# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Aus Forschung & Entwicklung

Krebserkrankungen: Neue Ziele für die Therapie

Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektionen

**Therapiehinweise** 

zu nichtselektiven NSAR

**Impressum** 

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung: Therapie chronischer

Ösophagusvarizen: Betablocker nicht zur Primärprävention geeignet EGFR-Hemmer: Cetuximab plus Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Zielgerichtete Tumortherapie: Sunitinib – ein oraler Multi-Tyrosinkinase-Hemmer

Cyclooxygenase-2-Hemmer: Kein vermindertes gastrointestinales Risiko im Vergleich

Idiopathische Lungenfibrose: Hoch dosiertes Acetylcystein als antioxidative Therapie

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Konsolidierungstherapie mit Docetaxel

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 7
Juli 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

#### Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Clemens Unger,

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)

Freiburg

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dipl.-Journ. Bettina Martini
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-verlagsgesellschaft.de
Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

# **Beirat**Prof. Dr. med. Jens Altwein, München

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. Erhard Hiller, München Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena 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 Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial Susanne Heinzl, Stuttgart Relativ und absolut	225
Diskussionsforum Arzneimitteltherapie Ludwig Kraut und Axel A. Fauser, Idar-Oberstein Palonosetron Ein neuer Serotonin-Rezeptorantagonist zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen	226
<b>Übersichten</b> Peter Stiefelhagen, Hachenburg	
Neue Studienergebnisse in der Kardiologie	233
Franz-Josef Schmitz, Minden  Cefepim in der antimikrobiellen Therapie  – eine Bestandsaufnahme	241
Consensus	
Parkinson-Krankheit Leitlinien zur Diagnostik und Therapie	248
Referiert & kommentiert	
Klinische Studien ACE-Hemmer: Benazepril schützt Nieren auch in fortgeschrittenem Stadium der Niereninsuffizienz PROTECT: Certoparin zur Thromboseprophylaxe bei Schlaganfall-Patienten Chemotherapie-induzierte Neutropenie: Wie sinnvoll ist eine antimikrobielle Prophylaxe? Klinische Studien: Wann sollten sie vorzeitig gestoppt werden?	251

255

258

264

# Relativ und absolut

Die Wiedergabe von Studienergebnissen in Form absoluter oder vor allem relativer Risikoreduktionen ist weit verbreitet.

ie relative Risikoreduktion gibt die relative Senkung des Risikos für ein bestimmtes Ereignis in verschiedenen Gruppen an. Sie errechnet sich aus der Risikodifferenz zwischen Verum- und Vergleichsgruppe, die dann ins Verhältnis zum Risiko bei Gabe des Vergleichs gesetzt wird. Die Angabe erfolgt in der Regel in Prozent. Ein Prozent ist der hunderste Teil eines Ganzen, also 1 % = 0,01. Prozentangaben erfüllen eine ähnliche Funktion wie die Formulierungen "ein Drittel" oder "ein Viertel", man kann damit aber sehr viel differenziertere Mengenverhältnisse ausdrücken, z.B. 44,5 von 100 = 44,5%. Prozentangaben müssen sich aber immer auf eine Bezugsgröße beziehen. Es muss also angegeben sein, was 100% sind.

Die Wirkung einer Behandlung kann durch die Angabe der relativen Risikoreduktion zwar quantifiziert werden, der Wert ist jedoch häufig irreführend, da er nichts über das Ausgangsrisiko in der Vergleichsgruppe aussagt (siehe Tabelle). Deshalb wird heute verstärkt auf die Angabe der absoluten Risikoreduktion geachtet. Allerdings wird diese fast immer ebenfalls in Prozent angegeben.

Bei genauer Betrachtung handelt es sich jedoch um *Prozentpunkte*, also die Differenz der beiden Prozentzahlen der Verum- und der Vergleichsgruppe.

Beispiel 1: Der Mehrwertsteuersatz wird nicht um 3 % steigen, sondern um 3 Prozentpunkte. Tatsächlich wird der Mehrwertsteuersatz, bezogen

auf den bisherigen Satz von 16%, um 18,75% auf den neuen Satz von 19% erhöht.

Beispiel 2: Eine Partei, die bei der Wahl 2001 10% und im Jahr 2005 20% der Stimmen erhalten hat, konnte ihren Stimmenanteil um 100% steigern, also glatt verdoppeln.

Bei der relativen und der absoluten Risikoreduktion resultiert die "relative" Verwirrung des Lesers daher aus der ungenauen Verwendung des Begriffs Prozent im Zusammenhang mit der absoluten Risikoreduktion – denn unbewusst erwartet man eine Bezugsgröße, die es aber in diesem Fall nicht gibt.

Eindeutiger ist dann wieder die NNT, die Number needed to treat, der reziproke Wert der absoluten Risikoreduktion. Sie gibt den spezifischen Effekt einer Behandlung wieder. Hier sind aber auf jeden Fall die Dauer der Behandlung und der Wirksamkeitsparameter, auf den sich die NNT bezieht, bei der Beurteilung zu berücksichtigen.

Was möglicherweise zunächst relativ einfach aussieht, wird bei genauer Betrachtung rasch komplizierter. Dennoch gilt für die Beurteilung klinischer Studien ein einfacher Grundsatz: Eine vom Design her schlecht angelegte klinische Studie kann auch durch allerlei "Rechenkunststücke" kaum verbessert werden, während ein Studie mit klar strukturiertem und gutem Design meist keiner "Rechenkunststücke" bedarf.

Wie ist Ihre Meinung hierzu? Schreiben Sie uns: amt@wissenschaftlicheverlagsgesellschaft.de

Susanne Heinzl, Stuttgart

	Verum	Vergleich	RRR	ARR	NNT
Ereignis 1	20 %	40 %	50%	20%	5
Ereignis 2	1 %	100			
RRR = relative Risikoreduktion; ARR = absolute Risikoreduktion, NNT = Number needed to treat					

# **Palonosetron**

# Ein neuer Serotonin-Rezeptorantagonist zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen

Ludwig Kraut und Axel A. Fauser, Idar-Oberstein

Palonosetron ist ein neuer Serotonin-Rezeptorantagonist zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Es ist die erste Substanz aus dieser Wirkstoffklasse, die sowohl zur Prophylaxe der akuten als auch verzögerten Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie und darüber hinaus zur Prophylaxe der akuten Nausea und Emesis bei hoch emetogener Chemotherapie zugelassen ist. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palonosetron wurden in mehreren Phase-III-Studien belegt. Im Vergleich zu anderen Serotonin-Rezeptorantagonisten ist Palonosetron als mindestens gleich wirksam gegen akute Nausea und Emesis anzusehen, während es gegen verzögerte Nausea und Emesis höhere Ansprechraten aufweist. In den bisherigen klinischen Studien wurde Palonosetron im Allgemeinen gut vertragen, es traten nur wenige behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen auf. Als häufigste Nebenwirkungen (≥5 %) sind – wie bei den anderen verfügbaren Serotonin-Rezeptorantagonisten auch – Kopfschmerzen und Obstipation zu nennen.

#### Arzneimitteltherapie 2006;24:226-32.

Trotz deutlicher therapeutischer Fortschritte in der letzten Dekade kann eine Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen für den Patienten eine sehr belastende Nebenwirkung darstellen, verbunden mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität sowie möglichen Auswirkungen auf die Compliance.

Den drei klinisch unterschiedlichen Formen des Erbrechens, also dem akuten, verzögerten und antizipatorischen Erbrechen, liegen nach heutigem Kenntnisstand verschiedene Pathomechanismen zu Grunde. Sie machen ein differenziertes Vorgehen erforderlich. Die moderne antiemetische Medikation wird in erster Linie zur Prophylaxe eingesetzt. Therapeutische Empfehlungen zur Antiemese basieren hauptsächlich auf der Einteilung der Zytostatika nach deren Wahrscheinlichkeit, bei Patienten Übelkeit und Erbrechen auszulösen. Darüber hinaus sind auch patientenabhängige Risikofaktoren zu berücksichtigen [1, 2].

Mit Einführung der Serotonin-Rezeptorantagonisten ("Setrone") ab 1990 konnte insbesondere das akute Erbre-

chen wirksamer behandelt werden. Die Serotonin-Rezeptorantagonisten blockieren weitgehend selektiv die Serotonin(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptoren im Gastrointestinal-Trakt und in der Chemorezeptoren-Triggerzone im Gehirn. Damit interferieren sie mit dem wichtigsten Auslösungsmechanismus des Zytostatika-induzierten Erbrechens.

Zahlreiche Studien mit den bereits länger eingeführten Serotonin-Rezeptorantagonisten (Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron) haben gezeigt, dass die einzelnen Substanzen sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften nur geringfügig unterscheiden und daher bei adäquater Dosierung als therapeutisch gleichwertig gelten [3–5]. Ein Nachteil der bisherigen Serotonin-Rezeptorantagonisten ist ihre geringere Wirksamkeit in der Prävention des verzögerten Erbrechens [6, 7]. 2004 wurde in Deutschland der erste Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant – Emend<sup>®</sup>) zugelassen, der als weiterer Fortschritt in der antiemetischen Prophylaxe sowohl beim akuten und insbesondere beim verzögerten Erbrechen angesehen werden kann [8]. Palonosetron

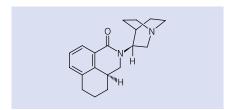


Abb. 1. Palonosetron

ist ein neuer Serotonin-Rezeptorantagonist mit einer sehr langen Halbwertszeit, möglicherweise führt er ebenfalls zu verbesserten Ansprechraten bei Patienten mit Chemotherapie im Vergleich zu den bisherigen Serotonin-Rezeptorantagonisten.

#### **Pharmakologie**

#### **Pharmakodynamik**

Palonosetron (Aloxi®) (**Abb. 1**) ist ein hoch selektiver, kompetitiver Serotonin-Rezeptorantagonist mit hoher Affinität

Dr. rer. nat. Ludwig Kraut, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Axel A. Fauser, Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/ Onkologie, Dr.-Ottmar-Kohler-Straße 2, 55743 Idar-Oberstein, E-Mail: office@bmt-center-io.

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

**Parameter** Dolasetron Granisetron Ondansetron Palonosetron **Tropisetron** Dosierung (Empfehlung) 1 x 100 mg i.v. oder 1 x 5 mg i.v. oder 1(-3) x 10-40 µg/kg/Tag 1(-4) x 8 mg i.v. oder 1 x 0,25 mg i.v. 1 x 100 (200) mg oral 1 x 5 mg oral i.v. oder 1 x 1(-2) mg oral 1(-2) x 8 mg oral 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoraffinität [pK<sub>i</sub>] 8,91 8,39 7.60 8,81 10,45 Halbwertszeit 7,3 h 8 h 9 h 4 h 40 h Bioverfügbarkeit (oral) 75% 50-66 % (20-100 mg) 60% 60%

CYP3A4

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter der verschiedenen Serotonin-Rezeptorantagonisten

Carbonylreductase

CYP2D6

zum 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor und keiner oder geringer Affinität zu anderen Rezeptoren [9]. Der pK<sub>i</sub>-Wert beträgt 10,45 und ist damit deutlich höher als der anderer Serotonin-Rezeptorantagonisten (**Tab. 1**).

#### **Pharmakokinetik**

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

Metabolismus

Nach intravenöser Gabe zeigt Palonosetron ein biexponentielles pharmakokinetisches Profil mit schneller initialer Verteilungsphase und einer langsameren Eliminationsphase mit einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Sie ist damit sehr viel länger als bei anderen Serotonin-Rezeptorantagonisten (4–8 h) (**Tab. 1**). Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) sind im Allgemeinen im gesamten untersuchten Dosisbereich von 0,3 bis 90 µg/kg bei gesunden Probanden und Tumorpatienten dosisproportional. Bei Tumorpatienten lag C<sub>max</sub> nach einer einmaligen Gabe von Palonosetron in dem zuvor genannten Dosisbereich zwischen 0,89 und 336 ng/ml. Der AUC-Wert lag zwischen 13,8 und 957 ng x h/ml.

In der empfohlenen Dosierung wird Palonosetron stark in die Gewebe verteilt. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 60% als mäßig zu bezeichnen [9, 10]. Palonosetron wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert, wobei die renale Elimination ohne Wirkstoffänderung etwa 40% beträgt. Weitere 50% werden hepatisch über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 sowie in geringerem Maße über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert. Die primären Metaboliten verfügen im Vergleich zu Palonosetron über weniger

als 1% der antagonistischen Wirkung am 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor. In klinisch relevanten Konzentrationen scheint Palonosetron das CYP450-Isoenzymsystem weder zu induzieren noch zu hemmen [9]. Damit ist die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen im Metabolismus deutlich herabgesetzt, was für verschiedene Wirkstoffklassen (z. B. Glucocorticoide, Analgetika, Spasmolytika, Anticholinergika, Zytostatika) sowie spezifische CYP2D6-Induktoren und CYP2D6-Inhibitoren nachgewiesen wurde. Auch mit Aprepitant ergaben sich in einer Pilotstudie keine signifikanten Änderungen der pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron, so dass keine Dosisanpassungen notwendig sind [11].

Nach einer intravenösen Einmalapplikation von 10 µg/kg Palonosetron wurden innerhalb von 144 Stunden etwa 80% der Dosis im Urin gefunden, davon, wie erwähnt, die Hälfte in unveränderter Form. Die Gesamtkörper-Clearance betrug bei gesunden Probanden 173±73 ml/min und die renale Clearance 53±29 ml/min. Die geringe Gesamtkörper-Clearance sowie das große Verteilungsvolumen sind als Gründe für die lange terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 40 Stunden zu nennen [9].

Dosisanpassungen sind weder bei älteren oder übergewichtigen Patienten (>90 kg) noch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder leichten bis mittleren renalen Funktionseinschränkungen erforderlich [9, 12].

#### Klinische Studien

Zu Palonosetron wurden bisher eine Phase-II-Dosisfindungsstudie sowie drei randomisierte multizentrische, doppelblinde klinische Studien der Phase III zur therapeutischen Wirksamkeit gegen Chemotherapie-induziertes Erbrechen durchgeführt.

CYP2D6, (CYP3A4,

CYP1A2)

#### Dosisfindungstudie

CYP3A4, (CYP1A2,

CYP2D6)

In der randomisierten Dosisfindungsstudie [13] zur Ermittlung der minimal effektiven Dosis erhielten 148 auswertbare Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie (≥70 mg/m²) eine einmalige Bolusgabe von Palonosetron vor hoch emetogener Chemotherapie. Auf die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden als antiemetische Komedikation wurde verzichtet. Die Palonosetron-Dosierung (5 Stufen) reichte von 0,3 bis 90 µg/kg Körpergewicht. Aufgrund der Ergebnisse wurden für die Phase-III-Studien Palonosetron-Dosierungen von 0,25 mg (entsprechend etwa 3 µg/kg als minimal effektive Dosis) sowie eine Dosis von 0,75 mg (entsprechend etwa 10 μg/kg) ausgewählt.

#### **Phase-III-Studien**

In die Phase-III-Studien mit Palonosetron wurden sowohl chemotherapeutisch unbehandelte Patienten als auch chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten eingeschlossen, letztere jedoch nur, wenn bei ihnen lediglich leichte Übelkeit bei vorangegangenen Zyklen aufgetreten war. Nach Randomisierung erhielten die Patienten eines der Antiemetika (Palonosetron, Ondansetron, Dolasetron) einmalig in definierter Dosierung. Die einmalige Gabe eines Glucocorticoids vor der Chemotherapie und/oder einer Bedarfsmedikation zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie waren nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Primärer Endpunkt aller Studien war das komplette Ansprechen, definiert als keine emetische Episode und keine antiemetische Ausweichmedikation in den ersten 24 Stunden (akute Phase) nach Chemotherapie. Eine Reihe sekundärer Endpunkte wurde für die gesamte Beobachtungsdauer (0–120 Stunden=Tag 1–5) oder für die verzögerte Phase (24–120 Stunden; Tag 2–5) evaluiert. Alle Phase-III-Studien wurden als Nichtunterlegenheitsstudien bezogen auf Palonosetron durchgeführt.

Entgegen den geltenden Leitlinien wurde die antiemetische Medikation nur als einmalige Dosis an Tag 1 gegeben, um die Dauer der Wirksamkeit von Palonosetron auch in der verzögerten Phase (24–120 h) untersuchen zu können.

#### Hoch emetogene Chemotherapie

Die Wirksamkeit von Palonosetron zur Prophylaxe der Chemotherapieinduzierten Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei hoch emetogener Chemotherapie (eingesetzte Zytostatika: Cisplatin ≥60 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid  $> 1500 \text{ mg/m}^2$ , Carmustin  $> 250 \text{ mg/m}^2$ , Dacarbazin, Stickstoff-Lost) wurde bei 667 auswertbaren Patienten (ITT) mit verschiedenen Krebserkrankungen evaluiert [14]. Die Patienten erhielten nach entsprechender Randomisierung 0,25 mg Palonosetron, 0,75 mg Palonosetron oder 32 mg Ondansetron als einmalige i.v. Dosis 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie. Die zusätzliche Gabe von Glucocorticoiden erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes 15 Minuten vor Chemotherapie, und zwar stratifiziert über alle drei Behandlungsarme. Insgesamt erhielten 67% der Patienten in jedem Studienarm diese Zusatzmedikation, wie es auch dem damaligen Stand der antiemetischen Leitlinien entsprach (Serotonin-Rezeptorantagonist + Glucocorticoid bei hoch emetogener Chemotherapie).

Beide Palonosetron-Dosierungen erwiesen sich zur Prophylaxe des CINV als ebenso wirksam wie Ondansetron, und zwar sowohl in der akuten (0-24 h) und der verzögerten (24-120 h) Phase als auch in der Gesamtbeobachtungsphase (0–120 h) (**Tab. 2**). In der akuten Phase wurde bei mehr als 57 % aller Patienten ein komplettes Ansprechen erzielt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Palonosetron und Ondansetron bestand nicht. In der verzögerten Phase betrugen die kompletten Ansprechraten >45 % für Palonosetron und > 38 % für Ondansetron, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei der Subgruppenanalyse der Patienten mit zusätzlicher Glucocorticoid-Medikation gab es statistisch signifikante Unterschiede in der verzögerten Phase und der Gesamtphase zu Gunsten von 0,25 mg Palonosetron versus 32 mg Ondansetron (Tab. 2). Darüber hinaus war im Vergleich zu 32 mg Ondansetron die mediane Zeit bis zur ersten emetischen Episode mit beiden Palonosetron-Dosierungen signifikant länger (42,7 vs. > 120 h für jede Palonosetron-Dosis) (Abb. 2).

#### **Moderat emetogene Chemotherapie**

Mit analogem Studiendesign, wie zuvor für die hoch emetogene Chemotherapie beschrieben, wurden zwei Pha-

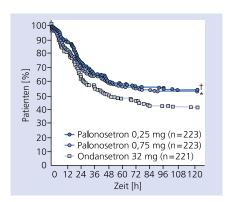


Abb. 2. Zeit bis zur ersten emetischen Episode bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie: Palonosetron vs. Ondansetron (ITT-Kohorte, n=667) [mod. nach 21]

- \* p=0,023 für Palonosetron 0,25 mg vs. Ondansetron 32 mg
- t p=0,006 für Palonosetron 0,75 mg vs. Ondansetron 32 mg

se-III-Studien mit moderat emetogener Chemotherapie durchgeführt (Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Mitoxantron, Methotrexat >250 mg/m², Cyclophosphamid <1500 mg/m²,Doxorubicin>25 mg/m², Cisplatin ≤50 mg/m²). Hierbei handelte es sich um Studien, die in der Mehrheit mit Brustkrebspatientinnen durchgeführt wurden.

In der ersten Studie mit 563 auswertbaren Patienten (ITT) wurde Palonosetron (0,25 und 0,75 mg) mit Ondansetron (32 mg) verglichen [15], in der zweiten Studie mit 569 auswertbaren Patienten (ITT) mit Dolasetron (100 mg) [16]. In der Dolasetron-Vergleichsstudie erhielten etwa 5% aller Patienten eine einmalige zusätzliche Glucocorticoid-Gabe nach Ermessen des Prüfarztes.

Tab. 2. Ansprechraten [%] von Palonosetron verglichen mit Ondansetron und Dolasetron aus 3 Phase-III-Studien [adaptiert nach 14–16] (PAL: Palonosetron; OND: Ondansetron; DOL: Dolasetron)

	Hoch emetogene Therapie: PAL vs. OND		Mäßig e	Mäßig emetogene Therapie: PAL vs. OND		Mäßig e	emetogene T PAL vs. DOL	herapie:	
	PAL 0,25 mg (n=223/ 150*)	PAL 0,75 mg (n=223/ 150*)	OND 32 mg (n=221/ 147*)	PAL 0,25 mg (n = 189)	PAL 0,75 mg (n = 189)	OND 32 mg (n = 185)	PAL 0,25 mg (n = 189)	PAL 0,75 mg (n = 189)	DOL 100 mg (n = 191)
Akut (0-24 h)	59,2/64,7*	65,5/62,7*	57,0/55,8*	81,0°	73,5	68,6	63,0	57,1	52,9
Verzögert (24–120 h)	45,3/42,0*a	48,0/41,3*	38,9/28,6*	74,1 <sup>d</sup>	64,6	55,1	54,0 <sup>f</sup>	56,6 <sup>h</sup>	38,7
Gesamt (0-120 h)	40,8/40,7*b	42,2/35,3*	33,0/25,2*	69,3 <sup>e</sup>	58,7	50,3	46,0 <sup>g</sup>	47,1 <sup>i</sup>	34,0

 $<sup>^</sup>ap = 0,021, \,^bp = 0,005, \,^cp = 0,0085, \,^dp < 0,001, \,^ep < 0,001, \,^fp = 0,004, \,^gp = 0,021, \,^hp < 0,001, \,^ip = 0,012, \,^dp = 0,0001, \,^dp = 0,0001$ 

<sup>\*</sup> Daten für Patienten mit Glucocorticoiden als Begleitmedikation

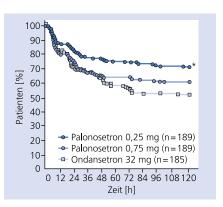


Abb. 3. Zeit bis zur ersten emetischen Episode bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie: Palonosetron vs. Ondansetron (ITT-Kohorte, n = 563) [mod. nach 21]

\* p<0,001 für Palonosetron 0,25 mg vs. Ondansetron 32 mg

Palonosetron (0,25 mg) erwies sich im Vergleich zu Ondansetron in der kompletten Ansprechrate in allen Phasen als signifikant überlegen (**Tab. 2**). Auch in Bezug auf die Parameter "keine Emesis" sowie "Zeit bis zur ersten emetischen Periode" zeigte sich eine signifikante Überlegenheit zu Gunsten von Palonosetron (0,25 mg) (**Abb. 3**). Der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (akut, verzögert, gesamt) war mit 0,75 mg Palonosetron ähnlich wie mit 32 mg Ondansetron [15].

Die komplette Ansprechrate in der akuten Phase war unter 0,25 und 0,75 mg Palonosetron vergleichbar mit 100 mg Dolasetron, während in der verzögerten Phase und über den gesamten Beobachtungszeitraum sowohl 0,25 als auch 0,75 mg Palonosetron signifikant wirksamer als 100 mg Dolasetron waren. Mit 0,25 mg Palonosetron kam es in der Akutphase, der verzögerten Phase und über den gesamten Beobachtungszeitraum zu signifikant weniger emetischen Episoden als mit 100 mg Dolasetron (Tab. 2). Die Zeit bis zur ersten emetischen Episode war mit beiden Palonosetron-Dosierungen signifikant länger als mit Dolasetron [16].

Anhand von gepoolten Daten der beiden Phase-III-Studien mit moderat emetogener Chemotherapie untersuchten Grunberg et al. [17] die Frage, ob die Effektivität von Palonosetron zur Vorbeugung der verzögerten Übelkeit und Erbrechen auf einem "Carry-over effect"

beruht, das heißt, ob eine effektivere Kontrolle des verzögerten Erbrechens durch Palonosetron auf eine effektivere Kontrolle der Akutphase zurückzuführen ist. Unter Palonosetron waren mehr Patienten ohne Übelkeit und Erbrechen in der akuten Phase auch ohne Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase: 80% (Palonosetron) versus 69% (Ondansetron/Dolasetron, p=0,005). Das Patientenkollektiv, welches in der akuten Phase nicht vor Übelkeit und Erbrechen geschützt werden konnte, wurde mit Palonosetron etwa doppelt so häufig (23 % der Patienten) wie mit Ondansetron oder Dolasetron (12 % der Patienten) vor verzögerter Übelkeit und Erbrechen bewahrt (p=0,027), das heißt, ein "Carry-over effect" kann nicht vorliegen.

#### Weitere klinische Studien

#### Palonosetron über mehrere Zyklen

Viele Patienten, die im Rahmen der drei Phase-III-Studien behandelt wurden, erhielten bis zu neun Chemotherapiezyklen. Mit Hilfe gepoolter Daten aus diesen drei Studien wurde die Wirksamkeit von Palonosetron in der höheren Dosierung von 0,75 mg bei wiederholter Verabreichung in nachfolgenden Zyklen untersucht, wobei eine Auswertung wegen der immer weiter abnehmenden Patientenzahl nur über vier Zyklen erfolgen konnte (**Tab. 3**). Die Daten zum kompletten Ansprechen waren für die verschiedenen Phasen im Laufe der

Zeit ähnlich, das heißt, bei einer Einmalgabe von 0,75 mg Palonosetron zur Prävention der akuten und verzögerten Übelkeit und Erbrechen bleibt auch bei wiederholter Gabe über mehrere Zyklen die therapeutische antiemetische Wirkung erhalten [18].

#### Palonosetron in Kombination mit Aprepitant und Dexamethason

Eine Dreifachkombination aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten + Aprepitant + Dexamethason an Tag 1 sowie Aprepitant + Dexamethason an den Tagen 2 und 3 (Aprepitant) oder den Tagen 2 bis 4 (Dexamethason) der Chemotherapie stellt die in Leitlinien empfohlene Therapie bei hoch (z. T. auch bei moderat) emetogener Chemotherapie dar.

Bei der ECCO (European Cancer Conference) 2005 wurden Ergebnisse einer offenen Phase-II-Studie publiziert, in der erstmals eine antiemetische Dreifachprophylaxe mit Palonosetron (0,25 mg Tag 1), Aprepitant (125 mg Tag 1, 80 mg Tag 2+3) und Dexamethason (12 mg Tag 1, 8 mg Tag 2+3) bei Tumorpatienten unter hoch und moderat emetogener Chemotherapie untersucht wurde [19]. Die Daten von 58 Patienten weisen mit 78 bis 88 % ein hohes komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Ausweichmedikation) und mit etwa 92 % eine hohe Rate von Patienten ohne emetische Episode auf (Tab. 4). Die Kontrolle über die Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (akut

Tab. 3. Ansprechraten [%] bei Gabe von 0,75 mg Palonosetron bei Patienten mit multiplen Chemotherapiezyklen [18]

	Zyklus 1 (n=875)	Zyklus 2 (n=428)	Zyklus 3 (n=209)	Zyklus 4 (n=77)
Akut (0-24 h)	61,7	64,7	55,0	61,0
Verzögert (24–120 h)	59,0	61,7	58,9	71,4
Gesamt (0–120 h)	50,4	54,0	45,5	55,8

Tab. 4. Ansprechraten [%] bei Gabe von Palonosetron in Kombination mit Aprepitant und Dexamethason (n = 58) [19]

	Patienten mit komplettem Ansprechen	Patienten ohne emetische Episode	Patienten ohne Übelkeit
Akut (0-24 h)	88	93	71
Verzögert (24–120 h)	78	97	53
Gesamt (0–120 h)	78	97	52

+ verzögert) war – wie erwartet – durch diese Dreifachprophylaxe gegenüber einer Zweifachprophylaxe (Palonosetron + Dexamethason) nummerisch insgesamt verbessert, Vergleichsdaten aus randomisierten Studien fehlen jedoch.

#### Palonosetron bei älteren Patienten

Im Rahmen einer retrospektiven Subgruppenanalyse der beiden Phase-III-Studien mit moderat emetogener Chemotherapie wurde die Wirksamkeit von Palonosetron bei älteren Patienten (≥65 Jahre; n=79) untersucht und mit einer gepoolten Kohorte von Patienten verglichen, die Ondansetron oder Dolasetron erhalten hatten (n=86). Das komplette Ansprechen war unter Palonosetron um etwa 10% (akut) und etwa 19% (verzögert, gesamt) besser als in der Vergleichsgruppe (p jeweils <0,025) [20].

#### Sicherheit und Verträglichkeit

Bei den bisherigen Studien wurde Palonosetron von den Patienten mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie im Allgemeinen gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse unter Palonosetron waren in Art, Häufigkeit, Dauer und Intensität denen unter den Vergleichssubstanzen ähnlich (Tab. 5). Die häufigsten als Palonosetron-assoziiert eingeschätzten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen (etwa 9%) und Obstipation (etwa 5%). Für den klinischen Alltag mit Palonosetron wird daher empfohlen, Patienten mit bekannter Obstipation oder Verdacht auf einen subakuten Ileus zu überwachen. Alle anderen unerwünschten Ereignisse traten mit einer Häufigkeit von ≤1 % bei den mit Palonosetron behandelten Patienten auf. Die meisten dieser Ereignisse wurden als leicht und nicht behandlungsbedingt eingestuft. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren selten und traten bei den verglichenen Substanzen etwa gleich häufig auf, ohne dass von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation ausgegangen wurde. Es ergab sich auch kein Hinweis für eine höhere Inzidenz von unerwünschten Wirkungen oberhalb der von der

Tab. 5. Unerwünschte Ereignisse (bei ≥2 % der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe). Gepoolte Daten aus den Phase-II- und -III-Studien [21]

Unerwünschtes Ereignis [n (%)]	Palonosetron 0,25 mg (n=633)	Ondansetron 32 mg (n=410)	Dolasetron 100 mg (n = 194)
Kopfschmerzen	60 (9)	34 (8)	32 (16)
Obstipation	29 (5)	8 (2)	12 (6)
Diarrhö	8 (1)	7 (2)	4 (2)
Schwindel	3 (< 1)	9 (2)	4 (2)
Fatigue	1 (<1)	4 (1)	4 (2)
Abdominalschmerzen	1 (<1)	2 (<1)	3 (2)
Schlafstörungen	1 (<1)	3 (1)	3 (2)

FDA und EMEA zugelassenen Palonosetron-Dosis von 0,25 mg. Signifikante Veränderungen von Laborwerten oder EKG-Aufzeichnungen wurden nicht festgestellt.

Auch bei Patienten aus den Phase-III-Studien, die darüber hinaus in einer nicht vergleichenden Studie Palonosetron über mehrere Zyklen bei moderat oder hoch emetogener Chemotherapie erhielten, ergab sich keine Änderung in Art, Inzidenz, Dauer und Intensität der beobachteten unerwünschten Ereignisse [18].

Eine Subgruppenanalyse von gepoolten Daten für ältere Patienten (n=165; Alter ≥65 Jahre) der beiden Phase-III-Studien bei moderat emetogener Chemotherapie zeigte, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von 0,25 mg Palonosetron bei diesen älteren, oft auch komorbiden Patienten unverändert war gegenüber den übrigen Palonosetron-Studienpatienten (<65 Jahre) [20].

Die Daten einer Pilotstudie (58 Patienten) mit einer antiemetischen Dreifachkombination (Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason) zeigten eine sichere und verträgliche Anwendung dieser Dreifachmedikation mit den bereits aus anderen Studien bekannten und in entsprechender Häufigkeit auftretenden unerwünschten Ereignissen [19].

In einer Pilotstudie mit 16 gesunden Probanden (12 mit Palonosetron, 4 mit Plazebo) wurden Sicherheit und Pharmakokinetik einer Palonosetron-Gabe (0,25 mg) an drei aufeinander folgenden Tagen evaluiert. Die Autoren schlossen aus ihren Daten, dass eine mehrtägige Palonosetron-Applikation sicher ist und gut vertragen wird. Wegen der langen Plasmahalbwertszeit kam es zu einer

2,1fachen Wirkstoffakkumulation im Plasma. Diese Konzentration lag aber unter der maximalen Wirkstoffkonzentration bei einer einmaligen Gabe von 0,75 mg Palonosetron in den Phase-III-Studien, die sich als ebenso sicher und verträglich wie die 0,25-mg-Dosierung erwiesen hat [22].

Seit der Zulassung in den USA im Jahr 2003 wurde Palonosetron im klinischen Alltag und in der Praxis mehr als 1 Million Mal angewendet. Die Daten einer aktuellen Post-Marketing-Überwachungsstudie (September 2003 bis Januar 2005) belegen, dass bisher nur wenig mehr als 80 spontane Nebenwirkungen gemeldet wurden (12 davon als schwerwiegend), wobei Kopfschmerz wieder am häufigsten genannt wurde (n=13). Es wurden keine QT-Intervallverlängerungen beobachtet [23].

#### **Applikation**

Aktuell ist eine intravenöse Bolusinjektion von 0,25 mg Palonosetron zugelassen, die etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie gegeben werden soll. In vielen Kliniken ist es gebräuchlich, eine vorgefertigte i.v. Lösung aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten und Dexamethason als 15-minütige Infusion zu applizieren. Eine Pilotstudie mit 15 gesunden Probanden ergab, dass eine 15-minütige Infusion von Palonosetron eine Alternative zur Bolusgabe sein könnte [24]. Eine weitere Pilotstudie mit 33 Tumorpatienten unter moderat emetogener Chemotherapie bestätigte die sichere Applikation einer 15-minütigen Infusion von Palonosetron in Kombination mit Dexamethason [25]. Mangels Daten wird eine Anwendung von

Palonsetron bei Patienten unter 18 Jahren derzeit nicht empfohlen.

#### **Fazit**

Palonosetron ist ein neuer Serotonin-Rezeptorantagonist, der sich in der Rezeptorbindungsaffinität und der langen Plasmahalbwertszeit deutlich von den bisher verfügbaren Serotonin-Rezeptorantagonisten unterscheidet. Zur Prävention der akuten Nausea und Emesis erwies sich Palonosetron als mindestens ebenso wirksam wie die Vergleichssubstanzen Ondansetron und Dolasetron. Die bisherige Datenlage zur Prävention des Erbrechens in der verzögerten Phase als auch über den gesamten Zeitraum des emetischen Risikos belegt eine signifikant höhere Wirksamkeit von Palonosetron im Vergleich zu Ondansetron und Dolasetron bei moderat emetogener Chemotherapie. Diese Überlegenheit ergibt sich auch bei hoch emetogener Chemotherapie, wenn man die Daten der Patienten heranzieht, die Dexamethason als Begleitmedikation erhielten. Durch die einmalige Gabe eines Serotonin-Rezeptorantagonisten in den bisherigen Phase-III-Studien sowie keine routinemäßige Verwendung von Glucocorticoiden (v. a. bei moderat emetogener Chemotherapie) wurde eine bessere Vergleichbarkeit der Ansprechraten der eingesetzten Serotonin-Rezeptorantagonisten (Palonosetron, Ondansetron, Dolasetron) erzielt. Allerdings entsprachen dieses Vorgehen und das entsprechende Studiendesign nicht den entsprechenden gemeinsamen Leitlinien der großen Fachgesellschaften [26–32]. Deshalb sind weitere Phase-III-Vergleichsstudien unter Einbeziehung von Dexamethason bei moderat emetogener Chemotherapie oder Aprepitant + Dexamethason bei hoch emetogener Chemotherapie notwendig, um die relative Wirksamkeit und den klinischen Nutzen von Palonosetron gegenüber den bisher verfügbaren Serotonin-Rezeptorantagonisten weiter zu definieren.

Dennoch könnte die Einmalgabe von Palonosetron zur Prophylaxe des akuten und verzögerten Chemotherapieinduzierten Erbrechens vorteilhaft sein,

vor allem im Hinblick auf die Patientencompliance und unter Wirtschaftlichkeitsaspekten. Besondere Vorteile für Palonosetron gegenüber anderen Serotonin-Rezeptorantagonisten könnten sich nach entsprechenden Studien beispielsweise für solche Settings ergeben, in denen akute und verzögerte Emesis wiederholt über einen längeren Zeitraum induziert wird, also beispielsweise ein- oder mehrtägige Chemotherapien in kurzen Abständen beziehungsweise über mehrere Zyklen. Auch Untersuchungen zur Wirksamkeit von Palonosetron auf dem Gebiet der Radiotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechens sowie der Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation sind interessante Fragestellungen, die in entsprechenden Studien untersucht werden müssten.

# Palonosetron. A new serotonin receptor antagonist for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Palonosetron is the first serotonin receptor antagonist that has been approved for prophylaxis of acute and delayed nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy as well as for prophylaxis af acute nausea and emesis following highly emetogenic chemotherapy. Efficacy and tolerability of palonosetron have been proven in several phase III studies which are reviewed in this article.

#### Literatur

- Grunberg SM, Dugan M, Gralla RJ. Management of nausea and vomiting. In: Pazdur R,
  Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (ed.).
  Cancer management: A multidisciplinary
  approach. 5th edition. Melville, NY: Publisher Research & Representation Inc., 2005:
  875–86.
- Kraut L, Fauser AA. Übelkeit und Erbrechen, Prophylaxe und Therapie. In: Link H, Bokemeyer C, Feyer P (Hrsg.). Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen. Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999;17:2971–94.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT<sub>3</sub>receptor antagonists in the treatment of acute
  chemotherapy-induced nausea and vomiting.
  Cancer Invest 2000;18:163–73.
- Jordan K, Hinke A, Grothey A, Schmoll HJ. A meta-analysis comparing the efficacy of five 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists (5-HT<sub>3</sub>-RAs) for acute chemotherapy induced emesis. ASCO Annual Meeting Proceedings 2004 (Post-

- Meeting Edition). J Clin Oncol 2004;22(Suppl 14S):8048.
- 6. Kris MG. Why do we need another antiemetic? Just ask. J Clin Oncol 2003;21:4077–80.
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after modern antiemetics. Cancer 2004;100:2261–8.
- Fauser AA, Kraut L. Emesis neue Therapiestrategien. Im Focus Onkologie 2004;5: 59–62.
- 9. Siddiqui MA, Scott LJ. Palonosetron. Drugs 2004;64:1125–32.
- 10. Fachinformation Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung, Stand März 2005.
- Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT Jr. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. Curr Med Res Opin 2005;21:595–601.
- 12. Rubenstein E, Macciocchi A. The efficacy of a single fixed 0.25 mg IV dose of palonosetron (PALO) in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is not affected by body weight. Support Care Cancer 2004;12:370 [Abstract].
- 13. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, Cornett PA, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. Ann Oncol 2004;15:330–7.
- 14. Aapro MS, Bertoli LF, Lordick F, Bogdanova NV, et al. Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. 15th International Symposium of Supportive Care in Cancer, Berlin, Germany, June 18–21, 2003, abstract A-17.
- 15. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 2003;14:1570–7.
- 16. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, et al; 99-04 Palonosetron Study Group. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer 2003;98:2473–82.
- 17. Grunberg SM, Vanden Burgt JA, Berry S, Rubenstein EB, et al. Carryover effect analysis of pooled data from 2 phase III studies of palonosetron (PALO). ASCO Annual Meeting Proceedings 2004 (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2004;22(Suppl 14S):8051.
- 18. Cartmell AD, Ferguson S, Yanagihara R, Moiseyenko V, et al. Protection against chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is maintained over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy by palonosetron (PALO), a potent 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist (RA). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:756 (Abstract 3041).

- Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, Ferguson S, et al. Palonosetron plus aprepitant and dexamethasone is a highly effective combination to prevent chemotherapy-induced nausea & vomiting after emetogenic chemotherapy. Eur J Cancer Supplements 2005;3(2):371.
- Aapro MS, Macciocchi A, Gridelli C. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. J Support Oncol 2005;3:369–74.
- Rubenstein EB. Palonosetron: A unique 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Clin Adv Hematol Oncol 2004;2:284–8.
- 22. Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT Jr, Shah AK. Evaluation of safety and pharmacokinetics of consecutive multiple-day dosing of palonosetron in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2005;45:589–96.
- Bissoli F, McGuiggan M, Bertazzoli M. Postmarketing experience of palonosetron confirms a favorable benefit/risk profile. Support Care Cancer 2005;14:413(abstract 04-017).
- 24. Appseloff G, Gallagher S, Shah A. Pharmacokinetics (PK) and safety evaluation of

- palonosetron (PALO) administered as a 15-minute infusion versus a 30-second infusion in healthy subjects. Support Care Cancer 2005;13:413(abstract 04-016).
- 25. Hajdenberg J, Grote T, Yee L, Arevalo-Araujo R, et al. Palonosetron + dexamethasone is safe and effective when co-administered as an infusion in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC): results of an open-label, pilot study. Support Care Cancer 2005;13:413(abstract 04-027).
- 26. Multinational Association for Supportive Care in Cancer: Perugia International Cancer Conference VIII – Consensus Conference on Antiemetic Therapy. Perugia, March 29-31, 2004. Latest update: September 1, 2005 [Antiemetic guidelines online available at: http://www.mascc.org].
- 27. Gralla RJ, Roila F, Tonato M; Multinational Society of Supportive Care in Cancer, American Society of Clinical Oncology, Cancer Care Ontario, Clinical Oncological Society of Australia, European Oncology Nursing Society, European Society of Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, Oncology Nursing Society, South African

- Society of Medical Oncology. The 2004 Perugia Antiemetic Consensus Guideline process: methods, procedures, and participants. Support Care Cancer 2005;13:77–9.
- 28. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity an update. Support Care Cancer 2005;13:80–4.
- 29. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. Support Care Cancer 2005;13:85–96.
- Herrstedt J, Koeller JM, Roila F, Hesketh PJ, et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2005;13: 97–103.
- 31. Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, Tonato M, et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2005;13: 104–8.
- Tonato M, Clark-Snow RA, Osoba D, Del Favero A, et al. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. Support Care Cancer 2005;13:109–11.

## AmT – Büche<u>rforum</u>

#### **Neue Arzneimittel**

Band 15. Fakten und Bewertungen von 2000 bis 2003 zugelassenen Arzneimitteln. Von Uwe Fricke und Wolfgang Klaus. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 824 Seiten, 110 Abbildungen, 87 Tabellen. Kartoniert. 76,– Euro. Vorzugspreis bei Bezug zur Fortsetzung 59,– Euro.

Im Band 15 "Neue Arzneimittel" werden 48 neue, bisher nicht allgemein bekannte Arzneistoffe, die in den Jahren 2000 bis 2003 in den Markt eingeführt wurden, mit den jeweils zugänglichen aktuellen Daten und der aktuellen Arzneimarktsituation ausführlich beschrieben. Die Informationen dieses Bandes beruhen wie auch die der vorangegangenen Bände auf den Informationen, die für die beschriebenen Arzneimittel zum Zeitpunkt der Markteinführung vorhanden waren. Häufig sind die Autoren auf Angaben der Hersteller angewiesen, da weitere publizierte Daten zu einem frühen Zeitpunkt nach Markteinführung in der Regel nicht vorhanden sind. Die Einteilung erfolgt wie in den vorangegangenen Bänden nach den bekannten Kategorien A bis D, wobei A ein innovatives Präparat, meist das erste der entsprechenden Wirkstoffgruppe, charakterisieren soll. Später in den Markt eintretende Präparate mit ähnlicher Wirkung werden grundsätzlich in Gruppe C eingeordnet. Der Band enthält die Stoffgruppen Blut und blutbildende Organe (Drotrecogin alfa, Protein C), kardiovaskuläres System (Bosentan), Dermatika (Pimecrolimus), Urogenitalsystem (Atosiban, Tadalafil, Vardenafil, Dutasterid), Antiinfektiva (antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidasehemmer, Palivizumab, Impfstoffe), antineoplastische und immunmodulierende Mittel (Temo-

(antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidasehemmer, Palivizumab, Impfstoffe), antineoplastische und immunmodulierende Mittel (Temozolomid, Capecitabin, Tegafur, Oxaliplatin, Methylaminolevulinat, Temoporfin, Arsentrioxid, Glatirameracetat, Sirolimus), Muskel- und Skelettsystem (Botulinumtoxin Typ B, Risedronsäure, Zoledronsäure), Nervensystem (weitere Triptane, Escitalopram, Galantamin, Bupropion), Respirationstrakt (Tiotropiumbromid, Levodropropizin, Stickstoffmonoxid) und andere therapeutische Prinzipien wie Deferipron, Sevelamer, Rasburicase, Thyrotropin alfa und Methacholin. Der Band enthält einen kumulativen Index der Jahrgänge 1986/87

bis Band 14 und ein Stichwortverzeichnis für den aktuellen Band.

Den Markteinführungen der Jahre 2000 bis 2003 liegen insgesamt 109 neue Arzneistoffe zugrunde, darunter 68 Wirkstoffe, die im zentralen europäischen Verfahren zugelassen wurden. Im vorliegenden Band werden 48 Wirkstoffe ausführlich besprochen.

Von diesen Wirkstoffen sind 21 entweder aufgrund ihrer chemischen Struktur oder aufgrund ihres Wirkungsprinzips als neuartig bezeichnet worden. Zehn Substanzen wurden der Kategorie B und 17 der Kategorie C zugeordnet.

Der Band fasst die Informationen zu diesen 48 neueren Arzneimitteln in bewährter Struktur zusammen und ist damit eine Möglichkeit, sich umfassend und rasch über diese Substanzen zu informieren. Nachteilig ist – wie immer – die eingeschränkte Aussage aufgrund der Literatur, die zur Auswertung zur Verfügung stand. Diese Lücken müssen im Laufe der Zeit durch regelmäßig wiederholte Betrachtungen der Substanzen und der neu zur Verfügung stehenden Literatur geschlossen werden.

Prof. Dr. C. Gleiter, Tübingen

# Neue Studienergebnisse in der Kardiologie

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Im Rahmen des Kardio-Update 2006 (10. bis 11. Februar 2006 in Wiesbaden) wurden die wichtigsten Ergebnisse internationaler Publikationen des vergangenen Jahres in Kernbereichen der Kardiologie vorgestellt und im Hinblick auf die davon abzuleitenden Konsequenzen für den klinischen Alltag kommentiert.

Arzneimitteltherapie 2006;24:233-40.

#### Herzinsuffizienz SENIORS-Studie

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

Mehrere große Studien haben gezeigt, dass *Betablocker* die Sterblichkeit und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz günstig beeinflussen. Das mittlere Alter der Patienten in diesen Studien lag bei 63 Jahren und die mittlere Auswurffraktion bei etwa 25 %. Die Subgruppenanalysen dieser Studien ergaben, dass auch bei einem *Alter über 70 Jahre* ein positiver Effekt zu erwarten ist. Doch die Datenlage für diese Altersgruppe war bisher schwach. Diese Lücke konnte nun durch die SENIORS-Studie gefüllt werden [1].

In diese Studie wurden 2128 Patienten mit einem Alter über 70 Jahre eingeschlossen, die entweder wegen einer Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden oder eine Auswurffraktion <35% hatten. Sie wurden randomisiert, Plazebo-kontrolliert mit dem Betablocker Nebivolol (Nebilet®) behandelt. Der Beobachtungszeitraum betrug 21 Monate, war also länger als in allen anderen großen randomisierten Betablocker-Studien. Die Gesamtsterblichkeit war nicht signifikant reduziert. Doch der kombinierte primäre Endpunkt (Tod und stationäre Behandlung wegen einer kardiovaskulären Komplikation) war signifikant um relativ 14% reduziert. Insgesamt wurde der Betablocker gut vertragen. Nach den Ergebnissen dieser Studie gibt es kein wissenschaftliches

Argument mehr dafür, älteren Patienten mit einer Herzinsuffizienz einen Betablocker vorzuenthalten.

#### CIBIS-3-Studie

Im Rahmen der CIBIS-3-Studie wurde der Frage nachgegangen, ob man die Therapie eines Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einem ACE-Hemmer oder einem Betablocker beginnen sollte [2]. 1010 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre und leichter bis mäßiger stabiler Herzinsuffizienz und einer Auswurffraktion <35 % wurden primär entweder mit

- dem Betablocker Bisoprolol (z. B. Concor®COR) oder
- dem ACE-Hemmer Enalapril (z.B. Xanef®)

zunächst über sechs Monate behandelt, gefolgt von der Kombination. Nach 24 Monaten war der primäre Endpunkt (Gesamtsterblichkeit und Krankenhausaufenthalt) für beide Gruppen gleich. Unter Bisoprolol war die Sterblichkeit in den ersten Monaten etwas geringer, dafür wurde jedoch häufiger eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufnahme beobachtet.

Doch die Fragestellung in der CIBIS-3-Studie ist eher etwas theoretisch. Vorrangiges Ziel in der Behandlung der Herzinsuffizienz sollte es sein, beide Substanzen *rasch hintereinander* einzusetzen und nicht erst sechs Monate bis zum Beginn der Kombination von

ACE-Hemmer und Betablocker zu warten. Bei Patienten mit grenzwertig niedrigem Blutdruck oder Ruhetachykardie dürfte jedoch ein rascher Beginn mit dem Betablocker durchaus erwägenswert sein.

#### **MERIT-HF-Studie**

Die Frage, welche Herzfrequenz bei der Betablocker-Therapie eines herzinsuffizienten Patienten angestrebt werden sollte, wurde im Rahmen einer Posthoc-Analyse der MERIT-HF-Studie untersucht [3]. Dabei fand sich kein Zusammenhang zwischen der Risikoreduktion durch den Betablocker und der Ausgangs-Herzfrequenz, der erzielten Herzfrequenz oder der Änderung in der Herzfrequenz. Daraus ergibt sich für die tägliche Praxis, dass man nicht eine bestimmte Ruhefrequenz mit dem Betablocker anstreben sollte. Wichtiger ist es, diejenige Zieldosis zu erreichen, welche in den großen Betablocker-Studien gegeben wurde (Carvedilol – z. B. Dilatrend<sup>®</sup> – 2 x 25 mg, Bisoprolol 10 mg, Metoprolol CR/XL – z. B. Beloc-Zoc® – 200 mg). Doch sollte die Reduktion der Herzfrequenz von der Ausgangs-Herzfrequenz mindestens 10% betragen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Chefarzt der Inneren Abteilung, DRK-Krankenhaus Westerwald, 57627 Hachenburg,

E-Mail: stiefelhagen.dr@web.de

#### Digitalis-Studie

Auch die so genannte Digitalis-Studie, die zunächst ein erhöhtes Risiko durch Digoxin (z.B. Lenoxin®) bei Frauen ergab, wurde erneut ausgewertet [4]. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, was die eigentliche Wirkung von Digoxin angeht. Das erhöhte Risiko von Digoxin bei Frauen erklärt sich dadurch, dass beim weiblichen Geschlecht schneller toxische Spiegel erreicht werden. Deshalb sollte Digoxin bei Frauen niedriger dosiert werden.

#### **EPHESUS-Studie**

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

Die EPHESUS-Studie konnte eindrucksvoll zeigen, dass der Aldosteron-Antagonist Eplerenon (Inspra®) die Sterblichkeit bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion < 40 % und Zeichen der Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt vermindert [5]. Eine neue Auswertung zeigt, dass ein Großteil dieses Nutzens für die Prognose der Patienten bereits nach 30 Tagen eintritt. So war die Gesamtsterblichkeit bereits nach 30 Tagen um relativ 31% vermindert, der plötzliche Herztod um relativ 37 % (Abb. 1). Über die Mechanismen für den raschen Effekt von Eplerenon auf die Sterblichkeit wird spekuliert. Dabei dürften mehrere Aspekte eine Rolle spielen, nämlich

- die Vermeidung von Hypokaliämien, die lebensgefährliche Rhythmusstörungen auslösen können,
- eine Wirkung auf die Kollagen-Bildung und den oxidativen myokardialen Stress und
- die Interaktion mit dem sympathischen Nervensystem.

Die praktische Schlussfolgerung aus dieser Studie ist, Eplerenon möglichst frühzeitig nach dem Infarkt bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion <40% und Zeichen der Herzinsuffizienz einzusetzen.

Unbeantwortet bleibt die Frage, wie man bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die unter der Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker weiter symptomatisch bleiben, weiter verfahren sollte, das heißt, ob bei diesen Patienten zusätzlich ein Angiotensin-II-Rezeptor-

antagonist oder ein Aldosteron-Antagonist eingesetzt werden sollte. Eine Tripletherapie mit ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonist und Aldosteron-Antagonist wird derzeit von den meisten Experten aufgrund unzureichender Erfahrung und potenziell gefährlicher Auswirkungen auf den Kaliumionen-Spiegel nicht empfohlen [6].

#### **CSE-Hemmer**

Der Effekt einer CSE-Hemmer-Therapie auf die Morbidität und Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion wird gegenwärtig in zwei großen klinischen Studien untersucht, deren Ergebnisse im Jahr 2008 erwartet werden.

Eine wichtige Rationale für diese Studien war die Beobachtung, dass niedrige Cholesterol-Serumspiegel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind. Umgekehrt war eine CSE-Hemmer-Therapie bei diesen Patienten mit einer verbesserten Prognose assoziiert. Darüber hinaus konnte in experimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass CSE-Hemmer am Herzen antihypertrophe Effekte entfalten, was gerade bei der diastolischen Herzinsuffizienz von Bedeutung sein könnte. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung besteht jedoch immer eine Indikation für einen CSE-Hemmer [Helmut Drexler, Hannover].

#### **Arterielle Hypertonie**

In einer aktuellen Auswertung der Daten der Framingham-Studie wurde die Entwicklung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über die Lebensdekaden untersucht [7]. Dabei zeigte sich, dass sich sowohl eine isolierte systolische als auch eine isolierte diastolische Hypertonie im Regelfall aus einer normalen Blutdrucksituation heraus entwickelt. Dagegen entsteht eine systolisch-diastolische Hypertonie am häufigsten auf dem Boden einer vorbestehenden diastolischen Hypertonie. Diese Ergebnisse widerlegen somit eine gängige Vorstellung, nämlich dass

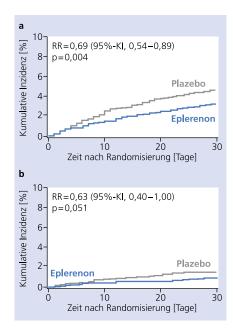


Abb. 1. Der Nutzen der Therapie mit Eplerenon bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion < 40 % und Zeichen der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt war bereits nach 30 Tagen zu erkennen – Ergebnisse einer Subanalyse der EPHESUS-Studie: Signifikante Reduktion der Gesamtsterb-

Signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit (a) und des plötzlichen Herztods (b) (RR=relatives Risiko, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall) [nach 5]

die isolierte systolische Hypertonie das Endstadium einer vorbestehenden diastolischen oder systolisch-diastolischen Hypertonie repräsentiert. Auch pathophysiologisch gibt es Unterschiede. So ist die diastolische Hypertonie hauptsächlich durch eine Strukturänderung der Widerstandsgefäße, also der präkapillären Arteriolen bedingt, während die systolische Blutdrucksteigerung im Wesentlichen auf eine verringerte Elastizität des zentralen Arteriensystems (Windkessel) zurückgeht.

#### **ASCOT-Studie**

In der ASCOT-Studie wurden 19 257 Patienten entweder mit

- dem Calciumkanalblocker Amlodipin (z.B. Norvasc®), erweitert in der Mehrzahl der Fälle um einen ACE-Hemmer (Perindopril, Coversum®), oder
- dem Betablocker Atenolol (z. B. Tenormin<sup>®</sup>), erweitert in der Mehrzahl der Fälle um ein Thiazid-Di-

uretikum (Bendroflumethiazid, z.B. Sotaziden®N),

im Mittel über 5,5 Jahre behandelt [8, 9].

Sowohl in kardiovaskulären als auch in metabolischen Endpunkten erwies sich die Amlodipin-basierte Hypertonie-Behandlung der Atenolol-basierten als überlegen, wobei auch die *Blutdrucksenkung* mit Amlodipin/Perindopril etwas effektiver war als mit der Betablocker-Diuretika-Kombination. Doch die dokumentierten Blutdruckunterschiede können die Größenordnung des dokumentierten Nutzens nicht erklären, so dass zusätzlich Blutdruck-unabhängige, *Substanz-spezifische Effekte* angenommen werden müssen.

#### Metaanalyse Betablocker

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

In einer aktuellen Metaanalyse wurden sieben Studien untersucht, in denen Betablocker bei der Indikation arterielle Hypertonie gegen Plazebo oder "keine Behandlung" verglichen wurden (n=27433), und 13 randomisierte Vergleichsstudien von Betablockern gegen alternative Behandlungsoptionen (n=105951) [10]. In den Plazebo-kontrollierten Studien waren Betablocker in der Reduktion von Schlaganfällen nur etwa halb so wirksam im Vergleich zu anderen Antihypertensiva. In den Studien mit aktiver Vergleichsbehandlung war das Schlaganfallrisiko unter Betablockern im Mittel um relativ 16 % höher als mit den alternativen Behandlungsoptionen. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Betablocker als Initialbehandlung bei der unkomplizierten Hypertonie nicht mehr präferenziell eingesetzt werden sollten. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz, da solche Patienten in diesen Studien ausgeschlossen waren.

#### **MOSES-Studie**

In der MOSES-Studie wurden 1405 Hypertoniker, die innerhalb der letzten 24 Monate ein zerebrovaskuläres Ereignis durchgemacht hatten, randomisiert entweder mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Eprosartan

(Emestar®, Teveten®) oder dem Calciumkanalblocker Nitrendipin (z.B. Bayotensin<sup>®</sup>) behandelt [11]. Bei ungenügender Blutdrucksenkung konnten zusätzlich Diuretika, Betablocker, Alphablocker und andere Substanzen gegeben werden. Nach einer Beobachtungsdauer von 2,5 Jahren war der primäre Endpunkt (Gesamtsterblichkeit plus die Gesamtzahl aller kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse) in der mit Eprosartan behandelten Patientengruppe um relativ 21 % niedriger. Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden in der mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelten Patientengruppe sogar um relativ 25% seltener dokumentiert. Als Erklärung wird, wie in der LIFE-Studie, eine spezifische zerebrale Schutzwirkung des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten diskutiert [Rainer Düsing, Bonn].

## Koronare Herzerkrankung inklusive akutes Koronarsyndrom

#### **COX-2-Hemmer und Koronarrisiko**

Eine Medikation mit COX-2-Hemmern ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verbunden [12]. Dies bestätigen die Ergebnisse zweier neuerer Studien. In einer großen Bevölkerungsstudie mit 113 927 älteren Personen ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt, bei denen zwischen 1999 und 2002 eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum begonnen wurde, war die Einnahme von Rofecoxib (Vioxx®, nicht mehr im Handel) mit einem um relativ 24 % erhöhten Risiko eines Myokardinfarkts verknüpft. Bei hohen Dosierungen war die Risikosteigerung mit relativ 73 % noch deutlicher. Dagegen konnte im Vergleich mit anderen, nichtsteroidalen Antirheumatika ein erhöhtes Risiko unter Celecoxib (Celebrex®) nicht nachgewiesen werden [13].

In einer anderen Studie wurden 1670 Patienten, die nach einer koronaren Bypass-Operation Parecoxib intravenös (Dynastat®) und anschließend Valdecoxib oral (Bextra®, nicht mehr im Handel) oder Plazebo erhielten, mitein-

ander verglichen [14]. Auch hier traten kardiovaskuläre Komplikationen in der mit COX-2-Hemmern behandelten Patientengruppe signifikant häufiger auf. Nach den vorliegenden Studienergebnissen wird das kardiovaskuläre Risiko von COX-2-Hemmern wesentlich von der COX-2-Spezifität, der Dosis, der Dauer der Therapie und dem kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten bestimmt.

#### **CLARITY-TIMI 28-Studie**

Nachdem für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt bereits vor einigen Jahren im Rahmen der CURE-Studie ein Nutzen für die zusätzliche Gabe von Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) zu Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) nachgewiesen werden konnte, gelang dies nun auch für Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt. Im Rahmen der CLARITY-TI-MI 28-Studie wurde die frühe Gabe von Clopidogrel (300 mg Loading-Dose und anschließend 75 mg täglich) zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit Fibrinolyse bei ST-Hebungsinfarkt mit Plazebo verglichen [15]. Dabei ergab sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts (Tod, Reinfarkt und verschlossenes Infarktgefäß bei Koronarangiographie innerhalb von 48 bis 192 Stunden nach Fibrinolyse), nämlich von 21,7 % auf 15,0 %. Die Gesamtsterblichkeit nach 30 Tagen war in beiden Gruppen jedoch mit 4,4 % und 4,5 % gleich. Der Nutzen war nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

#### **COMMIT-Studie**

In der COMMIT-Studie wurde der klinische Nutzen einer frühen Gabe von 75 mg Clopidogrel bei über 45 000 Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik mit und ohne frühe Reperfusionstherapie untersucht [16]. Auch in dieser Studie wurde der primäre Endpunkt (Tod, Reinfarkt und Schlaganfall) durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel signifikant reduziert (Abb. 2), und zwar ohne bedeutsamen Anstieg der Blutungskomplikationen.

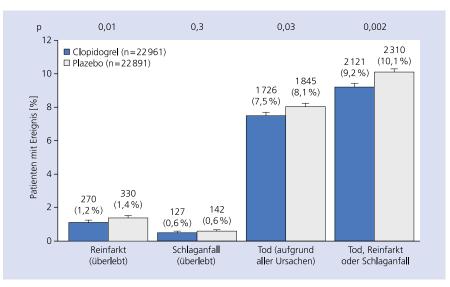


Abb. 2. Absoluter Effekt der frühzeitigen zusätzlichen Clopidogrel-Gabe bei Patienten mit Myokardinfarkt auf die beiden primären Endpunkte Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall sowie Tod aufgrund aller Ursachen (bis zur ersten Entlassung nach der Randomisierung bzw. Tag 28, sofern Entlassung früher erfolgte) – COMMIT-Studie [nach 16].

#### Metaanalyse zu Abciximab

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

In einer großen Metaanalyse wurden Nutzen und Risiko der Begleittherapie mit Abciximab (Reopro®) zur Reperfusionstherapie mit Fibrinolyse oder primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) untersucht [17]. Während sich für Abciximab in Verbindung mit einer Fibrinolyse lediglich eine leichte Verminderung der Reinfarktrate (2,3 % vs. 3,6%) ergab, konnte durch den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei primärer PCI sowohl eine Reduktion der Reinfarktrate (1,0 % vs.1,9 %) als auch eine Senkung der Sterblichkeit (4,4% vs. 6,2%) erreicht werden. Somit scheint das Konzept der sehr frühen eventuell prähospitalen Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten vor einer geplanten primären PCI im Rahmen eines ST-Hebungsinfarkts empfehlenswert.

#### Metaanalyse zu unfraktioniertem Heparin

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass *intravenös verabreichtes* unfraktioniertes Heparin zu einer Verbesserung der späten Offenheitsrate des Infarktgefäßes nach Therapie mit Fibrin-spezifischen Fibrinolytika führt. Lediglich für Streptokinase (Streptase®, Varidase®) erscheint eine subkutane Heparin-Gabe zur Prophylaxe von intraventrikulä-

ren Thromben und venösen Thrombosen ausreichend. In einer Metaanalyse mit 1239 Patienten aus Plazebo-kontrollierten Studien ergab sich jetzt für intravenös appliziertes unfraktioniertes Heparin als Begleittherapie zur Fibrinolyse und Acetylsalicylsäure keine signifikante Reduktion der Sterblichkeit (4,8 % vs. 4,6 %), der Reinfarktrate (3,5% vs. 3,3%), aber auch kein Anstieg der schweren Blutungskomplikationen (4,2 % vs. 3,4 %) [18]. Doch diese Ergebnisse sprechen nicht zwingend gegen die Gabe eines Heparin-Präparats als Begleittherapie zur Fibrinolyse, zumal sich in anderen Studien ein günstiger Effekt der niedermolekularen Heparine Reviparin-Natrium (Clivarin®) und Enoxaparin-Natrium (Clexane<sup>®</sup>) ergab [19, 20].

#### Frühe PCI nach Fibrinolyse

Die optimale Versorgung eines Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach einer Fibrinolyse ist weiterhin unklar. In einer kleineren randomisierten Untersuchung mit 164 Patienten konnte ein gewisser Nutzen einer frühzeitigen PCI nach Fibrinolyse gezeigt werden [21]. Aber der optimale Zeitpunkt der Intervention und die Patientenauswahl ist bisher noch ungeklärt. Doch für lysierte Patienten mit kompletter ST-Streckenrückbildung erscheint eine elektive Koronarangiogra-

phie innerhalb der ersten Tage nach Lyse ausreichend.

In der REACT-Studie wurde der Nutzen der frühzeitigen PCI im Vergleich zu einer erneuten Fibrinolyse oder konservativem Vorgehen bei Patienten untersucht, bei denen sich 90 Minuten nach Beginn der Fibrinolyse die ST-Streckenhebung nur um weniger als 50 % zurückgebildet hatte [22]. 427 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Der primäre kombinierte Endpunkt von Tod, Reinfarkt, schwerer Herzinsuffizienz und Schlaganfall wurde durch die frühzeitige PCI signifikant reduziert (Abb. 3). Nach diesen Ergebnissen sollte die Entscheidung zur Rescue-PCI bereits 60 bis 90 Minuten nach Beginn der Fibrinolyse getroffen werden, wobei neben persistierenden Beschwerden die fehlende ST-Resolution das entscheidende Kriterium der Wahl zur Identifikation von Patienten mit erfolgloser Fibrinolyse darstellt.

Gegenstand der ICTUS-Studie war das optimale Vorgehen bei Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTE-MI) [23]. Eingeschlossen in diese Studie wurden 1200 Patienten mit nicht länger als 24 Stunden anhaltenden Angina-pectoris-Beschwerden, erhöhtem Troponin und ischämischen EKG-Veränderungen. Sie wurden randomisiert entweder früh-invasiv, das heißt innerhalb von 24 bis 48 Stunden, oder primär konservativ behandelt. Der kombinierte Endpunkt (Tod, nichttödlicher Infarkt oder erneute Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris innerhalb eines Jahres) trat bei 22,7 % der Patienten in der invasiven und bei 21,2% in der primär konservativ behandelten Gruppe auf. Auch für die Sterblichkeit (2,5 % in beiden Gruppen) fand sich kein Unterschied, während nichttödliche Infarkte in der früh-invasiven Gruppe sogar häufiger auftraten (15,0% vs. 10,0%). Im weiteren Verlauf wurde jedoch die Hälfte der primär konservativ behandelten Gruppe später angiographiert. Doch der anderen Hälfte dieser Patienten blieb eine invasive Maßnahme letztendlich erspart. Insgesamt erscheint nach diesen Studienergebnissen ein primär konservatives Vorgehen bei stabilen Niedrig-

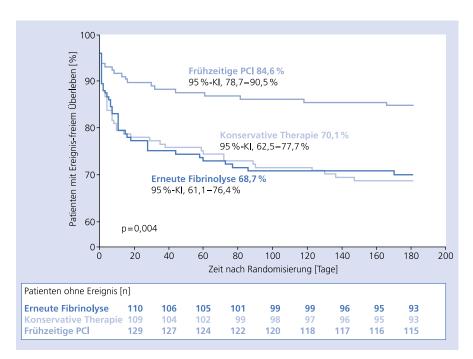


Abb. 3. Nutzen der frühzeitigen perkutanen Koronarintervention (PCI) im Vergleich zu einer erneuten Fibrinolyse oder konservativem Vorgehen bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach einer Fibrinolyse, gemessen am primären Endpunkt Tod, Reinfarkt, schwere Herzinsuffizienz und Schlaganfall (Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Rate innerhalb von 6 Monaten) – REACT-Studie [nach 22]

Risiko-Patienten unter konservativer Therapie trotz positivem Troponin gerechtfertigt.

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

Bei Patienten mit elektiver, aber auch notfallmäßiger Stentimplantation gehört heute die Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel zum Standard, um eine möglichst schnelle und zufriedenstellende Thrombozytenfunktionshemmung zu erzielen [24]. Die zusätzliche Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit elektiver koronarer Stentimplantation und niedrigem oder intermediärem Risiko bringt keinen zusätzlichen klinisch relevanten Vorteil. Auch Diabetiker, die per se als Hochrisikokollektiv gelten, profitieren außerhalb der Indikation "akutes Koronarsyndrom" nicht von der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten-Gabe zusätzlich zu Acetylsalicylsäure und Clopidogrel [25] [Franz-Josef Neumann, Bad Krozingen, Uwe Zeymer, Ludwigshafen, Michael Haude, Essen].

## Herzklappenfehler

Nach aktuellen Forschungsergebnissen ist die kalzifizierende Aortenklappen-

sklerose und -stenose nicht wie früher angenommen ein degenerativer passiver Prozess, sondern ein aktiver Prozess, der der Arteriosklerose in vielen Fällen ähnelt. Sowohl bei der Entstehung als auch der Progression der Aortenklappensklerose zur Stenose spielen wie bei der koronaren Herzerkrankung eine Reihe von Risikofaktoren eine wesentliche Rolle: Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Hypertonie, erhöhte Lipoprotein-A- und erhöhte LDL-Cholesterol-Werte. Die meisten Patienten mit einer asymptomatischen hämodynamisch signifikanten Aortenklappenstenose entwickeln innerhalb von fünf Jahren Symptome. Der plötzliche Herztod tritt nur bei etwa 1% der Patienten pro Jahr auf, so dass eine prophylaktische Operation nicht gerechtfertigt ist [26].

In experimentellen Studien wurde die Hypothese entwickelt, dass CSE-Hemmer möglicherweise eine günstige Wirkung bei der Entstehung und Progression der Aortenklappenstenose haben und eventuell sogar zu einer Regression führen könnten. In der SALTIRE-Studie, der ersten randomisierten Studie zu diesem Thema, wurde der Effekt einer lipidsenkenden Therapie bei leicht- bis

mittelgradiger kalzifizierender Aortenklappenstenose bei 77 Patienten untersucht [27]. Die intensive lipidsenkende Therapie mit 80 mg Atorvastatin hatte jedoch *keinen Einfluss* auf die Progression der kalzifizierenden Aortenklappenstenose.

Im Rahmen einer anderen Studie wurde bei 95 Patienten mit asymptomatischer schwerer Aortenklappeninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion der Effekt einer Vasodilatatoren-Therapie, nämlich Nifedipin oder Enalapril, auf die Progression des Krankheitsbilds untersucht [28]. Eine solche Langzeit-Vasodilatatoren-Therapie hatte jedoch keinerlei Einfluss auf die Rate der linksventrikulären Dilatation und verzögerte auch nicht das Auftreten von Symptomen oder von echokardiographischen Kriterien, die die Indikation für einen Aortenklappenersatz darstellen. Hypertensive Patienten wurden jedoch in dieser Studie nicht berücksichtigt. Sie sollten deshalb weiterhin mit Vasodilatatoren behandelt

In einer anderen Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die präoperative medikamentöse Therapie mit Nifedipin einen Einfluss auf das Ergebnis nach Aortenklappenersatz bei asymptomatischen Patienten mit chronischer schwerer Aortenklappeninsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion hat [29]. Aufgenommen in die Studie wurden 266 Patienten. Die operative Sterblichkeit war in beiden Gruppen gleich niedrig. Doch die linksventrikuläre Pumpfunktion normalisierte sich bei allen medikamentös vorbehandelten Patienten, blieb jedoch bei denjenigen Patienten, die nicht medikamentös behandelt wurden, beeinträchtigt. Auch nach einer 10-jährigen Beobachtungsphase waren die linksventrikuläre Auswurffraktion und die Überlebensrate bei den medikamentös behandelten Patienten signifikant höher. Es ist jedoch schwer nachvollziehbar, dass eine präoperativ durchgeführte Therapie, die nach der Operation nicht weiter fortgeführt wird, die linksventrikuläre Funktion und die Überlebensrate bis zu zehn Jahren günstig beeinflus-

Tab. 1. Zeit bis zum ersten dokumentierten Vorhofflimmernrezidiv nach Konversion zum Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern: Vergleich der Gabe von Amiodaron, Sotalol oder Plazebo (Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse) [nach 34]

	Amiodaron	Sotalol	Plazebo
Patienten [n]	258	244	132
Zeit bis zum Rezidiv [Tage], Median	487	74	6
Rezidivrate nach 1 Jahr [%]	48	68	87

p-Werte: Amiodaron vs. Sotalol = 0,002; Amiodaron vs. Plazebo = 0,001; Sotalol vs. Plazebo = 0,001

sen kann [Christa Gohlke-Bärwolf, Bad Krozingen].

## Tachykarde Herzrhythmusstörungen

#### Supraventrikuläre Tachykardie

Bei 100 Patienten mit akut aufgetretenem Vorhofflimmern, welches nicht länger als 48 Stunden bestand, wurde randomisiert Amiodaron (z.B. Cordarex®) intravenös niedrig dosiert (50 mg/ Stunde) oder hoch dosiert (100 mg/ Stunde) appliziert [30]. Beiden Infusionsschemata war eine Amiodaron-Loading-Dose von 300 mg/30 Minuten vorausgegangen. Innerhalb von 24 Stunden konnte bei der Hochdosis-Infusion eine Konversion in einen Sinusrhythmus bei 80%, mit dem Niedrigdosis-Konzept dagegen nur bei 60 % der Patienten beobachtet werden, ohne dass es unter der hohen Dosis zu vermehrten Nebenwirkungen gekommen wäre. Ein interessanter Nebenaspekt der Studie: Keiner der sechs Patienten mit initialem Vorhofflattern konvertierte unter der niedrigen Dosierung, aber alle unter der Hochdosis-Therapie.

Mit Ivabradin (Procoralan®) steht seit kurzem ein für die Indikation Angina pectoris zugelassener Wirkstoff zur Verfügung, dessen Einsatz bei der inadäquaten Sinustachykardie (hyperkinetisches Herzsyndrom) aufgrund seines Wirkungsprofils sinnvoll und vielversprechend erscheint.

Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns konkurrieren zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien:

• Die Frequenzkontrolle mit Kontrolle der Kammerfrequenz im Rahmen der Vorhofflimmernarrhythmie ohne Versuch der Kardioversion oder der Rezidivprophylaxe

 Die Rhythmuskontrolle als die Anwendung Sinusrhythmus-herstellender oder -erhaltender Maßnahmen bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern

Die Ergebnisse der AFFIRM- und RACE-Studie, in denen die Rhythmusmit der Frequenzkontrolle verglichen wurde, zeigen, dass ein Überlebensvorteil bei Sinusrhythmus-erhaltend behandelten Patienten nicht nachweisbar war [31, 32]. Somit sollten Patienten mit fehlender oder nur geringer Symptomatik und ohne hämodynamische Beeinträchtigung durch das Vorhofflimmern oder Patienten mit nur geringer Wahrscheinlichkeit eines Sinusrhythmuserhalts vorzugsweise einer reinen Frequenzkontrolle zugeführt werden. Eine Rhythmuskontrolle, das heißt die Kardioversion oder eine Sinusrhythmus erhaltende Therapie, sollte immer dann angestrebt werden, wenn eine deutliche, dem Patienten belastende Vorhofflimmern-korrelierte Symptomatik oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen zumindest mittelfristigen Sinusrhythmuserhalt vorliegen. Subgruppenanalysen dieser Studien zeigen, dass bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern als Ausdruck einer schweren kardialen Grunderkrankung weniger der Herzrhythmus als diese kardialen Grunderkrankungen die entscheidenden Determinanten für die Prognose sind. Bei einer Patientengruppe mit überwiegend paroxysmalem Vorhofflimmern ist dagegen der tatsächlich erhaltene Sinusrhythmus mit einer günstigeren Prognose und einer besseren Belastbarkeit verbunden [33].

In einer prospektiven doppelblinden Untersuchung wurden 665 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern entweder mit Amiodaron, Sotalol (z. B. Sotalex®) oder Plazebo behandelt [34]. Als primärer Endpunkt galt die Zeit bis zum ersten dokumentierten Vorhofflimmernrezidiv. Dabei erwies sich Amiodaron signifikant Sotalol und Plazebo überlegen (Tab. 1). Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Amiodaron und Sotalol.

Zur Effizienz und Sicherheit des "Pillin-the-pocket"-Konzepts, wurden 165 Patienten auf die orale Bolusgabe in Patientenhand mit Propafenon (z. B. Rytmonorm®) oder Flecainid (z.B. Tambocor®) geschult und 15 Monate nachverfolgt [35]. Die Behandlung mit der oralen Boluseinnahme war bei 534 Episoden (94%) innerhalb von sechs Stunden erfolgreich. Lediglich bei 12 Patienten wurden Nebenwirkungen beobachtet, bei einem Patienten erfolgte die Konversion in Vorhofflattern mit 1:1 Überleitung. Bevor dieses Konzept empfohlen wird, sollten jedoch solche Bolusgaben ein- bis zweimal im Krankenhaus erfolgreich durchgeführt worden sein. Außerdem sollte der Patient nach Möglichkeit keine strukturelle Herzerkrankung und keine Leitungsstörungen aufweisen. Auch ist die Kombination mit einem Betablocker immer empfehlenswert, um die Gefahr der schnellen Überleitung nach Konversion von Vorhofflimmern in Vorhofflattern zu verhindern [Thorsten Lewalter,

#### Ventrikuläre Tachykardie

Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien ist unverändert limitiert durch ihre häufig fehlende Effektivität und das Risiko der *Proarrhythmie*. Insgesamt kann man davon ausgehen, dass nur 30 bis 60% der ventrikulären Arrhythmien medikamentös supprimierbar sind, wobei Amiodaron am effektivsten sein dürfte. Bisher konnte auch für kein Antiarrhythmikum eine Verbesserung der Prognose quoad vitam zweifelsfrei belegt werden. In der CAST-Stu-

die konnte für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter Ventrikelfunktion sogar eine Übersterblichkeit unter Antiarrhythmika der Klasse Ic nachgewiesen werden [36]. Auch D-Sotalol führte in der SWORD-Studie ohne den betablockierenden Effekt des L-Sotalols bei Patienten mit einer linksventrikulären Pumpfunktion von < 40 % zu einer gesteigerten Sterblichkeit [37]. In der EMIAT-Studie zeigte allerdings Amiodaron bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion eine leichte, statistisch nicht signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit [38]. Deshalb kann dieser Substanz bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung zumindest eine weitgehende Sicherheit zugesprochen werden. Jedoch hat sich Amiodaron in den großen Studien zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztods in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) als unterlegen erwiesen. Neue Antiarrhythmika, die eine möglichst hohe Arrhythmiesuppression mit einer minimierten Proarrhythmie verbinden und auch ansonsten ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen, sind in der klinischen Entwicklung. Dazu gehören Dofetilid, Azimilid und Dronedaron. Ob diese Substanzen zu einem Paradigmenwechsel bei der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie ventrikulärer Herzrhythmusstörungen führen werden, bleibt offen, zumal auch unter diesen Substanzen vereinzelt proarrhythmische Effekte beschrieben wurden [Thomas Korte, München].

#### New study results in cardiology

The most important results from international publications during 2005 concerning key subjects of cardiology and the impact on clinical practice were presented at the Kardio-Update 2006 (February 10–11, Wiesbaden).

#### Literatur

- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, van Veldhuisen DJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215–25.
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for

- chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized vardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS III). Circulation 2005:112:2426–35.
- 3. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarson A, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta blocker? Experiences from the metoprolol controlled release/extended release randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2005;45:252–9.
- Adams KF Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46:497–504.
- 5. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;46:425–31.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 2005;7: 710–21.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, Larson MG, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension. The Framingham Heart Study. Circulation 2005;111:1121–7.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al., ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – blood pressure lowering arm (ASCOT BPLA): a multicenter randomized trial. Lancet 2005;366: 895–906.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, et al., ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005;366:907–13.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545–53.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, et al. for the MOSES study group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study. Stroke 2005;36: 1218–26.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286: 954–9
- 13. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk of myocardial infarction with cyclooxigenase-

- 2 inhibitors: a population study of elderly adults. Ann Intern Med 2005;142:481–7.
- 14. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, et el. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 2005;352: 1081–91.
- Sabatine M, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179–89.
- 16. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, et al; COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366: 1607–21.
- 17. De Luca G, Suryapranata H, Stonen GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;293:1759–65.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirintreated patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2005;12:3855–67.
- Yusuf S, Mehta SR, Xie C, et al; CREATE trial group investigators. Effects of reviparin, a low-molecular weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA 2005;293:427–35.
- Sabatine MS, Morrow DA, Montelascot G, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in STelevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. Circulation 2005;112:3846–54.
- Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction. J Am Coll Cariol 2005;46:417–24.
- Gershlick AH, Stephens Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2005;353:2758–68.
- de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005;353:1095–104.
- 24. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, et al. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. Circulation 2004;110:1916–9.
- Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. Circulation 2004;110:3627–35.
- Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcomes of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow up. Circulation 2005;111:3290–5.

- 27. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl.J Med 2005;352:2389–97.
- Evangelista A, Tornos P, Sambola A, et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. N Engl J Med 2005;353:1342-9.
- Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, et al. Long-term survival and functional results after aortic valve replacement in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005;45:1025–30.
- Tuseth V, Jaatan HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment. Heart 2005;91:964–5.
- 31. Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE, Veeger NJ, et al. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. Eur Heart J 2006;27:357–64.

- 32. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, et al. Functional status in rateversus rhythm-control strategies for atrial fibrillation. Results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy. J Am Coll Cardiol 2005;46:1891–9.
- 33. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al; AFFIRM investigators. Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. Circulation 2004;109:1059–513.
- 34. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005;352:1861–72.
- Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. N Engl J Med 2004;351:2384–91.
- 36. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo:

- the cardiac arrhythmia supression trial. N Engl J Med 1991;324:781–8.
- 37. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction: the SWORD investigators: survival with oral d-sotalol. Lancet 1996;348:7–12.
- 38. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT European myocardial infarct amiodarone trial investigators. Lancet 1997;349:667–74.

#### AmT – Bücherforum

# Anamnese und Klinische Untersuchung

Von Hermann S. Füeßl und Martin Middeke. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005. XV, 552 Seiten, 670 meist farbige Abbildungen. Kartoniert, mit CD-ROM. 44,95 Euro.

"Das Arzt-Patienten-Gespräch und die zugewandte körperliche Untersuchung werden unter dem Kostendruck in der Medizin immer weniger angewandt. Wir halten das für einen Irrweg und einen der Gründe für die Unzufriedenheit vieler Menschen mit der modernen Medizin, trotz ihrer unbestreitbaren Erfolge." Diese Aussagen der Autoren des nunmehr in dritter Auflage vorliegenden Lehrbuchs "Anamnese und klinischer Befund" sind nicht bloße Feststellungen, sondern ziehen sich als Leitgedanken durch viele Passagen der einzelnen Kapitel des neuen Buchs.

So wird neben dem Standardprogramm der ärztlichen Untersuchung (auch mit einer fast schon obligaten CD mit Auskultationsbefunden von Herz und Lunge) jede Menge interessante Zusatzinformation geboten – sei es in Form kurzer Erklärungen zu einer Erkrankung oder zum empathischen Umgang mit dem Patienten in seiner besonderen Situation, sei es in Tabellen, die praxisnah typische Eigenheiten von Patienten mit bestimmten Erkrankungen oder wegweisende Leitsymptome beschreiben. Hilfreich sicher nicht nur für den Berufsanfänger sind beispielsweise Kapitel wie "Spezielle Probleme", bei denen der Umgang mit schwierigen, aggressiven, traurigen oder hypochondrischen Patienten praxisnah und teilweise auch mit Gesprächsführungsvorschlägen dargestellt wird. Das Kapitel "Blickdiagnosen" enthält eine nun nochmals erweiterte Sammlung von typischen Blickbefunden, die zusammen mit kurzen prägnanten Erklärungen das Krankheitsbild charakterisieren.

Das Engagement der Autoren wird sehr schön ergänzt durch die aufwendige Gestaltung des Buchs. Dies betrifft zum einen das Layout, das durch Fettungen, eingeschobene, rot unterlegte Merk- und Hinweissätze, übersichtliche Tabellen und eine Marginalienspalte für Zusatzinformationen und Kurzübersichten die Fülle des medizinisch-klinischen Wissens transparent und leicht erfassbar werden lässt.

Eine reichhaltige Bebilderung, meist Fotografien ergänzt durch Grafiken, machen die Untersuchungen und typische Befunde nochmals deutlich.

Fazit: Ein inhaltlich wie auch graphisch gelungenes Lehrbuch. Das sehr gute Preis-Leistungs-Verhältnis (ermöglicht durch die Unterstützung eines Finanzdienstleisters für Mediziner) ist Studenten-freundlich, sollte aber auch für bereits praktisch tätige Kollegen ein zusätzlicher Anreiz sein, sich auch auf dem vermeintlich einfachen Gebiet der Anamnese und klinischen Untersuchungen etwas fortzubilden. Denn dem Anspruch der Autoren aus dem Vorwort wird der Inhalt sicher gerecht: "Durch geschulten Einsatz von Zuhören und Sprechen, das richtige Fragen und die sorgfältige Beobachtung von Befunden und Symptomen mit den fünf Sinnen fühlt sich der Patient nicht nur in seiner Individualität als Person gewürdigt. Vielmehr wird auch der Weg gebahnt zu sinnvollen und zielorientierten weiterführenden Maßnahmen. Auf diese Weise werden die ärztlichen Basistechniken zu einem höchst ökonomischen Faktor mit einem enorm günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis."

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

# Cefepim in der antimikrobiellen Therapie

### **Eine Bestandsaufnahme**

Franz-Josef Schmitz, Minden

Aufgrund des antibakteriellen Spektrums, der hohen Beta-Lactamase-Stabilität und des geringen Selektions- und Induktionspotenzials für resistente Erreger stellt Cefepim, ein Cephalosporin der Gruppe 4, eine sinnvolle Therapieoption innerhalb der Cephalosporin-Gruppe dar. In aktuellen Therapieempfehlungen wird Cefepim ebenso wie Piperacillin/Tazobactam und die Carbapenem-Antibiotika uneingeschränkt als wichtige Therapieoption für die empirische Initialtherapie schwerer Infektionen in der Klinik empfohlen.

Arzneimitteltherapie 2006;24:241-7.

Schwere Infektionen bei Patienten auf der Intensivstation und in der Hämatologie-Onkologie erfordern eine unverzügliche adäquate empirische Antibiotika-Therapie, die die zu erwartenden gramnegativen und grampositiven Erreger erfasst. Untersuchungen in den letzten zehn Jahren haben bestätigt, dass die initiale inadäquate Antibiotika-Therapie ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Letalität ist [18, 26, 27, 32]. Infektionen durch gramnegative Erreger, die im Laufe der Jahre gegen zahlreiche Antibiotika entwickelt Resistenzen haben. schränken mittlerweile die Auswahl der Substanzen, die eine adäquate Initialtherapie ermöglichen, deutlich ein. Dies spiegelt sich auch in den aktualisierten Therapieempfehlungen wider.

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

Cefepim, das aufgrund seiner chemischen Struktur und den daraus resultierenden antibakteriellen Eigenschaften international als Cephalosporin der 4. Generation (in Deutschland Gruppe 4 nach Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. [PEG]) eingeordnet wird, ist eine wichtige Therapieoption für die empirische Initialbehandlung schwerer nosokomialer und ambulanter Infektionen unterschiedlicher Lokalisation und gehört

zur kleinen Gruppe der Antibiotika, die in aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien als ein Mittel der Wahl für die empirische Initialtherapie schwerer Infektionen bei Erwachsenen und Kindern empfohlen wird [5, 19, 33, 36, 37, 56, 57, 62].

Strukturell unterscheidet sich Cefepim von den Cephalosporinen der Gruppe 3 in zwei Punkten:

- Alkoxyimino-Gruppe in Position C7, wodurch die Aktivität gegenüber Staphylokokken wesentlich verbessert wird.
- Cefepim kann als Zwitterion schneller als die Cephalosporine der Gruppe 3 die äußere Membran der Bakterien penetrieren und erreicht dadurch höhere Konzentrationen im periplasmatischen Raum gramnegativer Bakterien [8, 56].

Bedingt durch seine chemische Struktur verfügt Cefepim auch über eine deutlich höhere Beta-Lactamase-Stabilität im Vergleich zu allen anderen in Deutschland verfügbaren Breitspektrum-Cephalosporinen [7, 8, 34, 44, 63].

### Wirkungsmechanismus

Wie alle Beta-Lactam-Antibiotika (Cephalosporine, Penicilline und Carbapeneme) bindet Cefepim an die in der bakteriellen Zytoplasmamembran lokalisierten Penicillin-Binde-Proteine und hemmt so die Zellwandsynthese der Bakterien. Alle Penicillin-Binde-Proteine haben spezielle Aufgaben bei der Synthese des bakteriellen Peptidoglycans (Murein) in der Bakterienzellwand, das der Bakterienzelle Festigkeit und Stabilität verleiht. Insgesamt unterscheidet man verschiedene Penicillin-Binde-Proteine (PBP 1A, 1B, 2, 3, 4, 5/6). Während die Bindung eines Beta-Lactam-Antibiotikums an PBP 3 gramnegativer Erreger durch Ausbleiben der bakteriellen Querwandbildung und Zellteilung zur Ausbildung von Bakterien-Filamenten führt, bewirkt die Bindung an PBP 1A, PBP 1B, oder PBP 2 bei gramnegativen Erregern eine Umwandlung der Stäbchenform in eine instabile Kugelform (= Sphäroplasten), die nur noch Zellwandfragmente enthält und rasch lysiert. Cephalosporin-Antibiotika binden in erster Linie an PBP 3, dies gilt auch für Cefepim. Im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen bindet Cefepim

Prof. Dr. med. Franz-Josef Schmitz, Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin, Friedrichstr. 17, 32427 Minden. E-Mail: franzjosef.schmitz@klinikum-minden.de jedoch zusätzlich auch an PBP 2 und PBP 1A und 1B und verhält sich damit ähnlich wie Carbapeneme. Generell gilt, dass eine hohe Affinität zu mehr als einem PBP mit einer raschen bakteriellen Abtötung assoziiert ist [8].

Cefepim verfügt über eine sehr gute Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich Pseudomonas aeruginosa sowie Enterobacter spp. und ist auch wirksam gegen Ceftazidim-resistente grampositive und gramnegative Erreger [9, 44, 50, 51, 63]. Die In-vitro-Aktivität von Cefepim ist deutlich besser als die der Cephalosporine der Gruppe 3 und bei vielen Erregern vergleichbar mit der der Carbapeneme [8, 35, 44, 56, 63].

### Wirksamkeit bei grampositiven Erregern

Im grampositiven Bereich erfasst Cefepim Methicillin-empfindliche Staphylococcus aureus und Koagulase-negative Staphylokokken sowie Streptokokken einschließlich Pneumokokken und Streptokokken der Viridans-Gruppe (Tab. 1) [10, 16, 40, 52, 63]. Cefepim ist hoch aktiv gegen Penicillin-sensible und Penicillin-intermediär-resistente Pneumokokken (Anteil in Deutschland derzeit 5 bis 15%) und besitzt eine gute Aktivität gegen Penicillin-resistente Pneumokokken (in Deutschland bisher selten,  $\leq 1\%$ ) [56]. Besorgniserregend ist in Deutschland mittlerweile der gestiegene Anteil Makrolid-resistenter Pneumokokken mit gegenwärtig 15 bis 25 %, regional sogar bis zu 30% [47]. Auch bei Makrolidresistenten Pneumokokken ist Cefepim gut wirksam [40, 56]. In den Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur ambulant erworbenen Pneumonie aus dem Jahr 2004 wird Cefepim als einziges Cephalosporin für die empirische Initialtherapie bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Pseudomonas aeruginosa empfohlen, da es als einziges zugelassenes Cephalosporin eine hohe Wirksamkeit gegen Pneumokokken und P. aeruginosa besitzt [33].

Tab. 1. Empfindlichkeit grampositiver Erreger gegenüber Cefepim, Ceftazidim und Imipenem [10, 63]

<b>Grampositive Erreger</b>	Empfindliche Erreger [%]			
	Cefepim	Ceftazidim	Imipenem	
S. aureus (MSSA) (n = 468)	100,0	49,6	100,0	
Pneumokokken (n = 312)	96,5	60,5	96,5	
Beta-hämolysierende Streptokokken (n = 44)	97,7	34,1	100,0	

Methicillin-sensible Staphylokokken werden von Cefepim ebenso gut erfasst wie von Imipenem [8, 52, 63]. Die Wirksamkeit der Cephalosporine der Gruppe 3 ist dagegen als unterschiedlich zu bewerten, die Aktivität von Ceftazidim gegen Staphylokokken ist unzureichend [10, 52, 62, 63] und es bestehen im Gegensatz zu Cefepim auch Schwächen bei Pneumokokken, Viridans-Streptokokken und beta-hämolysierenden Streptokokken (Tab. 1). In mikrobiologischen Surveillance-Studien waren 96,5 bis 100 % der 6270 getesteten Staphylokokken-Isolate sensibel gegenüber Cefepim und 97,3 bis 100% gegenüber Imipenem, wohingegen die Sensibilitätsrate von Ceftazidim nur bei 3,7 bis 62,3 % lag [8].

Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken ist Cefepim wie alle Beta-Lactam-Antibiotika unwirksam. Wie alle Cephalosporin-Antibiotika ist Cefepim nicht wirksam gegen Enterokokken.

## Wirksamkeit bei gramnegativen Erregern

Resistenzen bei gramnegativen Erregern haben in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen, so dass einige Antibiotika, die in der Vergangenheit erfolgreich zur Therapie eingesetzt worden sind, nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden können. So wird ein signifikanter Resistenzanstieg weltweit und auch in Deutschland bei Fluorchinolonen beobachtet. Dies gilt in erster Linie für E. coli mit Fluorchinolon-Resistenzraten von mittlerweile über 20 % bei älteren Patienten und Patienten auf der Intensivstation, so dass Experten einen restriktiveren, verantwortungsvollen Einsatz dieser Substanzen fordern [29]. Ein zu häufiger Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 führt oftmals zur Selektion von resistenten

Enterobacter-Stämmen (meist AmpC-Hyperproduzenten) oder ESBL-bildenden Enterobakterien. Durch einseitigen Carbapenem-Einsatz kann es zur Selektion resistenter Nonfermenter (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia) kommen [45, 46]. Generell hat sich gezeigt, dass der einseitige, zu häufige Einsatz eines bestimmten Antibiotikums oder einer speziellen Antibiotika-Klasse unweigerlich Resistenzen mit sich bringt. In aktuellen Leitlinien werden daher immer verschiedene Antibiotika-Klassen als Therapieoption genannt, und es ist ratsam, aus den genannten Gruppen den jeweils besten Vertreter parallel oder im Wechsel mit anderen Substanzklassen einzusetzen [5, 33, 62].

Unter den Cephalosporinen weisen die Vertreter der Gruppe 4 auch bei gramnegativen Erregern eine Reihe therapierelevanter Vorteile auf. Die Aktivität von Cefepim gegenüber Enterobacteriaceae ist höher als die der Cephalosporine der Gruppe 3 und das Wirkungsspektrum beinhaltet zusätzlich Enterobacter spp. Auch bei Citrobacter spp., Serratia spp. und Morganella morganii konnte in In-vitro-Studien eine deutlich bessere Cefepim-Wirksamkeit gezeigt werden [30, 52].

Cefepim verfügt über eine hohe Beta-Lactamase-Stabilität und ist stabil gegen Plasmid-vermittelte Beta-Lactamasen und chromosomale Cephalosporinasen. Im Unterschied zu Cephalosporinen der Gruppe 3 induziert es keine AmpC-Beta-Lactamasen-Hyperproduktion und besitzt eine erhöhte Stabilität gegen chromosomale AmpC-Beta-Lactamasen, die von Enterobacter spp. und Pseudomonas aeruginosa gebildet werden [8, 19, 34, 35, 44, 56].

Gegen P. aeruginosa ist Cefepim in vitro mindestens ebenso aktiv wie Ceftazidim [8, 62]. Einige Untersuchungen zeigen, dass der Anteil an Cefepim-resistenten Stämmen zum Teil niedriger ist als der bei Ceftazidim [8, 17, 23, 29, 52]. Das gilt in Deutschland im Besonderen für Isolate von Patienten auf der Intensivstation (Tab. 2) [29]. Auch pharmakodynamische Untersuchungen unter Berücksichtigung von MHK-Werten und pharmakokinetischen Parametern bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen (einschließlich Pneumonie und Sepsis) bestätigen für Pseudomonas aeruginosa und andere gramnegative Problemerreger eine gute Cefepim-Bakterizidie bei einer Dosierung von 2 g alle 12 Stunden [2, 3]. Diese Ergebnisse konnten auch im Rahmen klinischer Studien bestätigt werden, in denen mit Cefepim bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie gute Eradikationsraten bei gramnegativen Erregern einschließlich Pseudomonas aeruginosa erzielt werden konnten, die signifikant besser waren als mit Ceftazidim [1].

Neben der guten In-vitro-Aktivität konnte auch die klinische Wirksamkeit von Cefepim bei Infektionen durch Erreger, die resistent gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 einschließlich Ceftazidim waren, nachgewiesen werden [24, 50]. Sechzehn Patienten mit 17 Infektionen durch Enterobacter spp., die gegenüber Ceftazidim eine reduzierte Empfindlichkeit aufwiesen oder resistent waren, konnten mit einer Cefepim-Therapie geheilt werden [51]. Cefepim ist in vitro auch wirksam gegen einige Enterobacteriaceae, die Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) bilden und zunehmend bei Enterobacteriaceae

Tab. 2. Resistenzraten von Pseudomonas aeruginosa in Deutschland [28]

Antibiotikum	tibiotikum Resistenzrate [%]		
	Normal- station (n = 249)	Intensiv- station (n = 144)	
Cefepim	2,0	1,4	
Ceftazidim	5,6	15,3	
Piperacillin/ Tazobactam	5,6	13,2	
Imipenem	7,2	11,1	
Meropenem	1,2	4,2	
Ciprofloxacin	13,3	12,5	
Levofloxacin	17,7	16,0	

nachgewiesen werden [8, 24, 25]. Die klinische Wirksamkeit von Cefepim gegen ESBL- und AmpC-Beta-Lactamase-bildende Enterobacteriaceae, die gegen Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim resistent waren, wurde bestätigt, allerdings nur bei einer begrenzt kleinen Patientenzahl [15, 24].

# Cefepim und induzierbare Typ-I-(AmpC-)Beta-Lactamasen

Eine Ursache für den Anstieg bei der Resistenz gramnegativen Problemkeimen ist die erhöhte Inzidenz an Erregern, die AmpC-Beta-Lactamasen (= induzierbare Typ-I-Beta-Lactamasen) in großen Mengen produzieren. Cephalosporine Gruppe 3 wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim induzieren AmpC-Beta-Lactamasen [8], und der langjährige Einsatz dieser Antibiotika hat zu einer Selektion von resistenten, dereprimierten Hyperproduzenten von AmpC-Beta-Lactamasen geführt, die Cephalosporine der Gruppe 3 inaktivieren [8] und zu Therapieversagern führen können. Im Gegensatz hierzu induziert Cefepim – als Gruppe-4-Cephalosporin – keine AmpC-Beta-Lactamasen-Hyperproduktion und verfügt darüber hinaus auch über eine erhöhte Stabilität gegen chromosomale AmpC-Beta-Lactamasen, die vor allem von Enterobacter spp. und P. aeruginosa gebildet werden [8, 19, 34, 35, 44, 56]. Martinez et al. untersuchten die In-vitro-Aktivität von Cefotaxim und Ceftazidim im Vergleich zu Cefepim und Imipenem bei 40 E.-coli-AmpCalle Hyperproduzenten. Während Stämme gegenüber Cefotaxim und (alle Ceftazidim resistent waren MHK-Werte im resistenten Bereich), erwiesen sich die Erreger ausnahmslos als empfindlich gegenüber Cefepim und Imipenem (**Tab. 3**) [34]. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine Studie von Pierard et al., in der 174 induzierbare Enterobakterien, isoliert Patienten der Intensivstation von der Hämatologie/Onkologie, oder getestet worden waren. Während die Empfindlichkeitsraten für Cefepim und Imipenem bei 99% bzw. 95% lagen,

Tab. 3. In-vitro-Aktivität von Imipenem und Cephalosporinen gegen E. coli mit hyperproduzierenden chromosomalen AmpC-Beta-Lactamasen (n = 40) [nach 34]

	МНК
Cefoxitin	> 256 mg/l
Ceftazidim	32-256 mg/l
Cefotaxim	16–128 mg/l
Cefepim	0,5–2 mg/l
Imipenem	0,125-0,25 mg/l

waren nur 67 % bzw. 61 % der Isolate empfindlich gegenüber Ceftazidim [44].

#### Cefepim bei ESBL-bildenden Enterobakterien

Ein Resistenzanstieg gegen Cephalosporine der Gruppe 3 wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim durch ESBL wird weltweit und auch in Deutschland bei Enterobakterien beobachtet. Bei einer Antibiotika-Inaktivierung durch ESBL muss mit Therapieversagern gerechnet werden. Unter den in Deutschland zugelassenen Cephalosporinen weist nur Cefepim eine höhere Stabilität gegenüber ESBL [2, 7, 12].

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die In-vitro-Aktivität von Cefepim gegenüber ESBL-bildenden Enterobakterien (z.B. bei Klebsiella, E. coli, Enterobacter) höher ist als beispielsweise bei Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim, bedingt durch die höhere BetaLactamase-Stabilität von Cefepim, die in der chemischen Struktur begründet ist (**Tab. 4**) [3, 7, 8, 12]. In dieser chemischen Struktur liegt unter anderem einer der Unterschiede, der die internationale Differenzierung in Cephalosporine

Tab. 4. In-vitro-Aktivität von verschiedenen Cephalosporinen bei ESBL-bildenden Enterobakterien (Klebsiella pneumoniae, n = 72) [12]

Antibiotikum	Empfindlichkeit [%]
Cefepim	91,7
Cefotaxim	52,8
Ceftriaxon	38,1
Ceftazidim	36,1

der 3. und 4. Generation bedingt (bzw. Gruppe 3 oder Gruppe 4 nach PEG). Als Risikofaktor für die Kolonisation oder Infektion mit ESBL-produzierenden Enterobakterien wird insbesondere die vorherige Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika angesehen, die eine Oximino-Gruppe besitzen (Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim) [20, 31, 43]. Auch ein langer Klinikaufenthalt, eine längere Verweildauer auf der Intensivstation, maschinelle Beatmung, Hämodialyse und abdominelle Notfallchirurgie können das Auftreten dieser Stämme begünstigen [20, 31, 43]. Während ESBL in der Vergangenheit in erster Linie bei nosokomialen Infektionen in der Klinik isoliert wurden, wurden diese Stämme mittlerweile auch bei ambulant erworbenen Infektionen isoliert. In jüngster Zeit werden darüber hinaus ESBL des CTX-M-Typs nachgewiesen, die bevorzugt bei E. coli vorkommen [20, 31, 43]. Die Übertragung erfolgt in erster Linie auf Enterobakterien in der Klinik, erreicht aber mittlerweile auch Isolate im ambulanten Bereich [31]. Enterobakterien, die Beta-Lactamasen dieses Typs produzieren, sind typischerweise nicht nur resistent gegenüber den Cephalosporinen einschließlich Cefepim, sondern auch gegenüber Fluorchinolonen, Trimethoprim und Aminoglykosiden. Unter den parenteralen Antibiotika bleibt nur die In-vitro-Empfindlichkeit gegen Carbapeneme bestehen [20, 31]. Die Entstehung multiresistenter Bakterienstämme, die gegen verschiedene Antibiotika-Klassen unempfindlich sind, stellt eine immer größer werdende Herausforderung dar. Viele Antibiotika-Resistenzgene werden zwischen Bakterien durch so genannte Integrons übertragen, die in der Lage sind, fremde Resistenzgene in das Genom eines Organismus zu integrieren, soweit sie dort eine entsprechende Anheftungsregion vorfinden [13, 14, 53, 54].

Ambrose et al. untersuchten in einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchung die Eignung (Aktivität und Wirksamkeit) von Cefepim bei ESBL-produzierenden Stämmen. In dieser Untersuchung

konnte bei den getesteten Stämmen die In-vitro-Wirksamkeit von Cefepim durch eine hohe Rate an Wachstumshemmung bei ESBL-produzierenden Klebsiellaund E.-coli-Stämmen gezeigt werden (92,5 % und 98,5 %) [3].

Um mit Cefepim eine Option unter den Cephalosporinen – auch bei ESBL-Bildnern – zu haben, wurde die klinische Wirksamkeit von Cefepim gegenüber ESBL-bildenden E. coli, Klebsiellen und Enterobacter-Stämmen untersucht, die gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 resistent waren.

Bei Intensivpatienten mit schwerer Pneumonie oder Sepsis (n = 44 Infektionsepisoden), die durch ESBL-bildende Enterobacter-aerogenes-Stämme verursacht waren, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Cefepim und den mit einem Carbapenem behandelten Patienten in der klinischen Wirksamkeit, bei Therapieerfolg und Letalität [15]. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass es sich nur um eine kleine Fallzahl gehandelt hat. In einer anderen Untersuchung wurden Patienten mit Infektionen durch ESBLund AmpC-Beta-Lactamase-bildende Enterobacteriaceae, die gegen Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim resistent waren, mit Cefepim behandelt. 13 von 16 Patienten wurden klinisch geheilt, bei 15 Patienten konnten die resistenten Bakterien, meist Klebsiellen und Enterobacter, eradiziert werden [24]. Auch hier folgern die Autoren, dass diese Ergebnisse durch größere Untersuchungen bestätigt werden sollten.

Experten weisen generell darauf hin, dass es klinisch entscheidend ist, im mikrobiologischen Labor Klebsiellen und E. coli auf ihre Fähigkeit, ESBL zu bilden, zu testen. ESBL-Bildner sollen auch dann als resistent gegenüber Cephalosporinen und Aztreonam betrachtet werden, wenn die MHK-Werte im sensiblen Bereich liegen [41].

Aufgrund der Vielzahl und Unterschiedlichkeit ESBL-bildender Enterobakterien-Stämme und des Anstiegs an ESBLs des CTX-M-Typs, die auch Cefepim inaktivieren können, werden zur Therapie *nachgewiesener* ESBL-bildender Enterobakterien allerdings keine Cephalosporine empfohlen, auch nicht Cefepim.

# Selektionspotenzial für resistente Erreger (AmpC-Hyperproduzenten, ESBL, Vancomycin-resistente Enterokokken [VRE])

Der Selektionsdruck scheint unter der Therapie mit Cefepim geringer zu sein als bei Behandlung mit Cephalosporinen der Gruppe 3. Das könnte wegen des weltweit zu beobachtenden Anstiegs der Resistenzraten von Bakterien gegenüber Antibiotika, der auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz nachweisbar ist [28, 29, 47], bedeutungsvoll werden [56]. Studien haben gezeigt, dass das Potenzial für die Selektion Cefepim-resistenter Enterobacter- oder P.-aeruginosa-Stämme im Vergleich mit Cefotaxim oder Ceftazidim sowohl in vitro wie auch in vivo bisher gering ist [25, 50, 51]. Weiterhin konnte durch signifikante Reduzierung des Einsatzes von Cephalosporinen der Gruppe 3, speziell Ceftazidim und gleichzeitigem, signifikant erhöhtem Cefepim-Einsatz die Resistenzrate bei gramnegativen Erregern signifikant reduziert werden [11].

In einer prospektiven, über zwei Jahre laufenden Zwei-Phasen-Studie bei Intensivpatienten wurden in Phase 1 (Dauer ein Jahr) häufig Gruppe-3-Cephalosporine inklusive Ceftazidim bei nachgewiesenen oder vermuteten gramnegativen Infektionen eingesetzt. In Phase 2 (Dauer ebenfalls ein Jahr) erfolgte eine signifikante Reduzierung der Gruppe-3-Cephalosporine, insbesondere Ceftazidim um 64,7 %, bei gleichzeitiger Erhöhung des Cefepim-Einsatzes um 277,7 %. Die Autoren berichten über einen Rückgang der Resistenz bei Klebsiellen und E. coli nach Umstellung auf Cefepim (Phase 2) von 61 % auf 21 % (p = 0.007), weiterhin wurden weniger ESBL-produzierende E. coli und Klebsiellen in Phase 2 nachgewiesen. Des Weiteren wurde in Phase 2 über eine signifikant niedrigere infektionsbedingte Letalität (19,3 % vs. 36,3 %; p = 0.014)

und eine Senkung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (17,6 d vs. 29,3 d; p = 0,036) berichtet [11].

Im Rahmen einer Surveillance-Studie konnte gezeigt werden, dass sich durch den bevorzugten Einsatz von Cefepim zur Behandlung nosokomialer oder schwerer ambulant erworbener Infektionen auf einer pädiatrischen Intensivstation der Anteil an resistenten gramnegativen Erregern signifikant reduzieren lässt. Nach einem sechsmonatigen, unkontrollierten Antibiotika-Einsatz wurde Cefepim als bevorzugtes Antibiotikum zur Initialtherapie über zwei Jahre eingesetzt. Als Zielparameter der Studie wurde die rektale Kolonisation mit gramnegativen Erregern, die gegen mindestens eines der vier Antibiotika (Cefepim, Ceftazidim, Gentamicin, Piperacillin/Tazobactam) resistent waren, mit Abstrichen ermittelt. Innerhalb der letzten sechs Monate der Studiendauer nahm der Anteil resistenter Bakterien und der Anteil der Patienten mit mindestens einem resistenten Erreger signifikant ab (27,6/100 Patienten auf 12,9/100 Patienten bzw. 11,6% auf 7.4%; p<0.01). Die Autoren folgern, dass der bevorzugte Einsatz von Cefepim ein Schlüsselfaktor für den Rückgang der Resistenzrate auf Intensivstationen sein könnte [60].

Auch andere Autoren berichten über eine Verbesserung der Resistenzsituation, wenn in der Initialtherapie Cephalosporine der Gruppe 3 durch Cefepim ersetzt werden [39, 59].

Einige Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass ein geringeres Risiko für die Selektion von VRE und ESBL-produzierenden Enterobakterien besteht, wenn initial mit Piperacillin/ Tazobactam anstatt mit Cephalosporinen der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) therapiert wird [42]. Andererseits kann eine hohe Anaerobier-Wirksamkeit unerwünschte Effekte auf die gastrointestinale Darmflora haben und zur Persistenz oder Kolonisation mit bestimmten Erregern führen. Aus diesem Grund wurde das Risiko einer Initialtherapie mit entweder Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim bei einer großen Zahl von Intensivpatienten untersucht. 200 ICU-Patienten wurden entweder mit Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim behandelt. Die Untersuchung ergab keine Unterschiede zwischen den mit Piperacillin/Tazobactam und Cefepim behandelten Patienten hinsichtlich einer Selektion von ESBL oder VRE [42].

Die Ergebnisse werden durch eine tierexperimentelle Studie von Rice et al. bestätigt. Während das Gruppe-3-Cephalosporin Ceftriaxon (ohne Enterokokken-Wirksamkeit und zu einem hohen Anteil über die Galle eliminiert) einen signifikanten Anstieg der VRE-Kolonisation bewirkte, war dies unter Cefepim (nicht Enterokokokken-wirksam, aber keine Elimination über die Galle) nicht der Fall. Die Autoren weisen darauf hin, dass das Risiko einer Enterokokken-Selektion und Kolonisation sehr stark abhängig ist von den Eigenschaften des jeweiligen Antibiotikums und den Risikofaktoren fehlende Enterokokken-Wirksamkeit und hohe biliäre Konzentration [48].

Im Rahmen einer klinischen Studie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie konnte gezeigt werden, dass bei empirischer Initialtherapie mit Cefepim signifikant seltener kombiniert werden musste als bei initialer Ceftazidim-Therapie. Auch die Kombination mit Vancomycin unter einer Cefepim-Initialtherapie war seltener notwendig. Durch geeignete initiale Antibiotika-Therapie besteht somit auch die Möglichkeit den Einsatz an Vancomycin zu reduzieren und damit das Gefahrenpotenzial für eine Selektion Vancomycin-resistenter Enterokokken zu minimieren [1].

## Aktuelle Ergebnisse einer Surveillance-Studie in Deutschland

Internationale In-vitro-Studien sowie die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführte Resistenz-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. bestätigen für Cefepim eine hohe In-vitro-Aktivität bei niedrigen Resistenzraten. Aufgrund des antimikrobiellen Spektrums, der günstigen pharmakokinetischen und

pharmakodynamischen Eigenschaften sowie der umfassenden klinischen Studiendaten wird Cefepim bei schweren Infektionen in internationalen Leitlinien als ein Mittel der Wahl empfohlen. Gleichzeitig weisen die Autoren von Therapieempfehlungen darauf hin, dass für eine Therapieentscheidung insbesondere auch die lokale Resistenzsituation berücksichtigt werden muss.

Im Rahmen einer deutschen Surveillance-Studie wurde die In-vitro-Aktivität von Cefepim bei frisch isolierten Erregern aus dem Jahr 2004 umfassend getestet und mit anderen Antibiotika, die ebenfalls zur empirischen Initialtherapie schwerer Infektionen empfohlen werden, in Vergleich gesetzt. Die Studie wurde an einem akademischen Lehrkrankenhaus der Westfälischen Wilhelms Universität Münster durchgeführt. Es wurden sowohl grampositive als auch gramnegative Isolate getestet. Vergleichsantibiotika neben Cefepim waren Imipenem, Piperacillin/ Tazobactam, Ceftazidim und Cefotaxim. Die In-vitro-Aktivität wurde mit der Mikrodilutionsmethode nach DIN 58940 zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen durchgeführt. Empfindlichkeit und Resistenzraten der verschiedenen Antibiotika wurden anhand der DIN-Grenzwerte ermittelt. Als Referenzstämme zur Qualitätssicherung wurden E. coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus ATCC 29213, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 und Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 mitgetestet.

Insgesamt wurden 1 130 Isolate getestet und die Studie bestätigte eine ausgezeichnete Cefepim-Wirksamkeit bei grampositiven und gramnegativen Erregern. Cefepim und Imipenem erwiesen sich als aktivste und am besten wirksame Antibiotika gegen gramnegative Enterobacter spp., Citrobacter spp. und Morganella morganii wurden deutlich höhere Empfindlichkeitsraten (92 bis 100%) ermittelt als mit den Vergleichs-Antibiotika. Bei Pseudomonas aeruginosa konnte für Cefepim unter allen getesteten Beta-Lactam-Antibiotika die

Tab. 5. Antibakterielle Wirkung verschiedener Breitspektrum-Antibiotika bei Staphylococcus aureus (MSSA) (n=200) und Koagulase-negativen Staphylokokken (MSSE) (n=100) [52]

	Empfindl	Empfindlichkeit [%]		
	MSSA	MSSE		
Cefepim	99	98		
Ceftazidim	44	42		
Oxacillin	100	100		

höchste Empfindlichkeitsrate bei gleichzeitig niedrigster Resistenzrate ermittelt werden. Die Ergebnisse aus Deutschland bestätigen auch die überlegene Staphylokokken-Wirksamkeit (MSSA/MSSE) von Cefepim (99 %/98 % Empfindlichkeit) im Vergleich zu Ceftazidim (44 %/42 %) (**Tab. 5**).

#### Cefepime for antimicrobial chemotherapy

Cefepime is a group 4 cephalosporin with a broad antimicrobial activity, a good beta-lactamase stability, and a low selection and induction potential for resistant microorganisms. Due to these facts and according to various guidelines cefepime is an important therapeutic option for the empirical initial therapy of severe infections in the hospital setting.

*Keywords*: Cefepime, antimicrobial activity, empirical initial treatment

#### Literatur

- Ambrose PG, Richerson MA, Stanton KE et al. Cost-effective analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. Infect Dis Clin Pract 1999;8:245–51.
- Ambrose PG, Owens RC, Garvey MJ, et al. Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with cefepime. J Antimicrob Chemother 2202;49:445–53.
- 3. Ambrose PG, Bhavani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin/Tazobactam against Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1643–6.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with communityacquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1730–54.
- 5. American Thoracic Society Documents: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. The official statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of

- America (IDSA). Am J Respir Crit Care Med 2005:171:388–416.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 2000;31: 347–82.
- Cao V, Thierry L, Nhu DQ, et al. Distribution of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Vietnam. Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 3739–43.
- Chapman TM, Perry CM. Cefepime: a review of its use in the management of hospitalised patients with pneumonia. Am J Respir Med 2003;2:75–107.
- Daschner F, Frank U. Antibiotika am Krankenbett 2004–2005. 12. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2004.
- Diekema DJ, Coffman SL, Marshall A, et al. Comparison of activity of broad-spectrumbeta-lactam-compounds against 1,128 Grampositive cocci recently isolated in cancer treatment centers. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:940–3.
- Du B, Chen D, Liu D, et al. Restriction of third generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. Crit Care Med 2003;31:1088–98.
- 12. Gales AC, Bolmström A, Sampelo J, et al. Antimicrobial susceptibility of Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrumbeta-lactamases (ESBL) isolated in hospitals in Brasil. Braz J Infect Dis 1997;1:196–203.
- Geisel R, Schmitz FJ. Aufbau, Funktion und Verbreitung von Integrons als mobile Überträger von Antibiotikaresistenzgenen. Mikrobiologe 2000;10:201–7.
- 14. Geisel R, Schmitz FJ. Mobile genetische Resistenzdeterminanten eine Herausforderung für die Krankenhaushygiene. In: Knoll KH (Hrsg.). Supplementheft 14 der Buchreihe: Angewandte Krankenhaushygiene Mitteilungen zur Realisierung von Hygienemaßnahmen in Gesundheitseinrichtungen, 2004:
- 15. Goethaert K, Jansens H, van Looveren M, et al. Cefepime for the treatment of infections due to ESBL producing Enterobacter aerogenes [Abstract K-718]. 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, September 14–17, 2003.
- Gomez-Lus R, Navarro C, Egido P, et al. In vitro activity of cefepime and cefotaxime compared to six other agents against 350 penicillin-susceptible and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. J Chemother 2000:12:17-21.
- Gunduz T, Arisoy SA, Algun U, et al. Investigation of resistance rates of Pseudomonas aeruginosa isolates to various antibiotics. Clin Microbiol Infect 2003;9:Abstract P 625.
- 18. Höffken 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.
- 19. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial

- agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.
- 20. Jacoby AG, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med 2005;352:380–91.
- Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, et al. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:215–28.
- 22. Jones RN, Jenkins SG, Hoban DJ, et al. In vitro activity of selected cephalosporins and erythromycin against staphylococci and pneumococci isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1998. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37:93–8.
- 23. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, et al. Geographic variations in activity of broadspectrum beta-lactams against Pseudomonas aeruginosa: summary of the world-wide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43:239–43.
- 24. Joshi M, Brull R, Sompali N, et al. Clinical outcomes of cefepime: treatment of infections caused by ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae [Abstract 1716]. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, September 17–20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000: 426.
- Kessler RE. Cefepime microbiologic profile and update. Pediatr Infect Dis J 2001;20:
   321 6
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462–74.
- 27. Kollef MH, Ward S, Sherman G, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. Crit Care Med 2000;28:3456–64.
- 28. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, et al. Working group for antimicrobial resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to antimicrobial agents in Germany, 2001. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, 2003:C2–1961.
- Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, et al. Working group for antimicrobial resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Prevalence of resistance of fluoroquinolones (ciprofloxacin) in clinical isolates of Escherichia coli in Germany, 1990–2001.
   43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA 2003:C2–96.
- 30. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, et al. Working group for antimicrobial resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Susceptibilities of Enterobacter cloacae and Citrobacter freundii to seven broad-spectrum antibacterial agents: results of the antimicrobial resistance study of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy 2001. 15th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 2005:1085.

- 31. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2005;5:450–9.
- 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.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in immunocompetent adults. IDSA Guidelines. Clin Infect Dis 2003;37:1405–33.
- 34. Martinez-Martinez L, Conejo MC, Pascual A, et al. Activities of imipenem and cephalosporins against clonally related strains of Escherichia coli hyperproducing chromosomal beta-lactamase and showing altered porin profiles. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2534–6.
- Maschmeyer G. Stellenwert von Cefepim bei Patienten in Hämatologie/Onkologie. Chemother J 2004:13:174–80.
- Maschmeyer G und die Expertenkommission der PEG. Leitlinien 2004 für die antibiotische Initialtherapie bei neutropenischen Krebspatienten mit Fieber. Chemother J 2004;13: 134–41.
- Mazuski JE. Guidelines of the Surgical Infection Society of North America (SISNO) for antimicrobial treatment of intra-abdominal infections. Surg Infect 2002;3:161–73.
- National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1990 – May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999;27: 520–32.
- 39. Orrick J, Ramphal R, Johns T, et al. Improving antibiotic susceptibility of type-1β-lactamase-producing organisms after replacement of ceftazidime (CAZ) with cefepime (CEP). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; San Francisco California, USA, 1999:abstract 731.
- Pankuch GA, Davies TA, Jacobs MR, et al. Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents. Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 42-6.
- 41. Paterson DL, Ko WC, von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001;39:2206–12.

- 42. Paterson DL, Ndirangu M, Clarke L, et al. Relative "collateral damage" caused by piperacillin-tazobactam or cefepime in patients treated in the intensive care unit (ICU). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, 2003:K-1418.
- Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 4):S341–5.
- 44. Pierard D, Emmerechts K, Lauwers S, et al. Comparative in vitro activity of cefpirome against isolates from intensive care and haematology/oncology units. J Antimicrob Agents Chemother 1998;41:443–50.
- Rahal JJ. Extended-spectrum beta-lactamases: how big is the problem? Clin Microbiol Infect 2000:6:2–6.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporins to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA 1998;280:1233–7.
- 47. Reinert RR, Haupts S, Neuberger N, et al. Characterisation of macrolide resistant invasive Streptococcus pneumoniae strains isolated in Germany. 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, USA, 2002.
- Rice LB, Hutton-Thomas R, Lakticova V, et al. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. J Infect Dis 2004;189:1113–8.
- 49. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National nosocomial infections surveillance system. Crit Care Med 1999;27:887–92.
- Sanders CC. In vitro activity of fourth generation cephalosporins against enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. J Chemother 1996;8(Suppl 2):57–62.
- Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. Clin Infect Dis 1996;23:454–61.
- 52. Schmitz FJ. In vitro activity of cefepime and other broad spectrum antibiotics against Gram-negative and Gram-positive pathogens causing severe infections in hospitalized patients: results of a surveillance study in Germany. 15th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 2005:1085.
- 53. Schmitz FJ, Geisel R, Schulze-Röbbecke R, Idel H. Einfluss von Hygienemaßnahmen auf die Prävalenz von MRSA sowie Klasse

- 1 Integrons in Enterobacteriaceae. Hygiene & Medizin 2001;26:379–84.
- Schmitz FJ, Fluit AC, Verhoef J. Multi- und Kreuzresistenz von bakteriellen Krankheitserregern in Europa. Mikrobiologe 2001;11: 89–93.
- 55. Scholz H, Abele-Horn M, Adam D, Belohradsky BH, et al. Parenterale Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Chemother J 2004;13:115–33.
- Scholz H. Stellenwert von Cefepim in der Pädiatrie. Arzneimitteltherapie 2004;22: 209–16.
- Solomkin JS, Mazuski JE, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003;37:997–1005.
- Steinbrecher E, Sohr D, Nassauer A, et al. Die häufigsten Erreger bei Intensivpatienten mit nosokomialen Infektionen. Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). Chemother J 2000;9:179–83.
- Struelens MJ, Byl B, Vincent J. Antibiotic policy: a toll for controlling resistance of hospital pathogens. Clin Microbiol Infect 1999;5: S19–24.
- 60. Toltzis P, Dul M, O'Riordan MA, et al. Cefepime use in a pediatric intensive care unit reduces colonization with resistant bacilli. Pediatr Infect Dis J 2003;22:109–14.
- 61. Vanpoucke H, Claeys G, De-Grauw E, et al. Comparative in vitro activity of cefepime against strains isolated from intensive care and haematology patients. Acta Clin Belg 2000;55:16–21.
- Vogel F, Bodmann KF, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Chemother J 2004:13:46–105.
- 63. Wüst J, Frei R, et al. Multicenter study of the in vitro activity of cefepime in comparison with five other broad-spectrum antibiotics against clinical isolates in Gram-positive and Gram-negative bacteria from hospitalized patients in Switzerland. Clin Microbiol Infect 1995;5:262–9.

# Parkinson-Krankheit

# Leitlinien zur Diagnostik und Therapie

Zusammengefasst und kommentiert von Heinz Reichmann, Dresden

Die dritte überarbeitete und erweiterte Auflage der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie wurde im Jahr 2005 herausgegeben. Die Expertengruppe des Kompetenznetzes Parkinson und der **Deutschen Parkinson-Gesellschaft** (K. M. Eggert, G. Deuschl, T. Gasser, W. H. Oertel, G. Arnold, H. Baas, R. Dodel, H.-M. Mehdorn, W. Przuntek, H. Reichmann, P. Riederer, S. Spieker, C. Trenkwalder) entwickelte in diesem Zusammenhang die ebenfalls dritte Auflage der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Parkinson-Syndromen, die nachfolgend zusammengefasst und kommentiert ist. Zur schnellen Orientierung des Lesers enhält die Leitlinie die Rubrik "Was gibt es Neues?", in der aktuelle Entwicklungen in der Therapie von Parkinson-Syndromen geschildert werden. Hier findet sich unter anderem der Hinweis darauf, dass bei der Dauereinnahme von Pergolid (z. B. Parkotil®) Herzklappenfibrosen beobachtet wurden. Aber auch, dass bei der Therapie von Parkinson-Syndromen zunehmendes Augenmerk auf Themen wie Schlafstörung, Schmerz, Depression und Demenz gelegt wird. Des Weiteren wird der hohe Stellenwert der tiefen Hirnstimulation betont und diese als fester Bestandteil der Therapie beschrieben. Als neue Therapiemöglichkeit hervorgehoben wird Rasagilin (Azilect®), das auch einen nennenswerten symptomatischen Effekt hat. Die

fixe Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon (Stalevo®) und die "Rückkehr" von Tolcapon (Tasmar®) sind weitere Neuerungen.

Arzneimitteltherapie 2006;24:248-50.

#### **Definition**

Entsprechend den Kriterien der britischen Gehirnbank wird verlangt, dass die Diagnose eines Parkinson-Syndroms das Vorliegen insbesondere einer Akinese (besser "Bradykinese" genannt) verlangt und dass zusätzlich eines der weiteren Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität vorliegen sollte.

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms verlangt, dass man zunächst symptomatische Ursachen der Erkrankung ausschließt, man also konkret an Medikamenten-induzierte Parkinson-Syndrome denkt und die Patienten nach Traumata, Enzephalitiden, Tumoren oder zerebrovaskulären Schäden befragt. Wichtig ist, dass man nach so genannten "roten Flaggen" fahndet, das heißt, dass man dann in einem dritten Schritt prüft, ob Störungen des zerebellären und pyramidalen oder okulomotorischen Systems vorliegen. Ferner ist es für das idiopathische Parkinson-Syndrom nicht statthaft, dass zu einem frühen Krankheitszeitpunkt bereits Störungen des autonomen Nervensystems oder der Kognition vorliegen. Wenn diese Schritte erfolgreich durchgeführt wurden, wird man ein idiopathisches Parkinson-Syndrom vom

- Aquivalenztyp,
- akinetisch-rigiden Typ oder
- Tremordominanztyp diagnostizieren können.

Die Basisdiagnostik der Parkinson-Krankheit ist relativ einfach und preiswert. Sie besteht zuerst in der klinischneurologischen Untersuchung und dem Suchen nach oben genannten Symptomen. Hilfreich sind als Zusatzdiagnostik lediglich Laboruntersuchungen zur Bestimmung von Kupfer- und Leberwerten. Darüber hinaus sollte man zur Abgrenzung des idiopathischen Parkinson-Syndroms von atypischen oder symptomatischen Parkinson-Syndromen nicht vergessen, eine bildgebende *Untersuchung*, bevorzugt ein kranielles MRT, durchzuführen. Nur in Ausnahmefällen, aus meiner Sicht nur dann, wenn Patienten sehr jung am Parkinson-Syndrom erkranken, sind genetische Untersuchungen relevant. In einzelnen Fällen, insbesondere wenn man sich seiner Diagnose nicht sicher ist, das heißt, differenzialdiagnostisch beispielsweise ein essenzieller Tremor vorliegen könnte oder es sich um eine Frühform der Parkinson-Krankheit handelt, sind die Sonographie der Substantia nigra nach Becker oder nuklearmedizinische Methoden wie ein Dopamin-Transporter-SPECT oder ein Dopamin-Stoffwechsel-PET hilfreich. Ein weiterer diagnostischer Test ist der so genannte Levodopa-Test, bei dem Medikamenten-naiven Patienten Levodopa verabreicht wird (bei uns 200 mg), um zu prüfen, ob die Parkinson-verdächtigen Symptome sich darunter verbessern. Alternativ und beim jüngeren Patien-

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Direktor der Neurologischen Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Heinz.Reichmann @mailbox.tu-dresden.de

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

ten bevorzugt könnten auch ein Apomorphin-Test oder die Infusion von Amantadinsulfat erfolgen. Die weitere Zusatzdiagnostik gilt dem autonomen Nervensystem. Wir selbst haben einen Schwerpunkt unserer Arbeit auf quantitative Tremoranalysen sowie auf Untersuchungen des Riechvermögens gelegt.

#### **Therapie**

Die Therapie der Parkinson-Krankheit wird in der Leitlinie unterteilt nach

- biologisch jungen und biologisch alten Patienten sowie
- in Früh- und Spätphasen.

Die Therapie sollte laut Leitlinie dann eingeleitet werden, wenn der Patient eine Störung in seinen Aktivitäten des täglichen Lebens aufweist oder soziale Einschränkungen oder eine Minderung der Lebensqualität beklagt.

Die initiale Therapie bei Patienten unter 70 Jahren ohne wesentliche Komorbidität (gemeint sind biologisch junge Patienten) besteht in der Monotherapie mit einem Dopamin-Agonisten. Der Hauptgrund für die Empfehlung des Dopamin-Agonisten besteht darin, dass Dyskinesien, wie sie bei Levodopa auftreten, vermieden werden können. Eine eindeutige Aussage, welcher Dopamin-Agonist bevorzugt verwendet werden sollte, wird nicht gemacht. Es wird auf die Schwierigkeit der Äquivalenzdosen hingewiesen und des Weiteren angeführt, dass bei ergolinen Dopamin-Agonisten wie Pergolid, Lisurid (Dopergin®), Alpha-Dihydroergocryptin (Almirid®, Cripar®) und Cabergolin (Cabaseril®, Dostinex®) jedes Jahr eine echokardiographische Untersuchung der Herzklappen erfolgen sollte.

Sollte ein besonders schneller Therapieerfolg notwendig sein, wird empfohlen, mit Levodopa (z.B. in Madopar®, Nacom®) zu beginnen und dann eine Kombinationstherapie oder eine langsame Umstellung auf Dopamin-Agonisten im zweiten Schritt vorzunehmen. Bei leichter Symptomatik wird die Möglichkeit betont, dass auch mit Amantadin (z.B. PK-Merz®) und Monoaminoxidase-B-(MAO-B-)Hemmern ein guter Behandlungserfolg zu erzielen sei.

#### Wirkungsfluktuationen

#### Hypokinetische Wirkungsfluktuationen

Wearing-off (End-of-Dose-Akinese): Häufigste, im Verlauf am frühesten auftretende hypokinetische Wirkungsfluktuation; etwa 4 bis 6 Stunden nach der Medikamenten-Einnahme kommt es zum Nachlassen der Wirkung, was sich meist in Form von nächtlicher, frühmorgendlicher und nachmittäglicher Akinese äußert.

On-off: Durch sehr raschen Wirkungsverlust gekennzeichnete Wirkungsfluktuation (mit oder ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenten-Einnahme, Verstärkung durch

(mit oder ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenten-Einnahme, Verstärkung durch Resorptionsproblemen bei Nahrungsaufnahme möglich); die Beweglichkeit kann ähnlich rasch wieder eintreten

Freezing: Plötzliche Blockade im Gehen, oder bei der Ganginitiierung

#### Hyperkinetische Wirkungsfluktuationen

On-Dyskinesien (Peak-Dose- und Plateau-Dyskinesien): Meist choreatische, nicht schmerzhafte Dyskinesien, die bei relativ guter Beweglichkeit auftreten Off-Dyskinesien: Meist schmerzhafte Dystonien, die bei niedriger dopaminerger Stimulation im Off auftreten

Die Erhaltungstherapie besteht dann meist in einer Kombination von Dopamin-Agonist und Levodopa sowie möglicherweise weiterer Arzneistoffe. Bei der Initialtherapie von Patienten über 70 Jahren – gemeint sind jetzt multimorbide, biologisch alte Patienten – steht Levodopa im Vordergrund. Alternativ dazu könnten Amantadin und Selegilin (z.B. Antiparkin®), gegebenenfalls Rasagilin seit dessen Neuzulassung, verwendet werden. In der Erhaltungstherapie wird ebenfalls Levodopa als Therapeutikum favorisiert.

Ich selbst gehe davon aus, dass künftig Rasagilin Selegilin verdrängen wird, weil es aus meiner Sicht eine sechsfach höhere symptomatische Potenz hat und in der TEMPO-Studie eindeutige Hinweise auf eine krankheitsmodifizierende Wirkung aufweist, das heißt, es herrscht eine berechtigte Erwartung dahingehend, dass Rasagilin eventuell das Absterben dopaminerger Neuronen verlangsamt. Auch in späteren Stadien zeigte Rasagilin als Add-on-Therapeutikum Therapieerfolge, die dem Entacapon in der Minderung der Off-Symptomatik und Zunahme der On-Stunden ähnlich waren und in der Verbesserung der morgendlichen Akinese und des Freezing sogar überlegen waren.

Des Weiteren wird zu prüfen sein, ob die Catecholamin-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer, die bisher in der Erhaltungstherapie, also in fortgeschrittenen Phasen der Parkinson-Krankheit, zum Einsatz kamen, nicht doch entsprechend einer neuen Studie, die allerdings noch nicht abgeschlossen ist, bei täglich häufiger Applikation ebenfalls das Dyskinesierisiko im Vergleich zu Levodopa senken und somit eine *Alternative* zum Dopamin-Agonisten auch in der Frühphase in der Erkrankung werden könnten. Hierzu werden sicherlich die nächsten Jahre weiteren Aufschluss bringen müssen.

Die Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Schäden der Herzklappen bei der Therapie mit ergolinen Dopamin-Agonisten sind aus meiner Sicht überzogen: Immer mehr Publikationen ist zu entnehmen, dass in der Bevölkerung häufig auch vorliegende Risikofaktoren wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen zu einer Verdickung der Herzklappen führten.

In der Framingham-Studie wurde bei bis zu 20% der älteren Männer und Frauen eine Verdickung von Herzklappen gesehen. In einer Studie an 234 Patienten mit Parkinson-Krankheit ebenso wie in einer eigenen Studie mit 125 Patienten konnte nur ein sehr geringer Anteil von Patienten festgestellt werden, die eine Minderung der Herzklappenkinetik aufwiesen. Ich bin davon überzeugt, dass somit in Kürze das Verdikt aufgehoben werden kann, das eine engmaschige echokardiographische Beobachtung von Patienten, die mit ergolinen Dopamin-Agonisten therapiert werden, vorsieht. Interessant bleibt auch die Frage, ob

statt Entacapon auch Tolcapon künftig gut angenommen wird. Die bisherigen Einschränkungen in der Anwendung des Arzneistoffs (Tolcapon darf nur appliziert werden, wenn Entacapon keinen Behandlungserfolg zeigte; die Therapie sollte von wöchentlichen Blutbildkontrollen begleitet sein) werden eventuell auch in den nächsten Jahren gelockert, so dass dann Tolcapon eine Alternative zu Entacapon werden wird.

Die weiteren Kapitel der Leitlinien sind schwierigen Situationen in den fortgeschrittenen Stadien gewidmet, es wird über On-off-Fluktuationen, paroxysmales On/Off, Wearing-off und Dyskinesien und deren Therapie berichtet (siehe Kasten). Im Großen und Ganzen werden empfohlen: Langwirksame Dopamin-Agonisten, häufig Levodopa, die Applikation von COMT-Hemmern und die tiefe Hirnstimulation.

Gerade die tiefe Hirnstimulation hat in Deutschland viele Anhänger gefunden und es wurden in den letzten Jahren durch die operativen Eingriffe an vielen Patienten wertvolle neue Erkenntnisse über die Chancen der tiefen Hirnstimulation gewonnen. Es ist zwar nicht zu leugnen, dass auch bei dieser stereotaktischen Operation manche Patienten durch intrazerebrale Blutungen zu Tode kommen, aber die überwiegende Mehrzahl wird einen guten Behandlungseffekt finden. Voraussetzung dafür ist ein gutes präoperatives Screening, um auszuschließen, dass Patienten mit vaskulärer Vorschädigung, mit Demenz oder anderen Kontraindikationen operiert werden.

Wertvolle Hinweise werden zur Behandlung des *Tremors* gegeben, wie beispielsweise der Hinweis, dass bei Haltetremor-Patienten auch ein Betablocker zum Einsatz kommen könnte.

Des Weiteren finden sich Angaben, wie man bei *medikamentös induzierter Psychose* vorgehen sollte, nämlich halluzinogene Substanzen abzusetzen oder alternativ Antipsychotika, bevorzugt atypische Neuroleptika, hinzuzufügen. Besonders empfohlen werden diesbezüglich Clozapin (z. B. Leponex®) und Quetiapin (Seroquel®).

Depressive Symptome kommen bei 20 bis 40% aller Patienten mit Symptomen der Parkinson-Krankheit vor und können mit trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), MAO-A-Hemmern und anderen Substanzen mit dualem Wirkungsmechanismus oder Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (NSRI) behandelt werden.

Die *Demenz* ist ebenso ein sehr häufiges Symptom in fortgeschrittenen Stadien der Parkinson-Krankheit und kann entsprechend internationalen Studien mit Cholinesterase-Hemmstoffen behandelt werden.

Ein besonders umfangreiches Feld sind Störungen des *autonomen Nervensystems*, wobei in der Leitlinie Hinweise auf die Therapie von orthostatischer Hypotension, Blasenfunktionsstörungen, Sexualfunktionsstörungen beim Mann sowie von gastrointestinalen Störungen gegeben werden.

In einem Anhang werden dann die so genannten atypischen Parkinson-Syndrome wie die progressive supranukleäre Blicklähmung, die Multisystematrophie und die kortikobasale Degeneration sowie die Demenz vom Lewykörpertyp besprochen.

Zusammenfassend bietet die Leitlinie für sämtliche Parkinson-Syndrome nicht nur Hinweise, wie die motorische Funktionsstörung zu behandeln ist, sondern kommt unserem Anspruch nahe, holistische Medizin zu betreiben, indem sie auch die psychiatrischen Störungen und die Störungen des autonomen Nervensystems abhandelt. Nach dem Grundsatz "vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gesetzt" werden zeitgemäße Diagnose und Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms und atypischer Parkinson-Syndrome dargestellt und werden dem Leser sicherlich eine wertvolle Hilfe bei der Behandlung seiner Patienten sein.

# Parkinson Disease: Guidelines for diagnosis and therapy

In this article, the new guidelines for the diagnosis and therapy of Parkinson Disease, published by the German Society of Neurology, are summarized and commented.

#### Ouellen

http://www.kompetenznetz-parkinson.de/ Parkinson/leitlinien.html

Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., aktualisierte und erweiterte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005:48–71.

# Klinische Studien

#### **ACE-Hemmer**

# Benazepril schützt Nieren auch in fortgeschrittenem Stadium der Niereninsuffizienz

Die Gabe des ACE-Hemmers Benazepril (z.B. Cibacen®) in Kombination mit anderen Antihypertensiva führt auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium mit Creatinin-Spiegeln zwischen 3,1 und 5,0 mg/dl zu einer besseren Nierenfunktion bei guter Verträglichkeit. Dies wurde in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von drei Jahren gezeigt.

#### Hintergrund

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

Bei Patienten mit leichter bis moderater chronischer Niereninsuffizienz (Serumcreatinin zwischen 1,5 und 3,0 mg/dl) verlangsamt sich den Ergebnissen mehrerer randomisierter Studien zufolge bei einer ACE-Hemmer-Gabe die Krankheitsprogression. Größere, methodisch saubere Studien mit Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Niereninsuffizienz fehlten aber bisher - nicht zuletzt wegen der Möglichkeit von Medikamenten-induzierten erhöhten Serumcreatinin- und Kaliumionen-Spiegeln. In einer offenen Pilotstudie mit Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, teilweise zusätzlich mit einem Diabetes mellitus, ergab sich bei der Therapie mit dem ACE-Hemmer Benazepril eine Verbesserung verschiedener renaler Parameter. In einer großen Studie sollten Wirksamkeit und Sicherheit dieses ACE-Hemmers bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz nun erneut untersucht werden.

#### Studiendesign

Die randomisierte Doppelblindstudie wurde im Zentrum für Nierenerkrankungen des Nanfang Hospitals in Südchina durchgeführt und umfasste 422 Patienten mit einer nicht-diabetischen Niereninsuffizienz und einer persistierenden Proteinurie (>0,3 g pro Tag). Nach einer achtwöchigen Run-in-Phase wurden 2 Gruppen gebildet:

- Gruppe 1: 104 Patienten mit Serumcreatinin-Spiegeln zwischen 1,5 und 3,0 mg/dl erhielten 20 mg Benazepril pro Tag
- Gruppe 2: 224 Patienten mit Serumcreatinin-Spiegeln zwischen 3,1 und 5,0 mg/dl (Gruppe 2) randomisiert entweder 20 mg/Tag Benazepril (n=112) oder Plazebo (n=112)

Die Beobachtungszeit betrug durchschnittlich 3,4 Jahre. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine konventionelle antihypertensive Therapie mit Diuretika, Calciumkanalblockern, Alpha- oder Betablockern (Zielblutdruckwert < 130/80 mm Hg). Die Salzzufuhr wurde auf 5 bis 7 g täglich, die Proteinzufuhr auf 0,5 bis 0,7 g/kg KG täglich beschränkt. Der kombinierte primäre Endpunkt war eine Verdoppelung der Serumcreatinin-Spiegel, Erkrankung im Endstadium oder Tod. Sekundäre Endpunkte waren Proteinurie und das Fortschreiten der Erkrankung.

#### Ergebnisse

Der primäre Studienendpunkt, also eine deutliche Verschlechterung der Erkrankung, wurde bei 22 % der Patienten in Gruppe 1 registriert. In Gruppe 2 trat eine deutliche Verschlechterung bei 41 % der mit Benazepril behandelten Patienten und 60 % der Patienten mit Plazebo ein (Abb. 1). Verglichen mit Plazebo reduzierte die ACE-Hemmer-Gabe bei Patienten mit fortgeschrittener Nieren-

insuffizienz (Gruppe 2) das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt damit relativ um 43 % (p=0,005).

Diese günstige Wirkung auf renale Parameter oder Tod war nicht auf die Blutdruck-Kontrolle zurückzuführen – ein kontinuierlicher Blutdruckabfall wurde in vergleichbarem Ausmaß in allen Studiengruppen verzeichnet. Die Benazepril-Gabe war außerdem mit einer 52%igen Reduktion der Proteinurie und einer 23%igen Reduktion des Abfalls der renalen Funktion verbunden.

Die Gesamtinzidenz der wichtigsten unerwünschten Wirkungen war unter Benazepril und Plazebo bei den Patienten der Gruppe 2 vergleichbar. Zwar waren während der Nachbeobachtungszeit die Serum-Kaliumionen-Werte der Patienten unter Benazepril signifikant höher als bei den Patienten unter Plazebo, die Differenzen aber nie größer als 0,5 mmol/l.

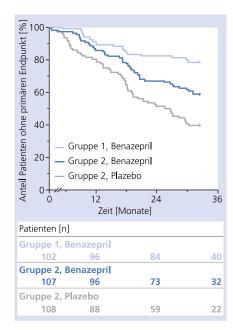


Abb.1. Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt (Verdoppelung der Serumcreatinin-Spiegel, Erkrankung im Endstadium oder Tod) nicht erreichten

Gruppe 1: Serumcreatinin-Spiegel zwischen 1,5 und 3,0 mg/dl

Gruppe 2: Serumcreatinin-Spiegel zwischen 3,1 und 5,0 mg/dl

#### **Diskussion und Fazit**

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann die Gabe des ACE-Hemmers Benazepril in Kombination mit einer antihypertensiven Therapie die Nieren schützen und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. Das Ansprechen auf die Medikation war unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate zu Studienbeginn. Der Abfall der glomerulären Filtrationsrate war bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz stärker als bei Patienten in leichteren Stadien und konnte durch Benazepril leicht gebremst werden. Doch zeigt der höhere Prozentsatz von Patienten der Gruppe 2, die den primären Endpunkt einer deutlichen renalen Verschlechterung oder Tod erreichten auch bei Gabe von Benazepril –, dass mit der ACE-Hemmer-Therapie in einem möglichst frühen Krankheitsstadium begonnen werden sollte.

Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz sind besonders anfällig für mögliche negative Auswirkungen von ACE-Hemmern auf die glomeruläre Filtrationsrate und die Kaliumionen-Ausscheidung. In der vorliegenden Studie trat ein Anstieg der Serumcreatinin-Spiegel (und auch des trockenen Hustens) meist in den ersten beiden Monaten nach Beginn der Benazepril-Therapie auf. Insgesamt war dann im Verlauf der Studie aber die Nebenwirkungsrate in den Gruppen vergleichbar. Eine regelmäßige Überprüfung von Nierenfunktion und Kaliumionen-Spiegeln sollte daher vor allem zu Behandlungsbeginn erfolgen.

Hou FF, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med 2006;354:131-40.

> Dr. Barbara Kreutzkamp, München

#### **PROTECT**

# Certoparin zur Thromboseprophylaxe bei Schlaganfall-Patienten

Certoparin schützt Patienten mit ischämischem Schlaganfall mindestens so wirksam und sicher vor thromboembolischen Ereignissen wie die Standardprophylaxe mit unfraktioniertem Heparin. Dies ergab die internationale randomisierte, doppelblind und kontrolliert durchgeführte PROTECT (Prophylaxis of thromboembolic events by certoparin trial).

Ohne Thromboembolieprophylaxe kommt es bei Patienten nach Schlaganfall in 20 bis 75 % der Fälle zu einer tiefen Venenthrombose und in 2 % der Fälle zu einer Lungenembolie. In der von der Firma Novartis unterstützten PROTECT sollte die Nichtunterlegenheit des niedermolekularen Heparins Certoparin (Mono-Embolex®) im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) gezeigt werden, gemessen an der Zahl thromboembolischer Ereignisse während der Behandlungszeit von 12 bis 16 Tagen. In die Studie wurden zwischen Januar 2001 und September 2003 in 37 europäischen Zentren 545 Patiensen gesucht. Ein erneutes Computer-

ten mit akutem ischämischem Schlaganfall und Beinparese aufgenommen. Eine Hirnblutung war bei ihnen computertomographisch ausgeschlossen worden. 272 Patienten erhielten innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn Certoparin (3000 I.E. Anti-Xa einmal täglich subkutan), 273 Patienten UFH (5000 I.E. dreimal täglich subkutan). Mit wiederholten Duplexsonographien wurde nach tiefen Beinvenenthrombo-

Tab. 1. Primärer Endpunkt in der PROTECT

	Gemäß Protokoll		Intention	to treat
	Certoparin (n=242)	UFH (n=248)	Certoparin (n=272)	UFH (n=273)
Primärer Endpunkt [n]	17 (7,0 %)	24 (9,7 %)	18 (8,6 %)	24 (8,8 %)
Proximale tiefe Venenthrombose [n]	17	23	18	23
Nichttödliche Lungenembolie [n]	0	0	0	0
Tod wegen Thromboembolie [n]	0	1	0	1

tomogramm war nach einer Woche vorgesehen, um zerebrale Blutungen oder hämorrhagische Transformation im Ischämieareal zu ermitteln. Die Patienten durften mit Ticlopdin, Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure ± Dipyridamol behandelt werden.

Primärer Endpunkt war die Kombination aus verschiedenen thromboembolischen Ereignissen wie symptomatische oder asymptomatische proximale tiefe Venenthrombose, symptomatische Lungenembolie oder Tod aufgrund einer venösen Thromboembolie während der Behandlung.

Wie **Tabelle 1** zeigt, konnte sowohl in der Per-Protocol- wie auch in der Intention-to-treat-Analyse des primären Endpunkts der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Certoparin geführt werden. Die Sterblichkeit war in beiden Gruppen gering (je 2,6%), das Blutungsrisiko ebenfalls (parenchymatöse intrakranielle Blutungen 0,7 % unter Certoparin und 1,1 % unter UFH, schwere extrakranielle Blutungen 0,4 % unter Certoparin und 0,7 % unter UFH).

#### Fazit

Die Ergebnisse der PROTECT zeigen, dass das niedermolekulare Heparin Certoparin in der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten nach Schlaganfall mindestens gleich gut wirksam und verträglich ist. Das niedermolekulare Heparin ist leichter zu handhaben, da es nur einmal

täglich in einer festen Dosis appliziert werden muss. Certoparin ist seit Oktober 2005 für die Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Schlaganfall zugelassen.

Die Daten der PROTECT erlauben allerdings keinen Rückschluss darauf, ob die Heparine auch die Folgen des Schlaganfalls selbst möglicherweise günstig beeinflussen.

#### Quelle

Diener HC, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin. Stroke 2006;37:139–44.

sh

#### **Chemotherapie-induzierte Neutropenie**

# Wie sinnvoll ist eine antimikrobielle Prophylaxe?

Eine prophylaktische Behandlung mit dem Fluorchinolon Levofloxacin konnte bei Krebspatienten mit Neutropenie das Auftreten von Fieber und anderen infektionsbedingten Ereignissen reduzieren und war gut verträglich. Welche Folgen die Antibiotikum-Prophylaxe längerfristig auf die mikrobielle Resistenzentwicklung hat, ist derzeit allerdings noch nicht bekannt.

Die erfolgreichere Behandlung infektiöser Komplikationen hat in den letzten Jahrzehnten wesentlich zu den Fortschritten in der Krebstherapie beigetragen. Ein großes Risiko liegt in der Chemotherapie-induzierten Neutropenie, aus der sich eine rasch fortschreitende Sepsis entwickeln kann. Nachdem man die entsprechenden Erreger zunächst empirisch mit antibakteriellen Wirkstoffen behandelte, wurde in letzter Zeit verstärkt untersucht, welchen Nutzen eine Antibiotikum-Prophylaxe von Beginn der Chemotherapie an hat. Die Ergebnisse aktueller Studien zur Wirksamkeit einer solchen Prophylaxe sind allerdings widersprüchlich und haben viele Fragen zu Nebenwirkungen und zum Auftreten resistenter Organismen aufgeworfen.

Ziel einer großen prospektiven, doppelblinden, randomisierten, Plazebokontrollierten Studie war es, diese Problematik bei Krebspatienten mit einem hohen Risiko für eine Chemotherapieinduzierte Neutropenie näher zu untersuchen. Die Studie wurde zwischen April 2001 und März 2003 an 35 klinischen Zentren in Italien durchgeführt. Als prophylaktischer antimikrobieller Wirkstofff wurde Levofloxacin (Tavanic®) eingesetzt, ein Fluorchinolon mit einem ausgedehnten Wirkungsspektrum bei grampositiven Bakterien (Fluorchinolon der Gruppe 3 gemäß der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft).

Studienteilnehmer waren 760 erwachsene Patienten mit akuter Leukämie, soliden Tumoren oder Lymphomen, die nacheinander in die teilnehmenden Kliniken eingeliefert wurden und ein Risiko für eine Chemotherapie-induzierte Neutropenie (<1000 Neutrophile/mm<sup>3</sup>) mit einer Dauer von mehr als sieben Tagen aufwiesen. Dabei wurden Patienten mit akuter Leukämie als Hochrisikogruppe für Infektionen eingestuft, weil sie in der Regel eine längere und schwerere Neutropenie entwickeln. Bei Studienteilnehmern mit soliden Tumoren und Lymphomen, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, schätzte man das Risiko für eine Infektion geringer ein.

Alle Patienten wurden ein bis drei Tage vor Gabe der zytotoxischen Chemotherapie in die Studie aufgenommen: 384 Patienten wurden randomisiert der Plazebo-Gruppe, 376 der Levofloxacin-Gruppe (oral 500 mg/d) zugeordnet.

Die antimikrobielle Prophylaxe wurde so lange durchgeführt, bis die Neutropenie zurückgegangen war. Die Patienten wurden täglich auf *klinische Anzeichen* einer Infektion untersucht. Stiegen die axillären Temperaturen einmal am Tag auf über 38,5 °C oder innerhalb einer Zeitspanne von 12 Stunden zweimal auf über 38 °C und wurde eine Infektion vermutet, wurden Proben für mikrobiologische Kulturen entnommen und eine empirische antibakterielle Therapie ein-

geleitet. Als primärer Studienendpunkt wurde das Auftreten von Fieber während der Neutropenie definiert, das eine empirische antibakterielle Therapie erforderlich machte.

Eine Intention-to-treat-Analyse ergab, dass bei einer Levofloxacin-Prophylaxe 65% der Patienten während der Neutropenie *Fieber* hatten, im Vergleich zu 85% in der Plazebo-Gruppe (243 von 375 vs. 308 von 363; relatives Risiko 0,76; absolute Risikodifferenz –20%; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] –26 bis –14%; p=0,001).

Weiterhin traten bei Patienten, die prophylaktisch Levofloxacin erhielten, im Vergleich zu Plazebo signifikant weniger

- mikrobiell dokumentierte Infektionen (absolute Risikodifferenz –17%; 95%-KI –24 bis –10%; p<0,001),
- Bakteriämien (absolute Risikodifferenz –16%; 95%-KI –22 bis –9%; p<0,001) sowie</li>
- gramnegative Bakteriämien (absolute Risikodifferenz –7 %; 95%-KI –10 bis –2 %; p<0,01) auf.

Compliance und Verträglichkeit waren in beiden Studiengruppen gut und fielen vergleichbar aus.

Für die Sterblichkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Plazebo- und der Levofloxacin-Gruppe beobachtet werden. Die Wirkungen der Prophylaxe waren von der zugrunde liegenden Krankheit unabhängig und bei Patienten mit akuter Leukämie und bei solchen mit soliden Tumoren oder Lymphomen vergleichbar.

#### Fazit

Bei Krebspatienten mit hohem Risiko für eine Neutropenie konnte durch die Prophylaxe mit Levofloxacin das Auftreten von Fieber sowie die Anzahl mikrobiell dokumentierter Infektionen, Bakteriämien und

gramnegativer Bakteriämien reduziert werden. Die infektionsbedingte Sterblichkeit wurde allerdings nicht erniedrigt. Unklar ist derzeit noch, wie hoch die Risiken einer Resistenzentwicklung eingeschätzt werden müssen. Eine sorgfältige Über-

wachung dieser ist deshalb bei einer prophylaktischen Therapie mit Levofloxacin unerlässlich.

#### Quellen

Bucaneve G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005;353: 977–87.

Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. N Engl J Med 2005;353;1052–4.

> Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

#### Klinische Studien

# Wann sollten sie vorzeitig gestoppt werden?

Immer häufiger werden randomisierte klinische Studien vorzeitig beendet, weil angeblich bereits ein medizinischer Nutzen beobachtet wurde. Diese Ergebnisse sind skeptisch zu beurteilen.

Werden in randomisierten klinischen Studien früher größere Behandlungserfolge festgestellt als erwartet, gilt das häufig als Hinweis dafür, dass die eine Behandlungsmethode der anderen überlegen ist; die Untersuchung wird vorzeitig beendet. Solche Studien erregen meist große Aufmerksamkeit. Bislang finden sich in der medizinischen Literatur allerdings kaum Informationen zur Häufigkeit abgebrochener Studien, ihrer Größe und der Plausibilität der Behandlungseffekte. Unklar bleibt oft auch, wie und warum entschieden wurde, die Studie zu stoppen. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden bis November 2004 in Medline, Embase, Current Contents und Fachzeitschriften Studien identifiziert, die wegen eines angeblichen Nutzens vorzeitig abgebrochen wurden. Den Publikationen wurden folgende Informationen entnommen: Themengebiet und Art der getesteten Intervention, zum Studienabbruch führender Endpunkt, Behandlungseffekte, Länge der Nachbeobachtung, geschätzte Stichprobengröße und Gesamtzahl untersuchter Stichproben, Rolle eines Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitees für den Studienabbruch, Anzahl der geplanten und durchgeführten Interimsanalysen, Vorhandensein und Art von Überwachungsmethoden, statistische Grenzwerte sowie Änderungsmaßnahmen für Interimsanalysen und vorzeitiges Studienende.

143 randomisierte klinische Studien wurden ausgewertet; die Mehrzahl

(n=92) wurde in renommierten medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht. In erster Linie handelte es sich um Industrie-gesponserte Arzneimittelstudien bei kardiologischen Erkrankungen, Krebs und AIDS. Im Beobachtungszeitraum *stieg* der Anteil der abgebrochenen Studien von 0,5% in der Zeit zwischen 1990 und 1994 auf 1,2% zwischen 2000 und 2004. Die vorzeitig beendeten Studien wiesen im Durchschnitt folgende Merkmale auf:

- 63 % der geplanten Stichproben wurden rekrutiert
- Abbruch nach 13 Monaten (Median)
- Eine Interimsanalyse
- 66 Patienten (Median) erreichten den Endpunkt, der zum Studienabbruch führte

Von den analysierten 143 Studien verfügten 99 (69%) über ein Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee, 68 davon machten Angaben über seine Zusammensetzung. Bei 135 Studien (94%) fehlten Angaben zu mindestens einem der folgenden Punkte:

- Geplante Stichprobengröße (n=28)
- Interimsanalyse, nach der die Studie abgebrochen wurde (n=45)
- Statistisch abgesicherte Regeln für die Abbruchentscheidung (n=48)
- Angepasste Analyse zur Interimsüberwachung und zur Studienverkürzung (n=129)

Das mittlere Risikoverhältnis aller untersuchten Studien mit dichotomen Ergebnissen, die über Ereignisraten berichteten, lag bei 0,53 (Interquartilab-

stand, IQR 0,28–0,66). Studien, in denen sich weniger Ereignisse (Endpunkte für den Studienabbruch) ansammelten, zeigten größere Behandlungseffekte (Odds-Ratio 28, 95%-Konfidenzintervall 11–73).

#### Fazit

Randomisierte klinische Studien werden immer häufiger vorzeitig beendet, ohne genaue Informationen über die Methoden zu geben, die diesen Schritt rechtfertigen. Solche Untersuchungen sollten, auch wenn sie in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht werden, äußerst kritisch betrachtet werden. Studien, die wegen eines angeblichen Nutzens frühzeitig beendet werden, insbesondere solche mit wenigen Endpunkten, berichten häufig über Behandlungseffekte, die größer ausfallen als die von zu Ende geführten Untersuchungen. Alle größeren Studien sollten deshalb über ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee verfügen, das effektiv funktioniert und – unterstützt durch statistische Grenzwerte für medizinischen Nutzen – kluge Entscheidungen trifft. Entscheidend ist, dass sich alle Beteiligten - Datenüberwachungskomitee, Forscher und Sponsoren – der vollen Tragweite ihrer Empfehlungen für die öffentliche Gesundheit bewusst sind.

#### Quellen

Montori VM, et al. Randomized trials stopped early for benefit. JAMA 2005;294:2203–9. Pocock SJ. When (not) to stop a clinical trial for benefit. JAMA 2005;294:2228–30.

> Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

# **Aus Forschung & Entwicklung**

#### Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

# Therapie chronischer Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektionen

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmako- kinetik	Nebenwir- kungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
CPG 10101, Actilon™, Couley Pharmaceutical Group, Inc., [1, 2]	Immunmodulator, Selektiver Toll-like-Rezeptor- 9(TLR-9)-Agonist, Therapie chronischer HCV- Infektionen (zunächst ins- besondere Behandlung von Problempatienten mit chroni- scher HCV-Infektion Genotyp 1, HCV-1)	Bindung des synthetischen Oligonucleotids an TLR-9 auf dendritischen Zellen und B-Zellen initiiert und beschleunigt/verstärkt körpereigene antivirale Mechamismen sowohl des angeborenen (z. B. Produktion antiviraler Zytokine) als auch des erworbenen Immunsys- tems (insbesondere Aktivie- rung zytotoxischer T-Zellen)	Subkutane Injektion	Leichte bis moderate Ne- benwirkun- gen (ähnlich wie bei der Gabe von pegyliertem Interferon- alfa und Ribavirin: z. B. Kopfschmer- zen, grip- peähnliche Symptome)	Phase-I/-II läuft; Monotherapie und Kombinati- on mit pegylier- tem Interferon- alfa und/oder Ribavirin bei Patienten mit therapierefrak- tärer chroni- scher HCV-1- Infektion	Insbesondere durch die Dreifachkombination konnte bei diesen schwer behandelbaren Patienten frühes virologisches Ansprechen häufiger erreicht werden als mit Standard-Therapie, gleiches gilt für die Reduktion der HCV-RNS unter die Nachweisgrenze; gezeigt werden müssen nun auch anhaltende antivirale Effekte
SCH 503034, Schering-Plough, [3–6]	Therapie chronischer HCV-		Orale Gabe	Leichte bis moderate Nebenwir- kungen, am häufigsten Kopfschmer- zen, daneben Myalgien, Rigor	Phase-I/-II läuft; Mono- therapie und Kombination mit pegyliertem Interferon-alfa bei Patienten mit therapiere- fraktärer chro- nischer HCV-1- Infektion; Fast-track-Sta- tus FDA	Viel versprechend in Kombination mit pegy- liertem Interferon-alfa bei Problempatienten, die bislang nicht zufrieden- stellend therapiert werden konnten (gute, rasche, dosisabhängige Reduktion der Virusmen- ge im Serum sowie der ALT-Werte); untersucht wird auch der Nutzen einer Hinzunahme von Ribavirin
INNO101 (E1), Innogenetics, [7–9]	Therapeutische Vakzine, rekombinantes HCV Envelop- Protein E1 Therapie chronischer HCV- Infektionen (insbesondere Behandlung von Problempati- enten mit chronischer HCV-1- Infektion)		Intramuskuläre, subkutane In- jektion	Gut verträg- lich	Phase-II läuft (Ergebnisse liegen bis zu 15 Monaten Therapie vor, Studie zur The- rapiedauer von 3 Jahren läuft)	Bislang wurde eine deutliche Stimulation der Immunantwort gezeigt, weiterhin scheint mit der Therapie eine (weitere) fibrotische Veränderung der Leber aufgehalten zu werden

Weitere viel versprechende Substanzen sind beispielsweise Polymerase-Inhibitoren wie HCV-796 (Viropharma), R1626 (Roche) und Valopicitabine (NM283; Novartis), der Protease-Inhibitor VX-950 (Vertex Pharmaceuticals) und langwirksames mit Albumin fusioniertes Interferon-alfa (Albumin-Interferon alfa – Albuferon-Alfa<sup>TM</sup>, Human Genome Sciences).

#### Literatur

- 1. Mc Hutchison JG, et al. J Hepatol 2006;44 (Suppl 2):S269.
- 2. http://www.coleypharma.com/coley/pipeline
- 3. Zeuzem S, et al. Abstract 67484, AASLD 2005.
- 4. Zeuzem S, et al. Abstract 67627, AASLD 2005
- 5. Zhang J, et al. Abstract 66787, AASLD 2005.
- 6. Zeuzem S, et al. J Hepatol 2006;44(Suppl 2):
- 7. http://www.innogenetics.com/site/therapeutics.html
- 8. Nevens F, et al. Hepatology 2003;38:1289–96.
- Wedemeyer H, et al. J Hepatol 2006;44 (Suppl 2):S229.

#### Krebserkrankungen

# Neue Ziele für die Therapie

Nach wie vor ist man intensiv auf der Suche nach neuen Zielen für eine wirksame Therapie von Krebserkrankungen. Derzeit wird beispielsweise intensiv an Substanzen geforscht, mit denen Ziele wie die Histondesacetylase, Aurorakinasen, Notch, Insulin-like-growth-factor-Rezeptor Typ 1 und Prostata-Stammzellantigen angegangen werden können.

Abb. 2. Aurorakinasehemmer VX-680

Histondesacetylasehemmer können den programmierten Zelltod – die Apoptose – aktivieren und so möglicherweise das Tumorwachstum stoppen. Verschiedene Substanzen befinden sich in klinischer Entwicklung. Mit am weitesten entwickelt ist Vorinostat (**Abb. 1**), das bei hämatologischen und soliden Tumoren untersucht wird.

Aurorakinasen gehören zur Familie der Serin-/Threoninkinasen, die bei der zellulären Mitose eine Rolle spielen. Aurorakinasen phosphorylieren verschiedene Proteine, die an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Aurora A beispielsweise spielt eine wichtige Rolle bei der Spindelbildung und Zentrosomenreifung. Die Aurorakinasen wurden 1997 entdeckt und schon bald wurde klar, dass es zur Tumorentstehung Verbindungen gibt. Viele Tumoren überexprimieren Aurorakinasen. Eine verstärkte Bildung von Aurora A, das als Onkogen gilt, wurde in mehr als 50% von Kolorektal-, Eierstock- und Magentumoren nachgewiesen, und bei 94% der invasiven Adenokarzinome der Brust. VX-680 (Abb. 2) ist ein Aurorakinasehemmer, der die Mitose un-

Abb. 1. Histondesacetylasehemmer Vorinostat (Suberoylanilid-Hydroxamsäure, SAHA)

terbricht und Apoptose induziert. In vitro und in vivo zeigte die Substanz eine Wirkung gegen Leukämie, Lymphome und verschiedene Zelllinien von soliden Tumoren. VX-680 befindet sich derzeit in Phase I der klinischen Prüfung.

Ein sehr weit im Organismus verbreiteter Signalweg von Zelle zu Zelle ist der so genannte Notch-Signalweg. Er spielt bei vielen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Die Notch-Eiweißfamilie ist ein zentraler Regulator in der Zelldifferenzierung, sie ist also dann von Bedeutung, wenn Stammzellen beginnen, speziellere Funktionen zu übernehmen. Bislang sind vier Notch-Gene identifiziert, Notch 1, Notch 2, Notch 3 und Notch 4. Mutationen der Gene sind mit der Bildung maligner Zellen vergesellschaftet. Die meisten mutierten Formen von Notch 1 benötigen die Aktivität einer Gamma-Sekretase, die wiederum durch Gamma-Sekretasehemmer beeinflusst werden kann. Gamma-Sekretasehemmer könnten also eine Möglichkeit sein, um die Krebsformen zu therapieren, die durch den Notch-Signalweg stimuliert werden. Mit MK 0752 befindet sich ein oraler Notch-Hemmer in Phase I der klinischen Prüfung.

Ein weiterer Angriffspunkt ist der *Insulin-like-Growth-Factor-Rezeptor Typ 1* (IGF-1R), von dem vielfältige Funktionen bekannt sind, beispielweise:

- Mitogene Wirkung in vielen Zellen
- Fördert Größenwachstum der Zelle

- Spielt eine wichtige Rolle bei der Zelltransformation
- Schützt Zellen vor Apoptose
- Fördert Differenzierung der Zelle
- Reguliert Zelladhäsion und Beweglichkeit
- Begünstigt das Zellüberleben

IGF-1R ist eine Rezeptortyrosinkinase. Prospektive epidemiologische Studien haben gezeigt, dass zwischen IGF-1R-Ligandenspiegeln und erhöhtem Risiko für Brustkrebs-, Prostata- und Kolonkarzinom ein Zusammenhang besteht. IGF-1R wird von den meisten menschlichen Zellen exprimiert. Er weist 70% Homologie zum Insulin-Rezeptor auf. Mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wird versucht, diesen Rezeptor zu hemmen.

Das *Prostatastammzellantigen* ist ein Oberflächenglykoprotein mit 123 Aminosäuren. Es wird von Prostatakarzinomen, Blasen- und Pankreaskarzinomen stark exprimiert. Die Überexpression korreliert mit einem hohen Risiko für einen Rückfall nach einer primären Therapie des Prostatakrebs. Auch hier werden humanisierte monoklonale Antikörper geprüft.

#### Quelle

Stanley Frankel, Satellitensymposium "Advances in cancer care: novel therapeutics options", veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen des ECCO 13, Paris, 1. November 2005.

sh

# Die Arzneimitteltherapie im Internet: http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT

#### **Zielgerichtete Tumortherapie**

# Sunitinib – ein neuer oraler Multi-Tyrosinkinase-Hemmer

Sunitinib ist als Sutent® seit Anfang 2006 in den USA bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und bei gastrointestinalen Stromatumoren nach Imatinib-Versagen oder -Unverträglichkeit zugelassen. In Europa wurden die Zulassungen beantragt, eine positive Empfehlung liegt vor. Die bislang verfügbaren Studienergebnisse wurden auf einem von der Firma Pfizer unterstützten Symposium beim 27. Deutschen Krebskongress im März 2006 in Berlin zusammengefasst.

Sunitinib hemmt sowohl die Angiogenese als auch das Tumorwachstum, es blockiert folgende Wachstumsfaktor-Rezeptoren:

- Vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R)
- Platelet derived growth factor receptor (PDGF-R)
- Stem cell factor receptor (c-KIT)
- Glial cell-line derived neutropenic factor receptor (RET)
- FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)

Die Substanz kann oral gegeben werden. Das bislang am häufigsten untersuchte Dosierungsschema besteht in einer intermittierenden Gabe: 4 Wochen Therapie mit 50 mg Sunitinib einmal täglich, gefolgt von einer Pause von 2 Wochen, dann wieder 4 Wochen Sunitinib usw. Eine kontinuierliche Gabe wird derzeit in Studien untersucht.

Die maximale Plasmakonzentration wird 6 bis 12 Stunden nach der Einnahme erreicht, die Nahrungsaufnahme hat keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit. Sunitinib hat eine lange Halbwertszeit von etwa 40 Stunden, außerdem entsteht bei der Metabolisierung über CYP3A4 ein aktiver Metabo-

lit, der selbst eine Halbwertszeit von 80 Stunden hat. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit den Fäzes. Hinweise auf eine Kumulation mit erhöhter Toxizität liegen nicht vor.

Sunitinib wurde bei verschiedenen Tumorarten untersucht. Am weitesten fortgeschritten ist die klinische Entwicklung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach Versagen einer Zytokin-Therapie und bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) nach Versagen einer Imatinib-Therapie (Glivec®). In beiden Indikationen wurde Sunitinib im Januar 2006 in den USA zugelassen, in Europa wurden die Anträge gestellt. Untersucht wird Sunitinib außerdem bei Mammakarzinom.

#### Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinome machen etwa 2% aller Krebsarten in Deutschland aus. Beim Nierenzellkarzinom ist die operative Therapie die einzige kurative Behandlungsoption. Chemo-, Strahlenund Hormontherapien sind weitgehend wirkungslos. Mit Interleukin-2- und Interferon-alfa-gestützten Behandlungsregimen konnten in Studien bei bis zu

CI CH<sub>3</sub> COOH

Abb. 1. Sunitinib (Sutent®) und Sorafenib (Nexavar®)

30% der metastasierten Patienten objektive Remissionen erzielt werden. Eine Zytokin-basierte Therapie möglicherweise in Kombination mit Fluorouracil gilt derzeit als Standard.

Für Patienten, bei denen nach einer Zytokin-Therapie die Erkrankung fortschreitet, oder die eine Zytokin-Therapie nicht vertragen, gab es bislang keine Therapieoption.

Zu *Sunitinib* (**Abb. 1**) gibt es mehrere Phase-II-Studien, in denen eine Ansprechrate von etwa 40% gesehen wurde und ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,2 Monaten.

In einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie mit 605 Patienten soll nun der Einsatz von Sunitinib in der First-Line-Therapie im direkten Vergleich zu einer Interferon-alfa-Therapie untersucht werden.

Zu Sorafenib (Abb. 1), ebenfalls ein Multi-Tyrosinkinase-Hemmer, läuft eine Phase-III-Studie mit 905 Patienten, die nach Versagen einer Zytokin-Therapie entweder Plazebo oder Sorafenib 400 mg oral zweimal täglich erhalten. In dieser Studie zeigte sich bei einer Zwischenanalyse ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben in der Sorafenib-Gruppe, so dass den Patienten in der Plazebo-Gruppe ein Wechsel in die Verum-Gruppe angeboten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie, das mediane Überleben, ist derzeit noch nicht erreicht.

#### **Gastrointestinale Stromatumoren**

GIST (gastrointestinale Stromatumoren) sind sehr selten. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei etwa 1200 bis 1600 Neuerkrankungen pro Jahr. Der erste Therapieansatz ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors. Für Patienten, bei denen es danach zu einem Rezidiv kommt oder die Erkrankung bereits metastasiert ist, ist eine Imatinib-Therapie (Glivec®) indiziert. Trotz der guten Wirksamkeit von Imatinib bei gastrointestinalen Stromatumoren kommt es zu Progressionen. Eine Dosiserhöhung von 400 mg Imatinib auf 800 mg/Tag kann bei vielen dieser Patienten das Tumorwachstum erneut aufhalten. Bei einem weiteren

Fortschreiten des Tumors standen bislang keine therapeutischen Möglichkeiten mehr zur Verfügung.

Sunitinib verlängerte in einer Phase-III-Studie bei 312 Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren und Fortschreiten der Erkrankung trotz hochdosierter Imatinib-Therapie (800 mg/Tag) oder mit Imatinib-Unverträglichkeit die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung auf 6,3 Monate (Plazebo: 1,4 Monate, p<0,0001). Aufgrund der guten Wirksamkeit wurde die Studie im Januar 2005 entblindet und den Patienten in der Plazebo-Gruppe die Verum-Therapie angeboten. Die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug in der Sunitinib-Gruppe 79,4% im Vergleich zu 56,9% in der Plazebo-Gruppe. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht.

Mögliche unerwünschte Wirkungen von Sunitinib, mit denen bei Imatinib nicht zu rechnen ist, sind Stomatitis, Hand-Fuss-Syndrom, Hypertonie, Hautdiskolorationen, Weiß-Färbung der Haare, Lipase-Erhöhung und Hypothyreose. Sunitinib verursacht im Vergleich zu Imatinib weniger Anämien, aber etwas mehr Thrombozytopenien, die bei gastrointestinalen Stromatumoren problematisch sind, weil diese Tumoren ohnehin leicht bluten.

In einer weiteren Studie soll Sunitinib bei Patienten mit Krankheitsprogress bei 400-mg-Imatinib mit einer Imatinib-Dosiserhöhung verglichen werden. Außerdem soll Sunitinib auch in der First-Line-Therapie mit Imatinib verglichen werden.

#### Quellen

Prof. Dr. Kurt-Werner Possinger, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Jan Roigas, Berlin, Prof. Dr. Jochen Schütte, Düsseldorf, Satellitensymposium "Multi-Targeting: Durchbruch in der Krebstherapie", veranstaltet von Pfizer im Rahmen des 27. Deutschen Krebskongresses in Berlin, am 24. März 2006.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft
für Urologie: Nierenzellkarzinom. AWMF
online www.uni-duesseldorf.de/AWMF, zugegriffen am 11. April 2006.

Sutent® Prescribing information. Stand Januar 2006.

Bettina Martini, Stuttgart

# **Therapiehinweise**

#### Cyclooxygenase-2-Hemmer

# Kein vermindertes gastrointestinales Risiko im Vergleich zu nichtselektiven NSAR

Entgegen früherer Annahmen scheinen Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer verglichen mit nichtselektiven nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu senken. Durch die gleichzeitige Anwendung von Ulkustherapeutika konnte die gastrointestinale Sicherheit aller NSAR – mit Ausnahme von Diclofenac – erhöht werden.

Nichtselektive nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden weit verbreitet zur Behandlung von Schmerzen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt. Sie sind allerdings bekannt für ihre teilweise schweren *gastrointestinalen Nebenwirkungen* wie Dyspepsie, Ulkusbildung, Blutungen oder sogar Todesfälle. Die *selektiven Hemmstoffe* der Cyclooxygenase 2 (COX-2) wurden mit dem Ziel entwickelt, die gastrointestinale Verträglichkeit im Vergleich zu nichtselektiven NSAR zu verbessern. Die heutigen Therapieempfehlungen be-

inhalten entweder eine Kombination aus nichtselektiven NSAR und Ulkustherapeutika oder die alleinige Gabe eines COX-2-Hemmers. Über die Langzeitrisiken der COX-2-Hemmer ist bislang jedoch nur wenig bekannt. Hinweise auf eine *erhöhte kardiovaskuläre Toxizität* führten bereits zu einer weltweiten Marktrücknahme von Rofecoxib. Nach diesen Zwischenfällen ist auch das *gastrointestinale Risiko* dieser Substanzklasse wieder zunehmend in die Diskussion geraten.

In einer aktuellen bevölkerungsgestützten Fall-Kontroll-Studie wurde das Risiko für Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt von verschiedenen COX-2-Hemmern mit dem von nichtselektiven NSAR verglichen. Durchgeführt wurde die Untersuchung in 367 Allgemeinarztpraxen in Großbritannien, die ihre Daten in eine nationale Datenbank einspeicherten. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 25 Jahren mit der Erstdiagnose eines Ereignisses im oberen Gastrointestinaltrakt. Zwischen August 2000 und Juli 2004 wurden 9407 Fallpatienten, deren medizinische Daten mindestens drei Jahre dokumentiert waren, identifiziert sowie 88 867 passende Kontrollen in die Studie aufgenommen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt belief sich auf 1,36 pro 1000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,34-1,39). Bei 4176 von 9407 Fällen (44,4%) trat ein unkompliziertes gastrointestinales Ereignis auf, bei 5231

(55,6%) ein komplizierter Zwischenfall (Blutung, Perforation oder Operation). 4253 der 9407 Fallpatienten (45,2%) war ein NSAR und 931 (9,9%) ein COX-2-Hemmer in den vorangegangenen drei Jahren verordnet worden; dieser Anteil lag bei Kontrollpersonen bei 33,3 und 5,6% (nichtangeglichenes Odds-Ratio [OR] 1,69; 95%-KI 1,62–1,77; p<0,001 sowie 1,89; 1,75–2,04; p<0,001).

Unter den Fallpatienten war ein größerer Prozentsatz übergewichtig, rauchte, wies zusätzlich Erkrankungen wie ischämische Herzkrankheiten, Diabetes mellitus, Hypertonie, Arthrose oder rheumatoide Arthritis auf und nahm Antidepressiva, CSE-Hemmer sowie Ulkustherapeutika ein.

Das höchste angeglichene relative Risiko für Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt stand in Zusammenhang mit der laufenden Einnahme

von Naproxen (angeglichenes OR 2,12; 95%-KI 1,73–2,58), gefolgt von

- Diclofenac (1,96; 1,78–2,15),
- Acetylsalicylsäure (1,60; 1,49–1,72),
- Rofecoxib (1,56; 1,30–1,87) und
- Ibuprofen (1,42; 1,27–1,59),

jeweils verglichen mit keiner Arzneimitteleinnahme in den vergangenen drei Jahren.

Kein deutlich erhöhtes Risiko wurde für die laufende Anwendung von Celecoxib gefunden (1,11; 0,87–1,41), allerdings waren die Fallzahlen niedrig.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen wurden bei gleichzeitiger Gabe von Ulkustherapeutika (Protonenpumpenhemmer, Misoprostol) und NSAR gefunden. Mit Ausnahme von Diclofenac konnte durch eine Kombination mit Ulkustherapeutika das erhöhte Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen deutlich vermindert werden. Bei Diclo-

fenac allerdings war das angeglichene Odds-Ratio auch unter der kombinierten Einnahme immer noch erhöht (1,49; 1,26–1,76).

#### Fazit

Diese Daten sprechen nicht für eine signifikant höhere gastrointestinale Sicherheit der COX-2-Hemmer im Vergleich zu den herkömmlichen NSAR. Mit Ausnahme von Diclofenac scheint jedoch die kombinierte Gabe von NSAR und Ulkustherapeutika einen Vorteil zu bringen.

#### Ouelle

Hippisley-Cox J, et al. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005;331:1310–2.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

## Ösophagusvarizen

# Betablocker nicht zur Primärprävention geeignet

Nichtselektive Betablocker konnten bei Zirrhose-Patienten mit Pfortaderhochdruck die gastroösophageale Varizen-Bildung nicht verhindern, ihr Einsatz war aber mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate verbunden.

Bei Zirrhose-Patienten mit Pfortaderhochdruck ist eine Blutung aus gastroösophagealen Varizen die am meisten gefürchtete Komplikation und eine der Haupttodesursachen. Therapiemaßnahmen umfassen die Kompression mit einer Ballonsonde sowie die endoskopische Sklerotherapie, kombiniert mit einer pharmakologischen Senkung des portalen Blutdrucks und -flusses, beispielsweise mit Vasopressin-Analoga. Alternative Eingriffe wie die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts oder eine Lebertransplantation kommen bei Patienten mit Ösophagusvarizen zum Einsatz, deren Blutung durch die endoskopischen Maßnahmen nicht gestoppt werden konnte, oder bei Patienten mit

Blutungen aus gastrischen oder ektopischen Varizen.

Die Primärprophylaxe bei Zirrhose-Patienten mit Varizen wird heute oft mit nichtselektiven Betablockern, wie Propranolol, Nadolol oder Timolol durchgeführt. Die Wirkungsmechanismen dieser Substanzen sind komplex und variieren mit der Dosis: Niedrige Dosen führen zu einer splanchnischen Vasokonstriktion, die einen reduzierten Pfortaderblutfluss und einen verringerten portalen Blutdruck zur Folge hat; wird die Dosis erhöht, wird der Pfortaderblutfluss durch den Effekt dieser Wirkstoffe auf die Herzleistung weiter vermindert. Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass weniger portosystemische Kollateralen, wichtige Vorläufer für die

Varizen-Bildung, entwickelt werden. Während verschiedene randomisierte Studien die Wirksamkeit von nichtselektiven Betablockern als Mittel der ersten Wahl in der Primärprophylaxe bei bereits vorhandenen Ösophagusvarizen belegen, ist nicht bekannt, ob sie auch die Entstehung von Varizen verhindern können. Dies zu untersuchen, war Ziel einer randomisierten, doppelblinden Plazebo-kontrollierten klinischen Studie. Weiterhin wurde analysiert, ob sich Ausgangs- und sequenzielle Messwerte des hepatischen Venendruckgradienten (HVPG) zur Vorhersage der gastroösophagealen Varizen-Bildung eignen.

Die Studienteilnehmer wurden zwischen August 1993 und März 1999 in vier klinischen Zentren in Europa und USA in die Untersuchung aufgenommen und bis September 2002 nachbeobachtet. Geeignete Patienten litten an Zirrhose und Pfortaderhochdruck, definiert durch einen HVPG von mindestens 6 mm Hg, wiesen keine gastroösophagealen Varizen auf und waren zwischen 18 und 75 Jahre alt. Von den 213 Patienten

wurden 108 in die Timolol- und 105 in die Plazebo-Gruppe randomisiert.

Zu Studienbeginn, ein und drei Monate nach der Randomisierung sowie alle drei Monate danach wurden die Patienten klinisch untersucht. Endoskopische und HVPG-Messungen wurden jährlich wiederholt. Als primärer Studienendpunkt wurde die Entwicklung von gastroösophagealen Varizen oder Varizen-Blutungen definiert.

Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 54,9 Monaten differierte die primäre Endpunktrate mit 39 und 40% (p=0,89) in Verumund Plazebo-Gruppe *nicht signifikant*. Auch in der Häufigkeit von Aszites, Enzephalopathie, Lebertransplantation oder Todesfällen wurde kein deutlicher Unterschied beobachtet. Dagegen traten *schwere Nebenwirkungen* wie Bradykardie, starke Müdigkeit, Kurzatmig-

keit oder Impotenz bei der Gabe von Timolol häufiger auf als bei Plazebo-Gabe (18 % vs. 6 %, p=0,006).

Zwischen der *Bildung* gastroösophagealer Varizen und dem *Ausgangs-HVPG* ließ sich ein Zusammenhang feststellen: Patienten mit einem Ausgangs-HVPG <10 mm Hg entwickelten weniger häufig Varizen, das gleiche galt für Patienten, deren HVPG-Wert in einem Jahr um >10% abnahm. Dagegen traten bei Studienteilnehmern, deren HVPG-Wert in einem Jahr um >10% zunahm, deutlich mehr Varizen auf.

#### **Fazit**

Nichtselektive Betablocker haben ihren festen Platz in der Prophylaxe von Varizen-Blutungen bei Patienten mit bereits vorhandenen Varizen. Bei Zirrhose-Patienten mit Pfortaderhochdruck scheinen sie keine Vorteile zu haben. Sie konnten einer gastroösophagealen Varizen-Bildung nicht vorbeugen und zeigten eine erhöhte Nebenwirkungsrate. Dagegen gilt der prognostische Nutzen des Ausgangs-HVPG-Werts und einer anschließenden Reduktion um mehr als 10% als gesichert. Die Senkung des HVPG-Werts sollte deshalb auch das Ziel in der pharmakologischen Prävention gastroösophagealer Varizen sein.

#### Ouellen

Groszmann RJ, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005;353:2254–61. Mukherjee S, Sorrell MF. Beta-blockers to prevent esophageal varices – an unfilled promise.

N Engl J Med 2005;353:2288-90.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

#### **EGFR-Hemmer**

# Cetuximab plus Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Der monoklonale Antikörper Cetuximab verlängerte in Kombination mit einer Strahlentherapie signifikant das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie. So das Ergebnis einer randomisierten Studie mit 424 Patienten. Die Ergebnisse wurden im Rahmen des diesjährigen Krebskongresses im März in Berlin auf einer von Merck unterstützten Veranstaltung vorgestellt. Die Zulassung in Europa wurde im Frühjahr 2006 erteilt.

Kopf-Hals-Tumoren sind bei Männern die sechsthäufigste Krebstodesursache. In Deutschland erkranken im Jahr etwa 14 000 Personen (75 % Männer). Bei lokal fortgeschrittenen nicht resektablen Tumoren ist der Standard im Moment eine Platin-basierte Therapie plus Radiatio. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei 35 bis 50 %.

In einer randomisierten Studie wurde nun der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbitux®) in Kombination mit Strahlentherapie mit einer alleinigen Strahlentherapie verglichen. Kopf-Hals-Tumoren sind zu 90% Plattenepithelkarzinome (SCCHN=squamous cell carcinoma of the head and neck), von denen fast alle den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimieren. Der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbitux®) ist ein selektiver EGFR-Hemmer.

213 Patienten bekamen die alleinige Strahlentherapie, 211 Patienten erhielten initial 400 mg/m² Cetuximab und anschließend 250 mg/m² Cetuximab wöchentlich für die Dauer der Strahlentherapie.

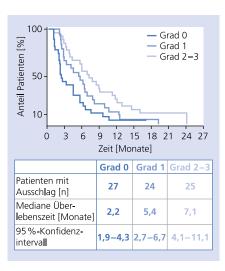


Abb. 1. Zusammenhang zwischen Gesamtüberlebensrate und Schweregrad eines Akne-ähnlichen Hautausschlags in einer Phase-II-Studie mit Cetuximab nach Platin-Resistenz bei Kopf-Hals-Tumoren [Herbst, et al.]

Primärer Endpunkt der Studie war die Dauer der lokoregionären Kontrolle des Tumors. Sie betrug in der Cetuximab-Gruppe 24,4 Monate im Vergleich zu 14,9 Monaten in der Gruppe, die nur bestrahlt wurde (p=0,005).

Tab. 1. Grad-3/4-Nebenwirkungen bei alleiniger Strahlentherapie und bei zusätzlicher Gabe von Cetuximab bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [Bonner, et al.]

Unerwünschte Wirkung*	Alleinige Strahlen- therapie (n=212) [%]	Strahlentherapie plus Cetuximab (n=208) [%]	p-Wert
Übelkeit	2	2	n.s.
Mukositis	52	56	n.s.
Akne-ähnlicher Hautausschlag	1	17	< 0,001
Bestrahlungsdermatitis	18	23	n.s.
Schluckstörungen	30	26	n.s.
Xerostomie	3	5	n.s.
Gewichtsverlust	7	11	n.s.
Infusionsreaktionen	0	3	< 0,001
Anämie	6	1	0,006
Diarrhö	1	2	n.s.
Stimmveränderung	0	2	n.s.

<sup>\*</sup>Aufgeführt sind alle unerwünschten Wirkungen, die entweder bei mehr als 10 % (Grad 3/4) der Patienten beobachtet wurden, in der Cetuximab-Gruppe etwas häufiger waren (wenn auch n.s.) oder in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie signifikant häufiger waren; n.s. = nicht signifikant

Tab. 2. Grad-3/4-Nebenwirkungen bei alleiniger Strahlentherapie und bei zusätzlicher Gabe von Cisplatin bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [Adelstein, et al.]

Alleinige Strahlentherapie (n=98)	Strahlentherapie plus Cisplatin (n=95)	p-Wert
6	15	0,03
32	43	0,08
1	40	< 0,01
0	3	n.s.
0	17	< 0,01
1	8	0,01
13	7	n.s.
51	85	< 0,0001
	(n=98) 6 32 1 0 1 1 13	(n=98)     plus Cisplatin (n=95)       6     15       32     43       1     40       0     3       0     17       1     8       13     7

n.s. = nicht signifikant

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

Die mediane Überlebenszeit, ein sekundärer Endpunkt der Studie, betrug in der Cetuximab-Gruppe 49 Monate, in der Vergleichsgruppe 29,3 Monate (p=0,03). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 55 %.

#### Verträglichkeit

In der mit Antikörpern behandelten Gruppe waren Akne-ähnliche Hautauschläge, die man von Cetuximab und auch anderen Tyrosinkinase-Hemmern kennt, signifikant häufiger. 87 Cetuximab-Patienten (41 %) entwickelten einen Akne-ähnlichen Hautausschlag, 17 davon Grad ≥3. In der Vergleichsgruppe entwickelte nur 1 Patient einen

ausgeprägten und 10 Patienten insgesamt solche Hautreaktionen (p<0,001). Interessant ist, dass das Auftreten und die Ausprägung des Akne-ähnlichen Ausschlags mit dem Überleben der Patienten korreliert (**Abb. 1**). Für die Patienten, die unter dem Ausschlag leiden, ist dies eine tröstliche Information. Der Ausschlag ist reversibel. Auch bei Erlotinib (Tarceva®), einem Tyrosinkinase-Hemmer, der beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom eingesetzt wird, wurde dieser Zusammenhang beobachtet.

Die anderen Nebenwirkungen, die eine Strahlentherapie verursacht, wurden durch die zusätzliche Cetuximab-Gabe nicht verstärkt (**Tab. 1**), was beispiels-

weise bei der zusätzlichen Gabe eines Platin-Derivats zu erwarten ist, da beides zytotoxische Therapieprinzipien sind (**Tab. 2**).

Die Zulassung in Europa von Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren erfolgte im Frühjahr 2006.

#### Ausblick

Untersucht wird Cetuximab auch in Kombinationen zur First-Line-Therapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Bisher gibt es keine Kombinationstherapien, für die ein verlängertes Überleben mit vertretbaren Toxizitäten bei diesen Patienten gezeigt werden konnte. Eine Phase-II-Studie, in der die Kombination Cisplatin/Cetuximab mit alleiniger Cisplatin-Therapie verglichen wird, läuft. In einer bereits abgeschlossenen Phase-II-Studie mit 116 Patienten wurden Überlebensvorteile für die Cetuximab-Gruppe bei gleicher Verträglichkeit gezeigt (medianes Überleben 9,3 Monate vs. 8 Monate bei alleiniger Cisplatin-Gabe, n.s.). Primärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate – diese war signifikant besser in der Kombinationsgruppe (26% vs. 10%, p = 0.029).

#### Quellen

Dr. Andreas Dietz, Leipzig, Prof. Sr. Rainald Knecht, Frankfurt, Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus, Heidelberg, Prof. Dr. Hansjochen Wilke, Essen. Pressekonferenz "Targeted therapies im Fokus: Cetuximab bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren", veranstaltet von der Firma Merck im Rahmen des 27. Deutschen Krebskongresses in Berlin am 23. März 2006.

Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354:567–78.

Herbst RS, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005;23:5578–87.

Adelstein DJ, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003;21:92–8.

> Bettina Martini, Stuttgart

#### **Idiopathische Lungenfibrose**

# Hoch dosiertes Acetylcystein als antioxidative Therapie

Bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose konnte eine Kombination aus Acetylcystein in einer Dosierung von dreimal täglich 600 mg und der Standardmedikation Prednison plus Azathioprin die Vitalkapazität und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid besser erhalten als die herkömmliche Therapie allein.

Bei der idiopathischen Lungenfibrose handelt es sich um eine chronische fortschreitende interstitielle Pneumonie. Die Erkrankung ist durch fibrotische Veränderungen und einen Umbau des Lungenparenchyms charakterisiert. Die mittlere Überlebenszeit betroffener Patienten liegt bei etwa drei Jah-

Normale Lunge Idiopathische Lungenfibrose Acety**l**cystein L-Glutamin L-Cystein γ-Glutamylcystein L-Glycin Glutathion-Spiegel Normale Stress (z.B. vermehrtes) Auftreten reaktiver Sauerstoffspezies) Bedingungen Glutathiondisulfid-Spiegel Verlust von Glutathion und Optimaler Glutathion-Spiegel und ein optimales Verhältnis anderen antioxidativen Thiolen von Glutathion zu Glutathion-Veränderter Zellmetabolismus disulfid halten Zellmetabolismus Vermehrtes Ausschleusen von und -überleben aufrecht Glutathiondisulfid aus den Zellen

Abb. 1. Synthese von Glutathion

Glutathion wird aus den drei Aminosäuren L-Glutamin, L-Cystein und L-Glycin synthetisiert. Für die Aufrechterhaltung des normalen Zellmetabolismus und das Überleben der Zelle sind die absolute Glutathion-Konzentration sowie das Verhältnis von Glutathion zu Glutathiondisulfid äußerst wichtig.

Glutathion entgiftet u. a. eine Vielzahl reaktiver Sauerstoffspezies, die innerhalb oder außerhalb von Zellen gebildet werden. Hierbei wird Glutathion in Glutathiondisulfid umgewandelt. Normalerweise kann Glutathiondisulfid unter Beibehaltung normaler Glutathion-Spiegel und des normalen Verhältnisses von Glutathion zu Glutathiondisulfid wieder in Glutathion zurückverwandelt werden. In bestimmten Situationen wie akutem oder chronischem Stress kann dieses Verhältnis nicht aufrecht erhalten werden und Glutathiondisulfid wird aus der Zelle heraustransportiert. Zusätzlich kann die Synthese nicht schnell genug fortgeführt werden, um die zellulären Glutathion-Speicher aufzufüllen. Verknüpft mit diesem Prozess ist die Entleerung eines Pools anderer gemischter antioxidativer Thiole. Diese Entleerung resultiert in einem veränderten Zellmetabolismus und in einer Verletzung der Zelle.

Die Glutathion-Synthese kann durch die Gabe von Acetylcystein beschleunigt werden; es passiert leicht die Zellmembran und wird in L-Cystein umgewandelt. Die Aufnahme von L-Cystein ist ein wichtiger, geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Synthese von Glutathion. Acetylcystein erhöht auch den Pool anderer oxidativer Thiole, welche die Zellen ebenfalls vor Schädigungen schützen.

ren nach der Diagnose oder fünf Jahren nach Symptombeginn. Zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose wird eine Kombination aus *Prednison* und einem zytotoxischen Wirkstoff wie *Azathioprin* (z.B. Imurek®) empfohlen. Allerdings gibt es keine eindeutigen Beweise für die klinische Wirksamkeit dieser Substanzen, möglicherweise schaden sie aufgrund ihrer Nebenwirkungen sogar.

Die genaue Ursache der idiopathischen Lungenfibrose ist nach wie vor ungeklärt. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung aus sich wiederholenden und fortschreitenden Episoden einer akuten Lungenverletzung resultiert, die vor allem periphere Gebiete der Lunge betreffen. Hierzu passen auch Hypothesen, denen zufolge ein Ungleichgewicht von Oxidanzien zu Antioxidanzien am Krankheitsprozess beteiligt ist. Sie werden dadurch gestützt, dass Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose verringerte Glutathion-Spiegel in der Lunge aufweisen.

Glutathion fungiert in allen Geweben als wichtiges Antioxidanz und ist für den Zellmetabolismus und das Zellüberleben von entscheidender Bedeutung (Abb. 1). Gewebe, die arm an Glutathion sind, werden anfälliger für Verletzungen. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Synthese von Glutathion ist die Aufnahme von Cystein. Zur Steigerung der Glutathion-Produktion wird Acetylcystein eingesetzt; es kann die Zellmembran leicht passieren und in Cystein umgewandelt werden. Außerdem erhöht die Substanz auch die Konzentration anderer antioxidativer Thiole, welche ebenfalls Zellen vor Verletzungen schützen.

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose untersucht, ob hoch dosiertes Acetylcystein in Kombination mit der Standardtherapie die Verschlechterung der Lungenfunktion aufhalten kann.

Zwischen März 2000 und Juli 2002 wurden 182 Patienten mit interstitieller Pneumonie im Alter zwischen 18 und 75 Jahren in 36 klinischen Zentren aus sechs Ländern in die Studie aufgenom-

men: 92 davon wurden randomisiert der Acetylcystein-, 90 der Plazebo-Gruppe zugeteilt. Die Studienmedikation bestand aus dreimal täglich 600 mg Acetylcystein (z.B. Fluimucil®), die ein Jahr lang oral in Kombination mit Prednison und Azathioprin verabreicht wurde. Die Vergleichsgruppe erhielt nur Prednison und Azathioprin.

Als primäre Studienendpunkte wurden die Veränderungen der *Vitalkapazität* und der *Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL\_{CO})* zwischen Ausgangswert und dem Wert nach 12 Monaten definiert. Ausgewertet wurden die Daten von 155 Patienten (80 aus der Acetylcystein- und 75 aus der Plazebo-Gruppe). 75 der 80 Patienten (71 %) der Acetylcystein- und 51 der 75 Patienten (68 %) der Plazebo-Gruppe beendeten die einjährige Behandlungsphase.

Nach dieser Zeit hatten sich die Patienten, die Acetylcystein kombiniert mit

Prednison und Azathioprin erhielten, eine signifikant bessere Vitalkapazität und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid erhalten als Patienten, die mit Standardtherapie plus Plazebo behandelt wurden. Die Acetylcystein-Gabe hatte keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Auch bei den Nebenwirkungen wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen beobachtet, mit der Ausnahme, dass signifikant seltener myelotoxische Effekte in der Acetylcystein-Gruppe beobachtet wurden.

#### **Fazit**

Im Vergleich zur Standardtherapie, bestehend aus Prednison und Azathioprin, bewirkte die zusätzliche Gabe von hoch dosiertem Acetylcystein bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose eine Verbesserung der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid. Unklar ist derzeit noch, ob sich diese Ergebnisse durch einen direkten positiven Einfluss von Acetylcystein erklären lassen oder ob sie dadurch zustande kommen, dass Acetylcystein die toxischen Wirkungen von Prednison und Azathioprin verhindert. Zur letzteren Hypothese würden die geringeren myelotoxischen Effekte passen, die unter Acetylcystein beobachtet wurden.

#### Ouellen

Demedts M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2005;353:2229–42.

Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2005;353:2285–7.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

## Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

# Konsolidierungstherapie mit Docetaxel ist ein hoffnungsvoller Ansatz im Stadium III

Nachdem Docetaxel (Taxotere®) seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der palliativen Situation bei Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom gezeigt hat, sprechen neuere Daten auch für eine günstige Wirkung in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation bei operablen Patienten. Wie auf einer von der Fa. Sanofi-Aventis veranstalteten Pressekonferenz dargestellt wurde, ist auch eine Konsolidierungstherapie mit Docetaxel nach einer Radiochemotherapie bei Bronchialkarzinom-Patienten im Stadium III ein vielversprechender neuer Therapieansatz.

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom ist die mit Abstand ungünstigste
aller Krebserkrankungen. Trotz gewisser Fortschritte ist die Prognose betroffener Patienten im Vergleich zu anderen
Tumorarten nicht nur im metastasierten
Stadium IV, sondern auch in nicht metastasierten Stadien ungünstiger als bei
anderen Tumorarten. Die schlechte Prognose ergibt sich daraus, dass nur ein geringer Teil der Patienten überhaupt operabel ist und auch primär erfolgreich
operierte Patienten häufig Lokalrezi-

dive und Fernmetastasen aufgrund von primär unentdeckten Mikrometastasen entwickeln.

#### **Operables Stadium**

Der Goldstandard zur Behandlung der Patienten mit operablem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ist nach wie vor die *Operation*. Um die Heilungserfolge zu optimieren, ist nach den Ergebnissen neuerer Studien bei Patienten in den Stadien IB bis III auch nach radikaler Resektion eine *adjuvante Che* 

motherapie zur Kontrolle von etwaigen Mikrometastasen sinnvoll (Strauss et al. 2005; Winton et al. 2005; Douillard et al. 2005). Ein weiterer neuer vielversprechender Therapieansatz ist eine adjuvante Chemotherapie vor der geplanten Operation. Für diese Situation konnte mit der Kombination von Docetaxel und Cisplatin ein längeres Überleben betroffener Patienten erreicht werden (Betticher et al. 2003; Mattson et al. 2003).

#### **Inoperables Stadium**

Für Patienten im inoperablen Stadium IIIB existiert bisher kein Goldstandard. Als sinnvollste Therapie wird die *sequenzielle* oder *kombinierte Radiochemotherapie* propagiert. Weitere Verbesserungen des Überlebens können durch eine *Konsolidierungstherapie* nach der eigentlichen Radiochemotherapie erzielt werden, wie die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen. Dabei erhielten die Patienten zunächst eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin (50 mg/m² an Tag 1, 8, 29, 36) und Etoposid (50 g/m² an Tag 1 bis 5 und 22 bis 29) simultan mit einer Ra-

diotherapie. Anschließend wurden die Patienten einer Konsolidierungstherapie mit Docetaxel (75–100 mg/m² alle 3 Wochen) für drei Zyklen zugeführt. Nach fünf Jahren betrug das *Langzeit-überleben* der so behandelten Patienten 29 % und das *mediane Überleben* 26 Monate.

Diese Ergebnisse sind günstiger als in einer vergleichbaren Studie, bei der nach einer identischen Radiochemotherapie eine Konsolidierung mit Cisplatin und Etoposid durchgeführt wurde. Hier betrug die 5-Jahresüberlebensrate nur 17% und die mediane Überlebensrate nur 15 Monate.

#### Fernmetastasiertes Stadium IV

Im fernmetastasierten Stadium IV des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms gilt heute in der First-Line-Therapie eine Platin-haltige Zweierkombination als Standardtherapie. Dabei werden Cisplatin oder Carboplatin kombiniert mit einem Taxan, Gemcitabin, Vinorelbin, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin C oder Vinblastin. In dieser Situation konnte für die *Kombination* von Docetaxel und Cisplatin eine Verbesserung der

Überlebensrate, der Symptomkontrolle und auch der Lebensqualität belegt werden. Diese Kombinationstherapie erwies sich einer rein symptomatischen Supportivbehandlung statistisch signifikant überlegen.

In einer dreiarmigen randomisierten Phase-III-Studie bei 1200 Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB/IV, wurde die Kombination von Docetaxel und Cisplatin bzw. Docetaxel und Carboplatin mit der Kombination von Vinorelbin und Cisplatin verglichen. Die Docetaxel-Cisplatin-Kombination zeigte eine signifikante Verbesserung der 2-Jahresüberlebensrate gegenüber dem Vergleichsarm (21 % vs. 14 %). Auch erwies sich diese Kombination als insgesamt besser verträglich als die Vinorelbin-Cisplatin-Kombination (Fossella et al. 2003).

#### Quellen

Vorträge Prof. Michael Thomas, Heidelberg, und Prof. Martin Wolf, Kassel, im Rahmen einer von der Fa. Sanofi-Aventis veranstalteten Pressekonferenz "NSCL aktuell – Besser und länger leben mit Docetaxel", anlässlich des 47. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Nürnberg, 31. März 2006. Strauss GM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. Abstract 7019, ASCO 2005.

Winton T, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589-97.006

Douillard J, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up.On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Abstract 7013, ASCO 2005.

Betticher DC, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2003;21:1752–9.

Mattson KV, et al. Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small-cell lung cancer: a multinational randomised phase III study. Ann Oncol 2003;14:116-22.

Fossella F, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21: 3016–24.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

# **Arzneimitteltherapie**

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

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

#### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

#### Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (0711) 2582-245 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (0711) 2582-242, Fax (0711) 2582-294

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

#### Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt, Tel. (02235) 770754, Fax (02235) 770753, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### 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. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelheft € 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 Ver-

gütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

#### 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 gegebenfalls 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, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart