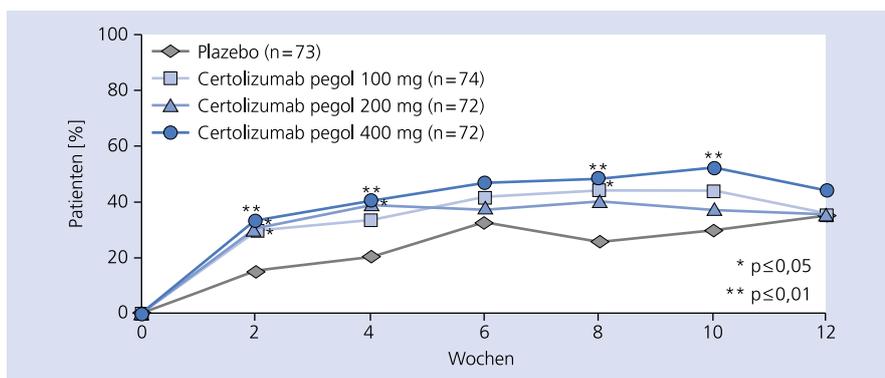


Abb. 1. Klinisches Ansprechen (Reduktion des CDAI \geq 100 Punkte oder Remission [CDAI \leq 150 Punkte]) mit Certolizumab im Vergleich zu Plazebo [nach Schreiber S, et al. 2005]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

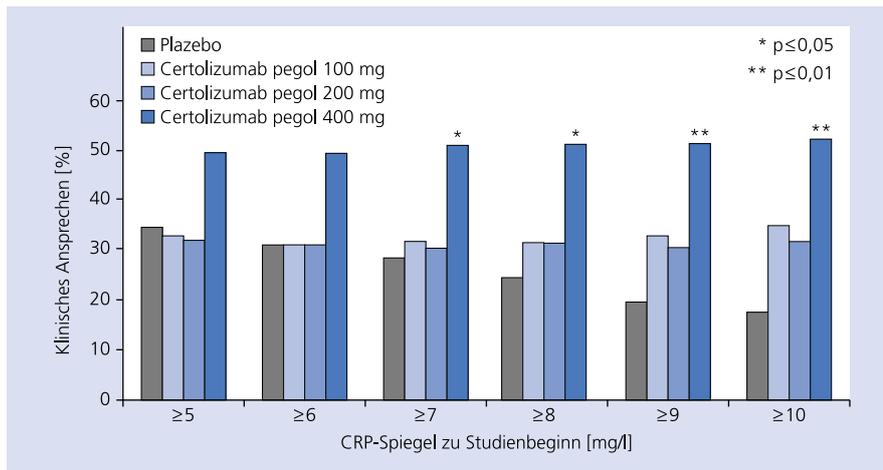


Abb. 2. CRP-Spiegel zu Studienbeginn und Behandlungsergebnis: Klinisches Ansprechen (Reduktion des CDAI um ≥ 100 Punkte) und Remission [CDAI ≤ 150 Punkte] bei Therapie mit Certolizumab im Vergleich zu Placebo [nach Schreiber S, et al. 2005]

zwischen der Behandlung mit Certolizumab pegol und Placebo bestand, und dass das Placebo-Ansprechen bei diesen Patienten geringer war als bei Patienten mit einem CRP-Wert von < 10 mg/l zu Studienbeginn (Abb. 2).

Unerwünschte Wirkungen traten in den Behandlungsgruppen gleich häufig auf: Am häufigsten wurden Kopfschmerzen, eine Verschlechterung des MC und Übelkeit berichtet. Infusionsreaktionen waren leicht bis mäßig schwer.

Somit konnte eine schnell einsetzende Wirkung der Therapie mit Certolizumab pegol gezeigt werden. Die Therapie wurde gut vertragen, Infektionen traten in den Behandlungsgruppen gleich häufig auf (keine opportunistischen Infektionen, insbesondere keine Tuberkulosen). Die beobachteten hohen Ansprechraten unter Placebo – insbesondere bei Patienten mit CRP-Werten von < 10 mg/l – haben die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Certolizumab pegol beeinflusst. Der in der Post-hoc-

Analyse zeigte Zusammenhang zwischen CRP-Wert und Placebo-Ansprechen wurde auch in einer gleichzeitigen Analyse von 13 randomisierten klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit MC mit Biologicals gezeigt: Hier wird empfohlen, beispielsweise den CRP-Wert als einen Marker für die Entzündungsaktivität, hinzuzuziehen, um Patienten, die von einer anti-entzündlichen Therapie besonders profitieren könnten, auszuwählen.

Die wirksamste Dosierung von Certolizumab pegol (400 mg s.c. alle 2 Wochen) wurde in zwei doppelblinden Placebo-kontrollierten randomisierten Phase-III-Studien mit insgesamt 1330 Patienten mit moderatem bis schwerem MC eingesetzt. In diesen Studien wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Certolizumab pegol in der Akut- und Erhaltungstherapie (PRECISE-Studien, Pegylated antibody fragment evaluation in Crohn's disease: safety and efficacy) untersucht. In bei-

Tab. 1. Erhaltungstherapie mit Certolizumab pegol bei moderatem bis schwerem Morbus Crohn – Ergebnisse der PRECISE-2-Studie [nach Schreiber S, et al. 2005]

	Certolizumab-pegol-Gruppe (n=216)	Placebo-Gruppe (n=212)	p-Wert
Primärer Endpunkt (Woche 26)			
Aufrechterhalten des klinischen Ansprechens bei Patienten mit CRP ≥ 10 mg/l	61,6 %	33,7 %	$< 0,001$
Sekundäre Endpunkte (Woche 26)			
Remission bei Patienten mit CRP ≥ 10 mg/l	42,0 %	25,7 %	$< 0,01$
Klinisches Ansprechen	62,8 %	36,2 %	$< 0,001$
Remission	47,9 %	28,6 %	$< 0,001$

den Studien wurden die primären Endpunkte erreicht. Primärer Endpunkt der Studie zur Erhaltungstherapie mit Certolizumab pegol war das Aufrechterhalten des klinischen Ansprechens bei Patienten mit einem CRP-Wert ≥ 10 mg/l in Woche 26 (klinisches Ansprechen = Reduktion des CDAI um ≥ 100 Punkte). Sekundäre Endpunkte waren Remission (CDAI ≤ 150 Punkte) bei Patienten mit einem CRP-Wert ≥ 10 mg/l sowie Ansprechen und Remission bei allen Patienten in Woche 26.

668 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie zunächst in einer offenen Induktionsphase mit Certolizumab pegol über 6 Wochen (400 mg s.c. alle 2 Wochen) behandelt. 428 Patienten (64 %) sprachen auf die Therapie an und wurden randomisiert bis Woche 24 mit Certolizumab pegol weiterbehandelt (400 mg s.c. alle 4 Wochen) oder erhielten Placebo.

In Woche 26 erreichten die Patienten der Certolizumab-pegol-Gruppe signifikant häufiger den primären und die sekundären Endpunkte als die Patienten der Placebo-Gruppe (Tab. 1).

Unerwünschte Wirkungen waren meist leicht bis moderat und in den Behandlungsgruppen gleich häufig, am häufigsten wurden Kopfschmerzen gemeldet. Ein Einfluss des CRP-Werts auf den Behandlungserfolg wurde in dieser Studie somit nicht festgestellt. Die monatliche Behandlung mit 400 mg Certolizumab pegol war bei allen Patienten wirksam zur Aufrechterhaltung eines induzierten Therapieerfolgs. Die Zulassung soll in Europa und USA beantragt werden.

Quellen

Prof. Dr. med. Ulrich R. Fölsch, Kiel, Prof. Dr. med. Gerhard Rogler, Regensburg, Prof. Dr. med. Herbert Lochs, Berlin, Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel. Satelliten-Symposium „Neue Erkenntnisse bei CED und ihre Auswirkung auf die Therapie“, veranstaltet von der UCB GmbH im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Köln, 16. September 2005.
Schreiber S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2005;129:807-18.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Schweres allergisches Asthma bronchiale

Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zugelassen

Der monoklonale Antikörper Omalizumab bindet freies Immunglobulin E (IgE) im Körper und verhindert so den Ablauf der IgE-vermittelten allergischen Reaktion. Seit Oktober 2005 ist Omalizumab auch in Deutschland zugelassen als „Add-on-Therapie“ für Patienten ab 12 Jahre mit schwerem persistierendem Asthma bronchiale trotz Behandlung mit hochdosierten inhalierbaren Glucocorticoiden und Beta₂-Sympathomimetika. Substanzeigenschaften, Studienergebnisse und Fallbeispiele wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Novartis Pharma in Köln vorgestellt.

Omalizumab (Xolair®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der freies Immunglobulin E (IgE) bindet. IgE kann dann nicht mehr an Mastzellen „andocken“ und diese aktivieren. Damit wird die Freisetzung von Mediatoren verhindert, die eine wichtige Rolle bei der allergischen Sofort- und Spätreaktion spielen, wie zum Beispiel Histamin, Leukotriene oder Interleukine. Im Gegensatz zu einer Desensibilisierung ist eine Anti-IgE-Therapie allergenunspecific und somit auch bei Allergikern, die auf viele verschiedene Allergene reagieren, Erfolg versprechend. Omalizumab ist ein Protein und wird abhängig vom IgE-Spiegel und vom Körpergewicht alle 2 oder alle 4 Wochen subkutan injiziert. In einer doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie wurden 419 Patienten mit schwerem persistie-

renden allergischen Asthma bronchiale behandelt. Die Patienten waren 12 bis 75 Jahre alt und ihr FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) betrug weniger als 80%. Die Symptome konnten nicht durch hochdosierte inhalierbare Glucocorticoide und Beta₂-Sympathomimetika zufriedenstellend behandelt werden. Nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Therapie optimiert wurde, bekamen die Patienten 28 Wochen lang entweder Omalizumab oder Plazebo. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit klinisch relevanter und schwerer Exazerbationen (Verschlechterung der Symptomatik, so dass die Gabe systemischer Glucocorticoide notwendig war). Daneben wurde erfasst, wie oft eine Notfallbehandlung nötig war. Während der Behandlungsphase reduzierte Omalizumab die Exazerbations-

Literaturtipp:

Kroegel C, Mock B, Reißig A, Hengst U, et al. Antikörper bei allergischen Erkrankungen: Selektive Hemmung IgE-vermittelter Reaktionen durch humanisierte Anti-IgE-Antikörper. Arzneimitteltherapie 2002;20:226–37. Abonnenten finden den Beitrag auch auf der **AMT-CD!**

rate signifikant: In der Plazebo-Gruppe betrug die Zahl der Exazerbationen pro Patient 0,91 im Vergleich zu 0,68 in der Omalizumab-Gruppe (p = 0,042). Die Zahl schwerer Exazerbationen mit einem FEV₁ oder PEF (Peak expiratory flow) von weniger als 60% der persönlichen Bestleistung betrug während der 28 Wochen in der Plazebo-Gruppe 0,48 pro Patient und in der Verum-Gruppe 0,24 pro Patient (p = 0,002). Auch Notfallbehandlungen waren mit der Anti-IgE-Therapie signifikant seltener (0,24 vs. 0,43, p = 0,038).

Omalizumab – eine Innovation?

- + Neues Therapieprinzip mit nachvollziehbarem Wirkungsmechanismus
- + Signifikante Reduktion von Exazerbationen bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale im Vergleich zu Plazebo (primärer Studienendpunkt erreicht!)
- + Die Wirkung bedeutet für die betroffenen Patienten eine Erhöhung der Lebensqualität
- + Kombination mit Glucocorticoiden und Beta₂-Sympathomimetika (Einsparung der Glucocorticoid-Dosis)
- + Wirkung ist Allergen-unspecific
- + Allergische Sofort- und Spätreaktion werden gemindert
- Eine Antikörpertherapie ist teuer
- Bislang ist der Einsatz auf wenige Patienten beschränkt
- Langzeitwirkungen sind noch nicht bekannt. Zum Beispiel ist die physiologische Bedeutung von IgE bis heute nicht vollständig geklärt, vermutet wird eine Funktion bei der Abwehr parasitärer Erkrankungen (z. B. Wurmerkrankungen).

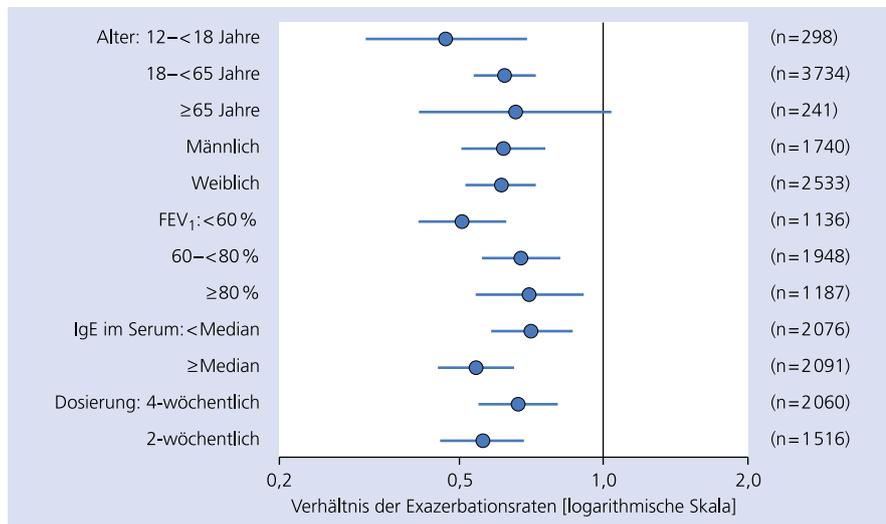


Abb. 1. Reduktion der Exazerbationsrate in verschiedenen Subgruppen bei schwerem allergischem Asthma bronchiale mit Omalizumab (Xolair®) im Vergleich zu Plazebo.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Rate unerwünschter Wirkungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

In einer Metaanalyse (n = 2511) wurde nach Wirkungsunterschieden in verschiedenen Untergruppen gesucht. Demnach scheinen die Patienten mit der schwersten Symptomatik (FEV₁ < 60 %) den größten Nutzen von der Antikörpertherapie zu haben (Abb. 1).

Der Einsatz von Omalizumab bei Kindern oder anderen allergischen Erkrankungen ist grundsätzlich denkbar, aber noch nicht untersucht.

Buchtipps

Xaver Baur und Alexandra Preisser. Asthma bronchiale und COPD XIV, 154 Seiten, 2. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005, 19,80 €.

Quellen

Prof. Dr. med. Ulrich Wahn, Berlin, Prof. Dr. med. Michael Pfeifer, Regensburg, Dr. med. Johannes Schulze, Frankfurt. Einführungspressekongress „Neue Hoffnung bei schwerem allergischem Asthma: Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab“, Köln, 11. Oktober 2005, veranstaltet von der Firma Novartis.

Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60: 309–16.

Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60: 302–8.

Bettina Polk,
Stuttgart

Tuberkulintest

Wie stark wird er durch die BCG-Impfung beeinflusst?

Die Interpretation routinemäßig durchgeführter Tuberkulintests bleibt schwierig: Auch stärkere Hautreaktionen sind häufig eher das Resultat einer vorangegangenen BCG-Impfung als einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*. Eine präventive Chemotherapie sollte deshalb nicht systematisch eingesetzt werden.

Der *Tuberkulintest*, der bereits 1910 eingeführt wurde, gehört zu den ältesten diagnostischen Tests in der klinischen Medizin. Bis heute ist er die einzige Technik geblieben, mit der eine latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) identifiziert werden kann. Der Test hat allerdings einige Schwächen, insbesondere weil verschiedene andere Faktoren zu einem positiven Ergebnis führen können, darunter

- eine individuelle Variabilität in der biologischen Reaktion auf Tuberkulin,
- der Booster-Effekt,
- eine Immunantwort auf nicht tuberkulöse mykobakterielle Antigene oder
- eine vorangegangene Impfung mit dem *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

Insbesondere eine frühere *BCG-Impfung* kann die Interpretation eines Tuberkulintests erschweren, vor allem in Ländern, in denen die Impfquote hoch und das Vorkommen von Tuberkulose gering ist. In diesen Fällen sollten die

Hautreaktionen des Tuberkulintests äußerst vorsichtig analysiert werden, schon wegen der Folgen, die ein positives Ergebnis nach sich zieht. Dazu gehören die röntgenographische Darstellung des Thorax und eine sechs- bis neunmonatige präventive Chemotherapie mit möglichen hepatotoxischen Effekten, aber auch die psychischen Belastungen, die für den Patienten mit einer solchen Diagnose verbunden sind. Diese Probleme sind eine tägliche Herausforderung in Krankenhäusern, in denen Tuberkulintests routinemäßig durchgeführt werden, wenn neues medizinisches Personal eingestellt wird.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen BCG-Impfung und positivem Tuberkulintest näher zu untersuchen und einen Schwellenwert zu bestimmen, ab welchem ein Einfluss der BCG-Impfung vernachlässigt werden kann.

In die prospektive Kohortenstudie war das gesamte medizinische Personal einbezogen, das zwischen 1991 und 1998 vom Universitätskrankenhaus von Lau-

sanne in der Schweiz eingestellt wurde. Alle Probanden wurden eingangs einem zweistufigen Tuberkulintest unterzogen. Darüber hinaus wurden Informationen über demographische Charakteristika und Faktoren gesammelt, die mit einem positiven Tuberkulintest einhergehen, wie eine vorausgegangene BCG-Impfung, das Vorhandensein einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis* oder prädestinierende Parameter für eine Infektion.

Von den 5117 auswertbaren Studienteilnehmern zeigten im ersten Test 2037 (40 %) eine Hautreaktion von ≥ 10 mm Durchmesser. Unter den 2764 Personen, die ein zweites Mal getestet wurden, wiesen 400 positive Resultate auf. Insgesamt reagierten 2437 Probanden (48 %) positiv auf den Tuberkulintest. Zu den unabhängigen prognostischen Faktoren für ein positives Testergebnis zählten

- männliches Geschlecht,
- die Herkunft aus, das Reisen in oder das Arbeiten in einem Krankenhaus in einem Land mit mittlerem oder verbreitetem Vorkommen der Tuberkulose,
- Kontakt mit an Tuberkulose Erkrankten,
- eine latente Infektion mit *M. tuberculosis*,
- vorangegangene BCG-Impfung oder Tuberkulintests sowie
- höheres Alter.

Die Auswirkung einer vorangegangenen BCG-Impfung auf die Resultate des Tuberkulintests fiel deutlich aus: 51 % der

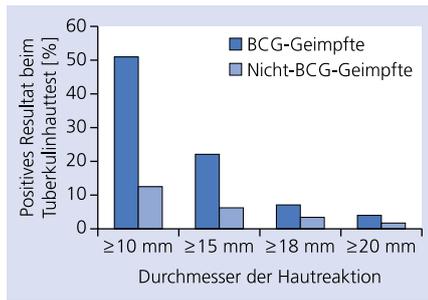


Abb. 1. Vergleich der Reaktivität des Tuberkulinhauttests bei mit BCG-geimpften (n=1146) und nicht geimpften (n=228) Gesundheitspersonal anhand des Durchmessers der Hautreaktion

geimpften Probanden wiesen positive Ergebnisse auf, verglichen mit 12% der Ungeimpften. Der Einfluss des Impfstatus auf den Durchmesser der Tuberkulin-

reaktion war selbst in den drei größeren Schwellenwerten (≥ 15 mm, ≥ 18 mm und ≥ 20 mm) noch statistisch signifikant (Abb. 1). Auffallend war, dass der Einfluss einer BCG-Immunsierung auf die Tuberkulinreaktivität mit dem Alter in Zusammenhang stand; er war bei jüngeren Erwachsenen stärker ausgeprägt als bei älteren Erwachsenen. Bei Personen unter 40 Jahren aus Gegenden mit einer niedrigen Tuberkuloseinzidenz scheinen Tuberkulinreaktionen mit einem Durchmesser von ≤ 18 mm eher die Folge einer vorherigen BCG-Impfung als einer Infektion zu sein.

Die mangelnde Spezifität des Tuberkulintests spiegelt die gegenwärtigen

Unsicherheiten bei der Diagnose einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis* und die Notwendigkeit der Suche nach besseren diagnostischen Methoden wider. Ein sensitiver und spezifischer Ansatz könnte möglicherweise in bereits erprobten T-Zell-gestützten Immunosspots liegen, die nicht durch frühere BCG-Impfungen beeinflusst werden.

Quelle

Tissot F, et al. Influence of Bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis 2005;40: 211-7.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 91 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH bei. Wir bitten um Beachtung.

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. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Polk, Dr. Annemarie Musch

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, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1. 10. 2005

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, 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 € 49,80, sFr 79,70. Vorzugs-

preis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelhefte € 8,-, sFr 12,80 (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. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 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 Ur-

heberrechtsgesetzes 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.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart