

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H.-C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

Die „Renaissance“ der Polymyxine



GnRH-Antagonisten in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron bei Vorhofflimmern

Taxan-Kombination bei nodal-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

Bisphosphonate: Doch ein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinom?

Notizen

3

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 3
März 2011

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Neuherberg
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Die Redaktion der *Arzneimitteltherapie*

Wechsel im Herausgeber-Gremium

69

Übersichten

Ingo Stock, Bonn

Die „Renaissance“ der Polymyxine

71

Zertifizierte Fortbildung



81

Christoph Rüssel, Borken

GnRH-Antagonisten in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

83

Stellenwert von Degarelix und Anwendung in der Praxis

Frage aus der Praxis

Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron bei Vorhofflimmern

89

Klinische Studie

Nodal-negatives Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: Taxan-Kombination verbessert Rate für krankheitsfreies Überleben

91

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

93

Bisphosphonate: Doch ein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinom? – Krebsprävention: Langjährige Einnahme von Acetylsalicylsäure schützt vor Kolorektalkarzinom

Kongresse, Symposien, Konferenzen

96

Follikuläres Lymphom: Rituximab als Erhaltungstherapie in allen Therapielinien zugelassen – Chronische myeloische Leukämie: Nilotinib als neue CML-Erstlinientherapie zugelassen – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Therapieziele glucocorticoidfreie Remission und Mukosaheilung stehen im Vordergrund – Anti-hypertensive Therapie: Telmisartan-Amlodipin-Fixkombination für Hochrisiko-Hypertoniker – H1N1-Virus: Lehren aus der Grippe-Pandemie 2009

Notizen

103

Impressum

102

Wechsel im Herausgeber-Gremium

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich hat im Oktober des letzten Jahres die Funktion des Ärztlichen Direktors des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt übernommen und in diesem Zusammenhang mit dem Dezember-Heft seine Tätigkeit als Herausgeber der *Arzneimitteltherapie* niedergelegt. Er war seit 1995 im Herausgeber-Beirat tätig; seit 2004 hat er die Zeitschrift als Mitglied des Herausgeber-Gremiums begleitet. Im Laufe der Jahre hat er unzählige Manuskripte und Korrekturfahnen gelesen und korrigiert und durch seine kritischen und konstruktiven Anmerkungen wesentlich dazu beigetragen, unseren Lesern interessante, aktuelle und vor allem unabhängige Informationen rund um die Pharmakotherapie bereitzustellen. Wir möchten uns an dieser Stelle noch einmal ganz herzlich für die angenehme und produktive Zusammenarbeit bedanken!

Zu unserer Freude bekommt das Herausgeber-Team der *Arzneimitteltherapie* ab dieser Ausgabe gleich zweifache Verstärkung:

Prof. Dr. med. Roland Gugler, Jahrgang 1940, ist Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologe und Facharzt für Klinische Pharmakologie. Nach seinem Medizinstudium in Heidelberg und Innsbruck, der Promotion an der Universität Heidelberg und dem Wehrdienst als Stabsarzt der Reserve war er zunächst am Institut für Klinische Biochemie an der Universität Bonn beschäftigt. Von 1970 bis 1973 war er Assistenzarzt an der Medizinischen Poliklinik Gießen. Nach einem Aufenthalt als Paul-Martini-Stipendiat in Kansas City, USA, war er von 1974 bis 1987 an der Medizinischen Klinik der Universität Bonn tätig. Während dieser Zeit erlangte er seine Facharzt- und Gebietsbezeichnungen und habilitierte sich (1975 Facharzt für Innere Medizin, 1976 Habilitation, 1978 Teilgebiet Gastroenterologie, 1983 Facharzt für Klinische Pharmakologie), wurde Oberarzt und 1979 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Von 1988 bis 2005 war er Direktor der I. Medizinischen Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe. Seit 2005 engagiert sich Professor Gugler beim Aufbau gastroenterologischer Einheiten in Afghanistan.



Professor Gugler ist Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sowie der British Society of Gastroenterology (BSG).

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Jahrgang 1965, ist Direktor der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin) am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg.



Sein Medizinstudium absolvierte er als Stipendiat der deutschen Studienstiftung in Düsseldorf und Aachen, wo er 1995 auch seine Promotion abschloss. Im Rahmen eines Stipendiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft hielt er sich von 1995 bis 1997 an der Harvard Medical School in Boston, USA, auf. Im Jahr 2001 habilitierte er sich für das Fach Innere Medizin an der RWTH Aachen und wurde Oberarzt in der Medizinischen Klinik III. 2002 wurde er Junior-Professor für Molekulare und Klinische Hepatologie. Im Jahr 2004 wechselte er von Aachen nach Bonn, wo er bis 2007 Professor für In-

nere Medizin/Gastroenterologie an der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums war. 2007 folgte er dann dem Ruf nach Homburg/Saar.

Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Hepatologie, insbesondere der Erforschung genetisch komplexer Lebererkrankungen.

Prof. Lammert hat mehrere Auszeichnungen erhalten, unter anderem den Theodor-Frerichs-Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und den Thannhauser-Preis der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

Prof. Dr. Roland Gugler und Prof. Dr. Frank Lammert werden künftig zusammen mit 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/M. und Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg, das Herausgeber-Gremium der *Arzneimitteltherapie* bilden. Aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung in den Bereichen Innere Medizin, Onkologie, Neurologie und Pharmakologie sowie aufgrund ihrer Forschungsschwerpunkte bringen die Herausgeber ein breit gefächertes Expertenwissen zur Wirkung und Anwendung von Arzneimitteln ein. Gemeinsam werden wir Sie, unsere Leser, weiterhin objektiv und praxisnah über die vielfältigen Aspekte der medikamentösen Therapie sowohl mit etablierten als auch mit neuen Wirkstoffen informieren und möchten Sie damit bei der Orientierung auf dem wachsenden Arzneimittelmarkt unterstützen.

Die Redaktion der „Arzneimitteltherapie“

Die „Renaissance“ der Polymyxine

Ingo Stock, Bonn

Erkrankungen durch gramnegative Bakterien mit einer Resistenz gegenüber zahlreichen Antibiotika werden immer häufiger. Multiresistente *Pseudomonas-aeruginosa*-, *Acinetobacter-baumannii*- und *Klebsiella-pneumoniae*-Stämme sind nicht selten gegenüber allen Beta-Lactamen, Chinolonen, Aminoglykosiden und vielen weiteren Antibiotika resistent. Die aufgrund schwerer Nebenwirkungen lange Zeit nur wenig eingesetzten Polymyxine (Colistin, Polymyxin B) zeigen eine gute In-vitro-Aktivität gegen viele gramnegative Bakterienarten und sind zumeist auch gegen multiresistente Stämme dieser Spezies aktiv. Ein klinisches Ansprechen auf Polymyxine bei Erkrankungen durch gramnegative multiresistente Erreger wurde in Kasuistiken, Fallserien und retrospektiven Untersuchungen belegt. Bei Infektionen mit manchen multiresistenten Erregern sind Polymyxine die derzeit einzige verbleibende Therapieoption. Aufgrund ihrer nephrotoxischen Eigenschaften sollte der Einsatz von Polymyxinen auf Pneumonien, Sepsen und andere schwere Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger beschränkt bleiben. In kontrollierten und vergleichenden klinischen Studien muss geklärt werden, ob Polymyxine alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden sollten. Die optimale Dosierung und Therapiedauer sowie die mögliche Abhängigkeit dieser Parameter von der Indikation sind ebenfalls zu evaluieren.

Arzneimitteltherapie 2011;29:71–80.

Eine der größten Errungenschaften der Medizin war die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika, mit deren Hilfe sich viele schwere bakterielle Erkrankungen erstmalig kausal therapieren ließen. Als Folge des weit verbreiteten Einsatzes zahlreicher Antibiotika kam es bei vielen Bakterienarten jedoch zur Selektion und Ausbreitung von Stämmen, die gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen resistent waren, so dass eine erfolgreiche Anwendung vieler Substanzen schließlich nicht mehr möglich war.

Ein großes medizinisches Problem ist die Therapie schwerer Erkrankungen, die durch multiresistente gramnegative Bakterien hervorgerufen werden. Antibiotika mit einer Wirkung gegen solche Bakterien gibt es derzeit nur noch wenige. Besonders problematisch ist die Tatsache, dass in den nächsten zehn Jahren nicht mit der Zulassung neuer Substanzen mit einer Aktivität gegen diese Bakterien gerechnet werden kann, da die Zulassung neuer Antibiotika mit hohen Kosten verbunden ist und der Forschungsschwerpunkt in den letzten zwei Dekaden auf der Entwicklung von Antibiotika mit einem grampositiven Spektrum lag.

Multiresistente gramnegative Erreger gehören einer Reihe unterschiedlicher und zumeist untereinander nur entfernt verwandter Bakterienarten an. Innerhalb der Familie der Enterobacteriaceae spielen insbesondere multiresistente *Klebsiella-pneumoniae*-Stämme, daneben aber auch multiresistente *Escherichia-coli*-Stämme eine bedeutende Rolle. Solche Mikroben, die erstmalig Ende der 1990er-Jahre vermehrt auftraten und heutzutage nahezu überall häufig vorkommen, sind in der Regel durch die Expression verschiedener Beta-Lactamasen mit einem erweiterten

Spektrum (Extended spectrum beta lactamases, ESBL) gegenüber zahlreichen Beta-Lactamen und häufig infolge einer Akquirierung weiterer Mechanismen auch gegenüber vielen weiteren Antibiotika (sekundär) resistent [77]. Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, zu deren Selektion und Ausbreitung es infolge des vermehrten Einsatzes von Carbapenemen bei Erkrankungen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae kam, zeigen sogar eine verminderte Sensibilität oder Resistenz gegenüber allen Beta-Lactamen und sind nicht selten auch gegenüber Chinolonen, Aminoglykosiden, Tetracyclinen und weiteren Antibiotika resistent [8, 70]. Untersuchungen aus Nordamerika deuten darauf hin, dass in den USA im Jahr 2007 etwa 8% aller klinischen *Klebsiella*-Isolate Carbapenem-resistente *K.-pneumoniae*-Stämme waren; 2001 waren es noch weniger als 1% aller *Klebsiellen* [85].

Eine weitere wichtige Gruppe multiresistenter gramnegativer Bakterien sind die sogenannten *Non-Fermenter*. Hierzu gehören gramnegative Bakterienarten, die Kohlenhydrate ausschließlich oxidativ verwerten. Die an sich meist eher schwach virulenten Bakterien rufen bei alten und multimorbiden Patienten lebensbedrohliche Erkrankungen hervor. Durch den mit einer Steigerung der Lebenserwartung einhergehenden medizinischen Fortschritt und den demo-

Dr. rer. nat. Ingo Stock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn, E-Mail: Ingo_Stock@web.de

graphischen Wandel werden Erkrankungen durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und andere *Acinetobacter*-Arten, *Stenotrophomonas maltophilia* und einige weitere Non-Fermenter immer häufiger [56, 73]. Die meisten Non-Fermenter sind gegenüber zahlreichen Antibiotika natürlich resistent. Viele Stämme dieser Arten haben zudem oft weitere Resistenzeigenschaften gegenüber einer Reihe von Antibiotika erworben. Multiresistente *Pseudomonas*- und *Acinetobacter*-Stämme sind nicht selten gegenüber allen Beta-Lactamen, Chinolonen, Aminoglykosiden und weiteren Antibiotika resistent [63, 73].

Aufgrund der wenigen verfügbaren Antibiotika für die antibakterielle Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger kommt es derzeit vor allem darauf an, den Einsatz der vorhandenen Substanzen zu optimieren sowie die Anwendbarkeit „ausgemusterter“ älterer Substanzen zu überprüfen. Zu dieser Gruppe gehören die Polymyxine, eine bereits seit mehr als 60 Jahren bekannte Antibiotika-Gruppe, die aufgrund ihres nephro- und neurotoxischen Potenzials in den späten 1970er-Jahren von den zunächst als weniger toxisch eingestuften Aminoglykosiden vom Markt verdrängt wurde. Da Polymyxine für die empirische Initialtherapie bakterieller Infektionskrankheiten nicht empfohlen wurden, war ihre Anwendung insbesondere zwischen 1980 und 2000 im Wesentlichen auf die Behandlung von Mukoviszidose-Patienten mit *P. aeruginosa*-Infektionen beschränkt [21, 42]. Die Beobachtung, dass Polymyxine auch gegen einige klinisch besonders bedeutende multiresistente gramnegative Bakterien wirksam sind, Erfolg versprechende klinische Studien und differenziertere Erkenntnisse zum Toxizitätsprofil weckten angesichts des begrenzten Wirkstoffsarsenals ein neues Interesse an diesen Substanzen. Mittlerweile gelten Polymyxine als wichtige Antibiotika für die Therapie vieler Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien. Bei einigen Infektionen mit diesen Erregern sind sie die einzige verbleibende Behandlungsoption [52].

Herkunft, Struktur und Verfügbarkeit

Polymyxine sind kationische, verzweigte, zyklische Peptid-Antibiotika (Abb. 1), deren antibakterielle Eigenschaften bereits in den 1940er-Jahren beschrieben wurden [1, 5, 86]. Ein erstmalig 1950 als Colistin benannter Wirkstoff [47] er-

wies sich dabei als identisch mit dem bereits einige Jahre zuvor isolierten Polymyxin E [89]. Von den ursprünglich fünf, vornehmlich aus Stämmen von *Paenibacillus* (*Bacillus*) *polymyxa* und *Bacillus colistinus* gewonnenen Polymyxinen erwiesen sich nur zwei, nämlich Polymyxin B (aus *P. polymyxa*) und Colistin (aus *B. colistinus*) als klinisch einsetzbar. Andere Polymyxine konnten aufgrund ihrer Toxizität therapeutisch nicht genutzt werden.

Das Grundgerüst von Polymyxin B besteht aus einem polykationischen Heptapeptidring und einer Tripeptidseitenkette, deren N-Terminus mit einem Fettsäureschwanz acetyliert ist (Abb. 1). Die im Polymyxin-B-Molekül vorkommenden Aminosäuren sind D-Phenylalanin, L-Threonin und L- α -Diaminobuttersäure. Colistin unterscheidet sich strukturell nur durch eine Aminosäure von Polymyxin B; anstelle von D-Phenylalanin findet sich D-Leucin als Bestandteil des Peptids.

Parenteral einsetzbares Colistin ist von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) für die Behandlung akuter und chronischer Infektionen mit gramnegativen Bakterien zugelassen, sofern die Erreger gegenüber der Substanz als sensibel zu bewerten sind. In Deutschland sind Polymyxine zur parenteralen Therapie nicht im Handel und müssen daher importiert werden. Die in Deutschland zur oralen Anwendung verfügbaren Colistin-Präparate (Colistin, Diarönt® mono) sind nur für die Indikation „selektive Darmdekontamination“ geeignet, da Colistin nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Für die inhalative Therapie bei Mukoviszidose-Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion steht in Deutschland zudem Colistin-Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler zur Verfügung (z. B. Colistin CF).

Polymyxin B ist in Deutschland ausschließlich für die topische Therapie in Kombination mit anderen Antibiotika verfügbar, zum Beispiel als Kombinationspartner für die Behandlung bakterieller Augeninfektionen (z. B. Polyspectran®).

Formulierungen und Dosierung

Parenteral gegebenes Polymyxin B wird in der Regel als Sulfat appliziert. Bei Anwendung von *Polymyxin B for injection* (Bedford Laboratories, USA) entspricht jedes Milligramm 10 000 Einheiten. Die empfohlene parenterale Dosierung

bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 15 000 bis 25 000 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht und Tag (entsprechend 1,5 bis 2,5 mg/kg/d), verteilt auf zwei Einzeldosen [4].

Colistin-Sulfat ist für die parenterale Anwendung zu toxisch und wird daher vornehmlich oral (in Form von Tabletten oder Sirup) zur „selektiven Darmdekontamination“ oder topisch (als Puder) für die Behandlung bakterieller Hautinfektionen eingesetzt [21]. Für die parenterale Therapie wird Colistin als Prodrug, und zwar

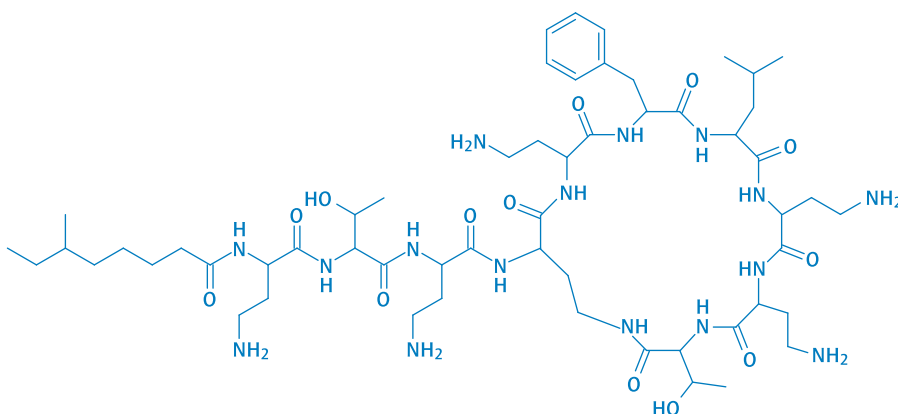


Abb. 1. Grundgerüst von Polymyxin B

in Form des Natriumsalzes von Colistin-Methansulfonat verwendet. Der Wirkstoff wird dann unter In-vitro- und In-vivo-Bedingungen hydrolytisch freigesetzt [6]. Colistin-Methansulfonat kann intravenös, intramuskulär oder inhalativ eingesetzt werden [21]; eine inhalative Anwendung ist von der FDA allerdings nicht zugelassen.

Es gibt eine Reihe verschiedener kommerzieller Formulierungen von Colistin-Methansulfonat, bei deren Anwendung unterschiedliche Dosierungen zu beachten sind. Die in Abhängigkeit vom Präparat variierenden Dosierungsempfehlungen erschweren die Aufstellung therapeutischer Leitlinien und die Vergleichbarkeit klinischer Studien (in denen zudem unterschiedliche Dosierungen jeder Formulierung eingesetzt werden). Allgemein gilt, dass die jeweilige Tagesdosis in zwei bis vier einzelne Dosierungen aufgeteilt werden sollte, wobei der Wirkstoff alle sechs bis zwölf Stunden anzuwenden ist [26, 65].

In den USA wird Colistin-Methansulfonat unter dem Handelsnamen *Coly-mycin M parenteral* vertrieben (Monarch Pharmaceuticals Inc. [65]). Jedes Injektionsfläschchen enthält 150 mg Colistin (Base). Die empfohlene Dosierung für Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt bei 2,5 bis 5 mg/kg KG/d, verteilt auf mehrere Einzelgaben. Die maximale Tagesdosis beträgt 300 mg [65]. Da 150 mg Colistin-Base 360 mg Colistin-Methansulfonat entsprechen, liegt die empfohlene Dosierung bei 6 bis 12 mg Colistin-Methansulfonat/kg KG/d (maximal 720 mg/d) [52, 65].

Eine andere, in Großbritannien vertriebene Formulierung von Colistin-Methansulfonat ist *Colomycin injection* (Forest Laboratories, UK Ltd. [26]). Bei dieser Formulierung entsprechen 80 mg Colistin-Methansulfonat 1 Million Einheiten (12 500 Einheiten/kg); die empfohlene Dosierung für Patienten mit normaler Nierenfunktion und einem maximalen Körpergewicht von 60 kg liegt bei 4 bis 6 mg/kg KG/d, bei einem Körpergewicht über 60 kg sind es 240 bis 480 mg/d. Die Tagesdosis ist auf drei Einzelgaben aufzuteilen [26].

Es gibt Hinweise darauf, dass die bei einer Colistin-Behandlung eingesetzten Dosierungen bei Erkrankungen durch Acinetobacter-Arten zu Serumkonzentrationen führen, die unterhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Wirkstoffs gegenüber dem Erreger liegen [17, 56]. Einige Wissenschaftler plädieren daher für die Anwendung höherer Dosierungen [21]. Möglicherweise lassen sich Acinetobacter-Erkrankungen auch mit einer Colistin-„Standarddosierung“ therapieren, wenn gleichzeitig ein weiteres, gegen den Erreger aktives Antibiotikum eingesetzt wird (siehe Abschnitt „Klinische Studien“ → „Kombinations- vs. Monotherapie“).

Pharmakokinetik

Über die pharmakokinetischen Daten von Polymyxinen beim Menschen gibt es nur relativ wenige aussagekräftige Daten. Dies liegt vor allem daran, dass für die Zulassung dieser Antibiotika andere Zulassungsbedingungen galten als für entsprechende Wirkstoffe heute. Darüber hinaus wurden Polymyxine in der Vergangenheit eher selten eingesetzt. Die wenigen pharmakokinetischen Studien über Polymyxine sind aufgrund der unterschiedlichen Colistin-

Formulierungen und anderer variabler Größen oft nur schwer miteinander vergleichbar. Die Aussagekraft vieler Studien ist auch aufgrund der oftmals kleinen Patientenkollektive sehr begrenzt. Darüber hinaus erbrachten insbesondere mikrobiologische Assays zur Konzentrationsbestimmung von Colistin fragwürdige Ergebnisse (Beispiele bei [52]).

Colistin wird über die Niere ausgeschieden. Es ist davon auszugehen, dass nach Anwendung einer Einzelgabe einer „Standarddosierung“ bei Patienten mit normaler Nierenfunktion Colistin-Konzentrationen von 11 bis 25 µg/ml im Serum und von 200 bis 500 µg/ml im Urin auftreten [52]. Bei Anwendung einer „Standarddosierung“ von Polymyxin B ist mit Serumkonzentrationen zwischen 1 und 8 µg/ml zu rechnen. Die Halbwertszeit von Polymyxin B im Serum bei Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt bei etwa sechs Stunden. Etwa 60% der verabreichten Dosis werden im Urin, mit Konzentrationen zwischen 10 und 100 µg/ml, wiedergefunden. Die restliche Wirkstoffmenge wird über nichtrenale Mechanismen eliminiert; hierbei kommt es nicht zu einer Ausscheidung über das biliäre System [52].

Wirkungsmechanismus

Polymyxin B und Colistin sind rasch bakterizid wirkende Antibiotika mit einem „Detergenzien-ähnlichen“ Wirkungsmechanismus [99]. Sie interagieren mit dem Lipopolysaccharid in der äußeren Membran der gramnegativen Bakterien (Abb. 2) und werden schließlich durch einen „self-promoted uptake pathway“, eine Reaktionskette, die sie selbst in Gang setzen, in die Bakterienzelle aufgenommen [33]. Zunächst bindet der polykationische Peptidring an das negativ geladene Lipid A, also an den endotoxisch wirkenden „Lipid-Anker“ des Lipopolysaccharids, und verdrängt die dort vorliegenden, das Lipopolysaccharid stabilisierenden Magnesium- und Calciumionen aus ihren kationischen Bindungsstellen [31]. Diese kompetitive Wirkung, die auf einer im Vergleich zu den Kationen mindestens dreifach höheren Affinität der Polymyxine für das Lipopolysaccharid beruht, zieht einen erheblichen Integritätsverlust der Membranstruktur nach sich [33]. Durch weitere Interaktionen der Fettsäureseitenkette mit dem Lipopolysaccharid kommt es zur Insertion des Polymyxins in die äußere Membran und zu einem physikochemischen Effekt, der sich durch eine erhöhte Membranpermeabilität zeigt [37]. Schließlich entstehen in der Membran größere „Risse“, durch die verschiedene Moleküle, beispielsweise hydrophobe Substanzen und Polypeptide, und schließlich auch das Polymyxin selbst die äußere Membran passieren [33, 37]. Der rasch einsetzende Zelltod ist also die unmittelbare Folge des Verlusts der Membranintegrität.

Wirkungsspektrum und natürliche Resistenz

Polymyxin B und Colistin besitzen ein nahezu identisches Wirkungsspektrum [29], das eine Reihe gramnegativer Bakterienarten umfasst. Therapeutisch besonders bedeutsam ist die gute In-vitro-Aktivität gegen zahlreiche Non-

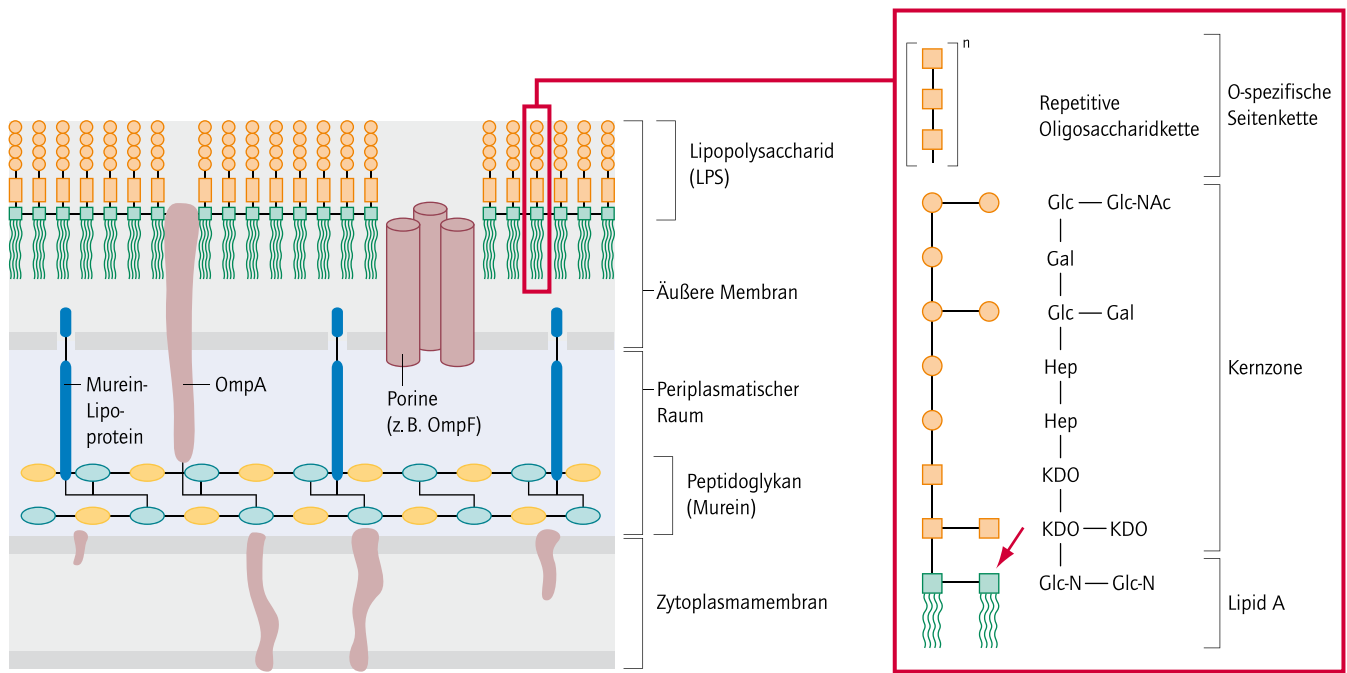


Abb. 2. Angriffspunkt der Polymyxine: Lipid A in Lipopolysacchariden

Dargestellt sind die Zellhülle (links) und der typische Aufbau eines Lipopolysaccharids (Ausschnitt rechts) bei Enterobacteriaceae-Arten; roter Pfeil: Angriffspunkt der Polymyxine; Glc: Glucose; Glc-NAC: N-Acetylglucosamin; Gal: Galactose; Hep: Heptose; KDO: 2-Keto-3-desoxyoctonsäure; Glc-N: Glucosamin

Fermenter wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und andere *Acinetobacter*-Arten, einschließlich Stämme mit Multiresistenz [28, 96]. Natürlich sensibel gegenüber Polymyxinen ist auch *Stenotrophomonas maltophilia* [28, 29]. Die ebenfalls zu den Non-Fermentern gehörenden *Burkholderia*-Arten (zum Beispiel Spezies im *B. cepacia*-Komplex und *B. pseudomallei*) sowie *Chromobacterium violaceum* sind hingegen natürlich Polymyxin-resistent [28, 29, 52]. Unter den *Enterobacteriaceae* sind unter anderem *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*-Arten, *Escherichia coli*, *Klebsiella*-Arten, *Salmonella enterica* und *Shigellen* natürlich sensibel gegenüber Polymyxinen [28, 52]. Dabei zeigen Polymyxine auch eine In-vitro-Aktivität gegen die meisten ESBL-exprimierenden Stämme dieser Spezies [52]; Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae* werden jedoch nur zum Teil erfasst. Einige *Enterobacteriaceae*-Arten sind gegenüber Polymyxinen natürlich resistent (Tab. 1). Erkrankungen durch *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* und andere *Enterobacteriaceae* mit einer natürlichen Polymyxin-Resistenz sind jedoch in der Regel mit anderen Antibiotika behandelbar.

Neben der Wirksamkeit auf viele Non-Fermenter und *Enterobacteriaceae* zeigen Polymyxine auch eine In-vitro-Aktivität gegen *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* und *Legionella pneumophila* [55].

Resistenzmechanismen

Die natürliche Polymyxin-Resistenz gramnegativer Bakterien beruht in vielen Fällen auf einer besonderen Lipid-A-Struktur der Lipopolysaccharide in der äußeren Membran (Tab. 1). In vielen Fällen bedingen an Lipid A gebundene Zucker oder Aminoalkohole eine verminderte negative Nettoladung des Lipids, so dass die kationischen Polymyxine nicht mehr oder nur noch in wenig stabiler Bindung an den

Lipid-Anker gebunden werden. Daneben können auch die von manchen Bakterien gebildeten Polysaccharidkapseln sowie die Expression bestimmter Membranproteine zu einer natürlichen Polymyxin-Resistenz beitragen. Da gram-positive oder zellwandlose Bakterien (z. B. *Mycoplasmen* und *Ureaplasmen*) keine Zielstruktur für Polymyxine besitzen, sind diese Bakterien ebenfalls natürlich Polymyxin-resistent.

Epidemiologie der erworbenen Resistenz

Grundsätzlich sind die Polymyxin-Resistenzraten von Bakterien, die gegenüber diesen Substanzen als natürlich sensibel zu bewerten sind, niedrig und betragen meist weniger als 5%. Bei einigen Bakterienarten und/oder bestimmten Subpopulationen innerhalb einer Art, beispielsweise Stämmen mit einem bestimmten Multiresistenzmuster, sowie in Abhängigkeit von der Region treten bisweilen aber auch weitaus höhere Resistenzraten auf.

Bei der Auswertung von Empfindlichkeitsbestimmungen können die Ergebnisse der Resistenztestung gegenüber einem Polymyxin auf andere Wirkstoffe der Substanzgruppe übertragen werden, da zwischen den verschiedenen Polymyxinen Kreuzresistenz besteht [18]. Ein Polymyxin-B-resistenter Stamm ist also in der Regel auch Colistin-resistent und umgekehrt.

Die der erworbenen Resistenz zugrunde liegenden Mechanismen sind vielfältig, auch wenn – analog zu den Mechanismen der natürlichen Resistenz – meist Veränderungen im Lipid A für die Resistenz verantwortlich sind (Tab. 1). Ein ungewöhnlicher Mechanismus der erworbenen Polymyxin-Resistenz wurde kürzlich bei *A. baumannii* beschrieben: Hier kommt es bei einigen Stämmen zu einem vollständigen Verlust der Lipopolysaccharid-Expression [64].

Pseudomonas aeruginosa

Polymyxine zeigen eine gute In-vitro-Aktivität gegen die meisten *P.-aeruginosa*-Stämme. In allen bislang publizierten größeren Untersuchungen waren mehr als 96% aller *P.-aeruginosa*-Stämme als sensibel gegenüber Polymyxinen zu bewerten (Beispiele bei [52]). In einer der größten Surveillance-Studien zur Polymyxin-Empfindlichkeit gramnegativer Bakterien (SENTRY-Studie), in der unter anderem die Empfindlichkeit von mehr als 8 700 zwischen 2001 und 2004 weltweit isolierten *P.-aeruginosa*-Stämmen gegenüber Polymyxin B untersucht wurde, zeigten 2,9% der in Asien und im pazifischen Raum isolierten Stämme und durchschnittlich 1,1% der europäischen, latein- und nordamerikanischen Stämme eine Polymyxin-B-Resistenz [28]. Nach Angaben einer Surveillance-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) waren im Jahr 2007 sogar nur 0,5% (4 von 761) aller *P.-aeruginosa*-Stämme im mitteleuropäischen Raum Colistin-resistent [48]. Auch wenn in einigen Regionen der Welt vereinzelt Daten über „höhere“ Resistenzhäufigkeiten (bis zu 5%) publiziert werden (Beispiel: [50]), gibt es derzeit keine eindeutigen Hinweise auf eine zunehmende Polymyxin-Resistenzentwicklung bei *P. aeruginosa*.

Medizinisch besonders bedeutsam ist die Beobachtung, dass Polymyxine auch gegen *multiresistente P.-aeruginosa*-Stämme aktiv sind [63, 91, 96]. So waren beispielsweise in der SENTRY-Studie die Resistenzraten bei *P.-aeruginosa*-Stämmen mit Carbapenem- oder Multiresistenz im Vergleich zum Gesamtkollektiv (alle *P.-aeruginosa*-Stämme) nur geringfügig erhöht [28]. In einer multizentrischen kanadischen Untersuchung (CANWARD-Studie), in der 2007 und 2008 561 *P.-aeruginosa*-Stämme isoliert und 76 davon als multiresistent bewertet worden waren, wurde kein multiresistenter Stamm mit einer Colistin-Resistenz gefunden [96].

Acinetobacter-Arten

In der Regel zeigen Polymyxine gegen *A.-baumannii*-Stämme und Stämme anderer *Acinetobacter*-Arten eine gute In-vitro-Aktivität. In den meisten der in den letzten 15 Jahren publizierten Studien waren 93 bis 100% aller untersuchten *Acinetobacter*-Stämme Polymyxin-B- bzw. Colistin-sensibel (Beispiele bei [52]). Eine überregionale Zu- oder Abnahme der Resistenzhäufigkeiten im Verlauf der Zeit war aus keiner dieser Studien abzuleiten. Regionale Unterschiede in der Resistenzhäufigkeit wurden in der SENTRY-Studie, in der mehr als 2 600 *Acinetobacter*-Stämme untersucht wurden, festgestellt: Hier schwankten die durchschnittlichen Polymyxin-B-Resistenzraten bei *Acinetobacter*-Stämmen zwischen 2,7% (europäische Isolate) und 1,7% (nord- und lateinamerikanische Isolate) [28]. Überraschenderweise wurden in der PEG-Surveillance-Studie für den mitteleuropäischen Raum im Jahr 2007 keine *A.-baumannii*-Stämme mit einer Colistin-Resistenz gefunden; insgesamt waren 168 *A.-baumannii*-Isolate untersucht worden [48].

In den letzten Jahren wurde in einigen, meist eng begrenzten Regionen der Welt eine zunehmende Ausbreitung Polymyxin-resistenter *A.-baumannii*-Stämme beobachtet. So waren in einigen Untersuchungen, die in Teilen Brasiliens [79], in New York [51] und mehreren Krankenhäusern Südkoreas [44]

Tab. 1. Vorkommen und Mechanismen der Polymyxin-Resistenz

Bakteriengruppe (Familie, Gattung, Art)	Resistenzmechanismus [Literatur]
Natürliche Resistenz	
Enterobacteriaceae:	
Edwardsiella-Arten	Lipid-A-Modifizierung?
Morganella morganii	Lipid-A-Modifizierung?
Proteus mirabilis und andere	Lipid-A-Modifizierung [82]
Proteus-Arten	
Providencia-Arten	Lipid-A-Modifizierung?
Serratia marcescens	Lipid-A-Modifizierung [12]
Non-Fermenter:	
Arten im Burkholderia-cepacia-Komplex	Lipid-A-Modifizierung [16]
Burkholderia pseudomallei	Lipid-A-Modifizierung [13]
Chromobacterium violaceum	Lipid-A-Modifizierung [34]
Andere gramnegative Bakterien:	
Einige Aeromonas-Arten	Lipid-A-Modifizierung?
Helicobacter pylori	Lipid-A-Modifizierung [95]
Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae	Lipid-A-Modifizierung mit PE [54], Polysaccharidkapsel [84]
Vibrio cholerae	Besonderes Membranprotein (OmpU) [61]
Grampositive Bakterien	
Mycoplasmen, Ureaplasmen	Fehlende Zielstruktur (kein Lipid A)
Erworbenene Resistenz	
Enterobacteriaceae:	
Escherichia coli	Lipid-A-Modifizierung mit L-Ara4N und PE [97]
Klebsiella pneumoniae	Vermehrte Polysaccharidkapsel-Bildung [14], Lipid-A-Modifizierung mit L-Ara4N [36]
Salmonella typhimurium	Lipid-A-Modifizierung mit L-Ara4N und PE [97], LPS-unabhängige Resistenz [11]
Yersinia pestis	Lipid-A-Modifizierung mit L-Ara4N [98]
Non-Fermenter:	
Acinetobacter baumannii	Unter anderem Verlust der LPS-Bildung [64]
Pseudomonas aeruginosa	Lipid-A-Modifizierung mit L-Ara4N [67], vermehrte OmpH1-Bildung [69]
Stenotrophomonas maltophilia	Lipid-A-Modifizierung?

PE: Phosphoethanolamin; Omp: Outer membrane protein; L-Ara4N: 4-Amino-4-desoxy-L-Arabinose; LPS: Lipopolysaccharid

durchgeführt wurden, 5 bis 28% aller *A.-baumannii*-Stämme Polymyxin-resistent. In Südkorea war das vermehrte Auftreten Polymyxin-resistenter Stämme auf die unabhängige Ausbreitung mehrerer resistenter Klone zurückzuführen [72].

Heteroresistenz

Ein besonderes therapeutisches Problem ist die sogenannte Polymyxin-Heteroresistenz, die vor allem bei einigen Stämmen von *A. baumannii* zu beobachten ist. Charakteristisch für diese Form der Resistenz, die als eine unter der antibakteriellen Therapie auftretende Sonderform der erworbenen Resistenz aufgefasst werden kann, ist, dass ein zunächst nach der Empfindlichkeitstestung (MHK-Bestimmung) als Polymyxin-sensibel zu bewertender Erreger einige Colistin-resistente Zellen ausbildet [35, 57]. Unter

Selektionsdruck kommt es dann in vitro [92] und in vivo [38] zu einer raschen Vermehrung dieser Zellen, so dass der Erreger schließlich als „hochresistent“ gegenüber dem Polymyxin zu bewerten ist.

Stenotrophomonas maltophilia

Abgesehen von *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und anderen *Acinetobacter*-Arten zeigen Polymyxine auch eine gewisse Aktivität gegen einige weitere Non-Fermenter, auch wenn Sekundärresistenzen gegenüber Polymyxinen bei manchen dieser Erreger sehr häufig sind. Therapeutisch bedeutsam sind die meist hohen Polymyxin-Resistenzraten bei *Stenotrophomonas maltophilia*. So erwiesen sich zum Beispiel in der SENTRY-Studie 16% aller weltweit getesteten *S. maltophilia*-Stämme als Polymyxin-B-resistent [28]. In der kanadischen CANWARD-Studie waren sogar annähernd 85% aller Stämme dieser Art Colistin-resistent [96].

Enterobacteriaceae

Polymyxine zeigen generell eine sehr gute In-vitro-Aktivität gegen *Klebsiella*-, *Citrobacter*- und *Escherichia coli*-Stämme. So waren in der SENTRY-Studie weltweit durchschnittlich 1,8% aller *Klebsiella*- und nur 0,9% aller *Citrobacter*- und 0,5% aller *E. coli*-Stämme Polymyxin-B-resistent [28]. Diese Daten ähneln den Ergebnissen der PEG-Surveillance-Studie für das Jahr 2007, in der etwa 1% aller *Klebsiella*-Stämme eine Colistin-Resistenz aufwiesen [48]. Colistin-resistente *E. coli*- oder *Citrobacter*-Stämme wurden in der PEG-Untersuchung nicht gefunden (Tab. 2). Allerdings werden seit einigen Jahren in einigen Gegenden Südasiens höhere Resistenzhäufigkeiten bei *K. pneumoniae*-Stämmen beobachtet. So erwiesen sich beispielsweise in einer multizentrischen Studie aus Südkorea 6,8% aller *K. pneumoniae*-Stämme, die 2006 und 2007 aus Blutkulturen isoliert worden waren, als Colistin-resistent [88].

Weltweit wesentlich häufiger sind *Enterobacter*-Stämme mit einer erworbenen Polymyxin-Resistenz: Während in der PEG-Studie aus dem Jahr 2007 10,3% aller Stämme im *E. cloacae*-Komplex Colistin-resistent waren [48], erwiesen sich in der SENTRY- und CANWARD-Studie mehr als 16% aller

Enterobacter-Isolate als resistent gegenüber Polymyxin B (SENTRY-Studie [28]) bzw. Colistin (CANWARD-Studie [96]).

Unterschiedlich stark ist die Wirksamkeit der Polymyxine gegen multiresistente *Enterobacteriaceae*-Stämme. Während Polymyxine meist eine gute In-vitro-Aktivität gegen ESBL-bildende *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämme zeigen [19, 96], sind Carbapenemase-bildende *K. pneumoniae*-Stämme häufig Polymyxin-resistent [9, 10, 46, 94]. So waren bei einem Ausbruch schwerer Erkrankungen durch multiresistente Carbapenemase-bildende *K. pneumoniae*-Stämme in New York 10 bis 25% der betreffenden Isolate auch Polymyxin-B-resistent [9, 10], bei einem Ausbruch in einem griechischen Krankenhaus zeigten sogar alle Carbapenemase-bildenden *K. pneumoniae*-Stämme eine Colistin-Resistenz [46].

Klinische Studien

Wirksamkeit

Zur klinischen Erfahrung mit Colistin und Polymyxin B für die antibakterielle Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger liegen in erster Linie Kasuistiken und Fallserien (mit zumeist kleinen Fallzahlen) vor. In den letzten Jahren wurden zudem eine Reihe retrospektiver Studien publiziert. In den meisten Fällen beziehen sich die Untersuchungen auf Colistin; zur Wirksamkeit von Polymyxin B gibt es nur wenige größere klinische Studien [27, 71, 83]. Kontrollierte vergleichende Untersuchungen, die die Erstellung allgemein akzeptierter Leitlinien ermöglichten, liegen bislang weder für Colistin noch für Polymyxin B vor.

Polymyxine können für schwere Erkrankungen durch gramnegative Bakterien, insbesondere bei Infektionen mit multiresistenten *P. aeruginosa*-, *A. baumannii*- und *K. pneumoniae*-Stämmen, die einzige verbleibende Behandlungsoption sein. Da viele der von Erkrankungen durch multiresistente Erreger betroffenen Patienten schwere Grunderkrankungen aufweisen und Polymyxine meist erst bei Therapieversagen anderer Antibiotika gegeben werden [52], ist generell nicht von hohen Ansprechraten bei Anwendung dieser Substanzen auszugehen. Dennoch wird unter einer Polymyxin-Therapie in vielen Fällen zumindest vorübergehend eine Abschwächung der Symptome und/oder eine Eliminierung des Erregers (mikrobiologische Eradizierung) am Infektionsort beobachtet; die Gesamtsterblichkeitsrate bleibt jedoch meist hoch. So wird bei Patienten, die von Infektionen mit multiresistenten *A. baumannii*- und *P. aeruginosa*-Stämmen betroffen sind, in durchschnittlich 60 bis 80% aller Erkrankungsfälle ein klinisches Ansprechen unter einer Polymyxin-Behandlung registriert. Die Mortalitätsrate liegt in diesem Patientenkollektiv dennoch meist zwischen 25 und 50% (Tab. 3). In der Regel unterscheiden sich die Therapieerfolgsraten bei Erkrankungen durch multiresistente *P. aeruginosa*-Stämme nicht von denen, die bei der Behandlung von Infektionen mit *A. baumannii*-Stämmen erzielt werden [22, 52].

Die Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg bei der Therapie schwerer Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien zeigt in vielen Untersuchungen eine Abhängigkeit von der Indikation bzw. der Lokalisation der Infektion. So ist die Wahrscheinlichkeit für

Tab. 2. Resistenzhäufigkeiten bei Enterobacteriaceae-Arten gegenüber Colistin in Mitteleuropa 2007 (PEG-Daten [48])

Art	Anzahl der getesteten Stämme	Anteil der Colistin-resistenten Stämme
<i>Citrobacter freundii</i>	81	Keine resistenten Stämme
<i>Enterobacter cloacae</i>	253	10,3% ¹
<i>Escherichia coli</i>	648	Keine resistenten Stämme
<i>Klebsiella oxytoca</i>	149	2% (3 Stämme)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	273	0,4% (1 Stamm)
<i>Morganella morganii</i>	70	100% ²
<i>Proteus mirabilis</i>	241	99,2% ²
<i>Serratia marcescens</i>	110	94,5% ²

¹ minimale Hemmkonzentration (MHK) 4 bis 32 µg/ml für 10 Stämme, MHK ≥ 64 µg/ml („Hochresistenz“) für 16 Stämme; ² natürliche Resistenz (als 100% resistent zu bewerten)

Tab. 3. Klinische Studien zur Polymyxin-Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien ^a

Studien- größe (Anzahl der Fälle)	Erreger (Anzahl der Isolate) P. aeruginosa/ A. baumannii		Verwendetes Polymyxin	Durch- schnittliche Therapie- Dauer [d]	Infektionen der Atem- wege [% der Fälle]	Heilung/ Klinische Ver- besserung [% der Fälle]	Mikrobiolo- gische Era- dizierung (Rate [%])	Gesamt- mortalität (Rate [%])	[Literatur] (Jahr)
60	21	39	Colistin-MA i. v.	12,6	33	58	93	37	[53] (1999)
21	21	Keine	Colistin-MA i. v.	14,7	100	57	67	62	[30] (2003)
26	20	6	Colistin-MA i. v.	13,5	58	73	K. A.	43	[60] (2003)
23	23	Keine	Colistin-MA i. v.	17	78	61	K. A.	K. A.	[58] (2003)
19 ¹	12	5	Colistin-MA i. v.	43,4	68	74	K. A.	41	[24] (2005)
55	19	36	Colistin-MA i. v.	13	53	15	K. A.	29	[78] (2005)
78	35	43	Colistin-MA i. v.	9,3	78	77	K. A.	K. A.	[43] (2006)
31	11	26	Colistin-MA i. v.	12,2	100	K. A.	K. A.	52	[80] (2007)
22	15	K. A.	Colistin-MA i. v. (n=12) Colistin-MA inh. (n=12)	14,7 K. A.	K. A. 100	67 67	K. A. K. A.	18 K. A.	[81] (2008)
121	121	Keine	Colistin-MA i. v. ± inh.	K. A.	65	72	35	16,5 ²	[66] (2009)
21	4	17	Colistin-MA, inh.	14	100	57	86	47	[49] (2005)
60 ³	14	30 ⁴	Colistin-MA i. v. ± weitere Antibiotika ⁵	20	63	72	K. A.	27	[76] (2008)
258 ⁶	68	170	Colistin-MA i. v. ± weitere Antibiotika ⁷	K. A.	60	79	K. A.	35	[22] (2010)
14	Keine	14	Colistin-MA i. v. + Rifampicin	12	100	50	64	50	[74] (2005)
26	Keine	26	Colistin-MA inh. + Rifampicin (n=16) Colistin-MA i. v. + Rifampicin (n=9)	K. A. K. A.	100 0	100 100	K. A. K. A.	0 0	[68] (2006)
29	Keine	29	Colistin-MA i. v. + Rifampicin	17,7	67	76	76	21	[3] (2008)
60 ⁸	4	48	Polymyxin B i. v.	13	65	K. A.	88	K. A.	[71] (2003)
29	13	16	Polymyxin B i. v. ± inh.	19	100	76	41	48	[83] (2004)
74	74	Keine	Polymyxin B i. v. ± Imipenem	K. A.	100	47	K. A.	74	[27] (2007)

^aStudien mit weniger als 14 Patienten wurden nicht berücksichtigt; ¹ darunter zwei K.-pneumoniae-Stämme; ² Gesamt mortalität bei Patienten mit Pneumonie oder Sepsis: 36%; ³ darunter acht K.-pneumoniae, vier E.-aerogenes, zwei E.-cloacae-Stämme sowie ein S.-maltophilia- und ein E.-coli-Stamm; ⁴ Stämme anderer Acinetobacter-Arten wurden ebenfalls berücksichtigt; ⁵ Beta-Lactame (15 Fälle), Aminoglykoside (14 Fälle), Beta-Lactame plus Aminoglykoside (15 Fälle), Ciprofloxacin (8 Fälle); ⁶ darunter 18 K.-pneumoniae, ein S.-maltophilia- und ein E.-cloacae-Stamm; ⁷ Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam und weitere Antibiotika; ⁸ darunter zwei Mischinfektionen mit A. baumannii und P. aeruginosa, 10 Stämme wurden nicht identifiziert; MA: Methansulfonat; i. v.: intravenös; inh.: inhalativ; K. A.: keine Angabe

ein klinisches Ansprechen auf eine Polymyxin-Therapie bei nosokomialen Atemwegserkrankungen und Sepsen durch multiresistente P.-aeruginosa- und A.-baumannii-Stämme meist niedriger als bei anderen Erkrankungen, die durch diese Erreger verursacht werden. In der Regel wird bei Pneumonien und anderen schweren Atemwegsinfektionen eine Heilung oder Abschwächung der klinischen Symptome in 55 bis 74% aller Fälle [30, 58, 43, 60, 66, 76], bisweilen aber auch nur in 25% aller Fälle [53] beobachtet. Eine mikrobiologische Eradizierung des Erregers aus dem Respirationstrakt wird in 33 bis 67% aller Fälle erreicht [30, 58, 60]. In einer retrospektiven spanischen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Colistin bei 121 Patienten untersucht wurde, die zwischen 1997 und 2006 aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen durch multiresistente Pseudomonas-Stämme mit Colistin behandelt worden waren, ließ sich bei respiratorischen Infektionen (ohne Pneumonie) in 73% aller Fälle, bei Pneumonien in 65% der Fälle und bei septischen Infektionen in 63% der Fälle ein klinisches Ansprechen erzielen [66].

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Polymyxinen bei Erkrankungen durch Stenotrophomonas maltophilia oder multiresistente Enterobacteriaceae gibt es nur wenige. Dies

gilt auch für Infektionen mit den klinisch immer häufiger werdenden ESBL- oder Carbapenemase-bildenden K.-pneumoniae-Stämmen. Die bislang publizierten Daten beziehen sich nur auf wenige dieser multiresistenten Stämme, so dass keine eindeutigen Schlussfolgerungen über die Anwendbarkeit dieser Substanzen gezogen werden können [9, 10, 24, 46, 94]. Allerdings deutet die Beobachtung, dass Carbapenemase-bildende K.-pneumoniae-Stämme häufig Polymyxin-resistent sind [9, 10, 46, 94], darauf hin, dass sich eine erfolgversprechende Anwendung der Polymyxine bei Erkrankungen durch multiresistente K.-pneumoniae-Stämme weitgehend auf ESBL-bildende, Carbapenemase-negative Stämme beschränkt.

Kombinationstherapie vs. Monotherapie

Es ist bislang unklar, ob durch eine Kombinationstherapie mit einem Polymyxin und einem anderen Antibiotikum, das gegenüber dem multiresistenten Erreger ebenfalls eine Wirkung zeigt, die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg vergrößert werden kann. Viele Wissenschaftler halten eine solches therapeutisches Vorgehen für sinnvoll, weil so möglicherweise das Auftreten heteroresistenter Stämme (siehe oben) und das erneute Wachstum der Er-

reger bei subinhibitorischen Antibiotika-Konzentrationen verhindert werden kann [52]. Dies ist insbesondere bei Acinetobacter-Infektionen relevant, bei deren Therapie eine „normale“ Polymyxin-Dosierung zu Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der MHK und zu einer Resistenzentwicklung unter der Therapie führen kann [17]. Denkbar ist ebenfalls, dass mit einer Kombinationstherapie Polymyxin-resistente Erreger erfasst werden könnten [52].

Die bislang zu dieser Thematik durchgeführten Untersuchungen hatten uneinheitliche Ergebnisse: Während alle *mikrobiologischen Studien* eine synergistische Wirkung von Colistin und Rifampicin, dem wahrscheinlich bei der Behandlung von Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien aussichtsreichsten Kombinationspartner für dieses Polymyxin, und viele *In-vitro-Studien* auch einen Synergismus zwischen Polymyxinen und Carba-penemen belegen, zeigen Daten aus Untersuchungen in Tiermodellen ein widersprüchliches Bild (Beispiele bei [74]). In den meisten bislang publizierten vergleichenden (und durchweg nicht kontrollierten) *klinischen Studien* konnten bei der Behandlung von Erkrankungen durch multiresistente P-aeruginosa- und A.baumannii-Stämme keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit einer Colistin-Monotherapie und verschiedener Kombinationstherapien, in denen Colistin zusammen mit Rifampicin, Imipenem, Meropenem und anderen Antibiotika eingesetzt wurde, festgestellt werden ([15, 93], weitere Beispiele in Tab. 3). Allerdings war die Aussagekraft vieler dieser Untersuchungen durch die geringe Anzahl an Patienten, unterschiedliche Patientenpopulationen, divergierende Dosierungen und die Vielzahl der getesteten Substanzen von vornherein begrenzt. Die bislang größte publizierte Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Colistin-Monotherapie im Vergleich zu verschiedenen Kombinationstherapien war die retrospektive Untersuchung von mehr als 250 Patienten, die zwischen 2000 und 2007 in einem griechischen Krankenhaus von schweren Erkrankungen wie Pneumonien (60% aller Fälle) und Sepsen (13% der Fälle) durch multiresistente gramnegative Erreger (vornehmlich P. aeruginosa und A. baumannii) betroffen waren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Monotherapie und einer Colistin-Kombinationstherapie mit Meropenem: Unter beiden Therapien wurde in 83,3% aller Fälle eine „Ausheilung der Erkrankungen“ beobachtet [22]. Das überraschend hohe klinische Ansprechen, das sich in dieser Untersuchung zeigte, ist teilweise dadurch zu erklären, dass auch Patienten behandelt wurden, die lediglich mit den Erregern kolonisiert waren. Bei Kombination von Colistin mit Ampicillin/Sulbactam (Amp/Sul), Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz) und anderen Antibiotika kam es hingegen in weniger Fällen zu einer „Ausheilung der Erkrankungen“ (Amp/Sul: 75%, Pip/Taz: 64,7%, andere Antibiotika: 61,3%). Leider waren in die Studie keine Patienten eingeschlossen, die mit einer Kombination aus Colistin und Rifampicin behandelt wurden. In den bislang publizierten nicht vergleichenden Untersuchungen, in denen Colistin in Kombination mit Rifampicin getestet wurde, war eine Abschwächung der Symptome in 50 bis 100% aller Erkrankungsfälle zu beobachten (Tab. 3).

Parenterale vs. inhalative Therapie

Die inhalative Colistin-Therapie wurde bislang vor allem bei Mukoviszidose-Patienten mit einer chronischen P-aeruginosa-Infektion eingesetzt [42]. Es gibt jedoch Hinweise, dass durch den Einsatz von Colistin-Aerosolen bei Patienten mit Pneumonien und anderen schweren Atemwegserkrankungen durch multiresistente P-aeruginosa- und A.baumannii-Stämme (Anwendung im Off-Label-Use) die Wahrscheinlichkeit für eine mikrobiologische Eradikation – bei ähnlichem klinischen Ansprechen wie unter einer parenteralen Therapie – vergrößert werden kann. So zeigen einige kleine Studien mit weniger als 10 Patienten (zum Beispiel [7, 32, 40, 62]) und eine vergleichsweise größere Untersuchung mit 21 Patienten ([49], vgl. Tab. 3) unter einer inhalativen Colistin-Behandlung mikrobiologische Eradikationsraten zwischen 80 und 92%. Die insgesamt kleine Patientenzahl lässt jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit zu.

Sicherheit und Verträglichkeit

Ein großes Problem bei der Anwendung von Polymyxinen ist ihr nephro- und neurotoxische Potenzial, das in erster Linie in älteren Studien dokumentiert ist. So traten in einer Reihe kleinerer und größerer Untersuchungen, die vor allem zwischen 1960 und 1970 durchgeführt wurden, bei 20 bis 40% der mit Polymyxinen Behandelten nephrotoxische Ereignisse und bei 7 bis 27% der Patienten Parästhesien als häufigste neurotoxische Nebenwirkung auf ([25, 45, 90], weitere Beispiele bei [23]). Darüber hinaus wird in älteren Studien des Öfteren über das Auftreten neuromuskulärer Blockaden und Apnoe bei Anwendung von Polymyxinen berichtet [23].

Seit den späten 1990er-Jahren wird in vielen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Polymyxinen über eine vergleichsweise deutlich niedrigere Inzidenz nephro- und neurotoxischer Ereignisse berichtet. In den meisten größeren Untersuchungen, die seit dieser Zeit publiziert wurden, traten nephrotoxische Ereignisse im Verlauf einer Colistin-Behandlung nur noch in durchschnittlich 8 bis 11% aller Fälle [22, 66, 76] und in 10 bis 14% der Fälle unter einer Polymyxin-B-Therapie auf [27, 71, 83]; neurotoxische Nebenwirkungen werden in der Regel nicht mehr beobachtet. Dies gilt auch für die bislang größte publizierte retrospektive Untersuchung von Falagas et al., in der bei 10% der mit Colistin Behandelten nephrotoxische Ereignisse registriert wurden [22].

Die im Verlauf der letzten Jahre zu beobachtende sinkende Inzidenz nephro- und neurotoxischer Begleitwirkungen einer Polymyxin-Therapie wird vor allem auf die verbesserte Versorgung schwerkranker Patienten und ein verbessertes Therapiemanagement zurückgeführt. Hierzu gehört neben einer besseren Einstellung der individuell einzusetzenden Dosierungen nach Möglichkeit auch der Verzicht auf nephro- oder neurotoxische Begleitmedikationen [21, 23]. So sollten Polymyxine beispielsweise grundsätzlich nicht mit Aminoglykosiden kombiniert werden.

Aus den kürzlich publizierten Studien kann nicht abgeleitet werden, dass Polymyxine nunmehr als gut verträgliche Substanzen bezeichnet werden könnten. Nach wie vor sind die mit der Nephrotoxizität der Polymyxine einherge-

henden Effekte häufige und die am weitesten verbreiteten schwereren unerwünschten Wirkungen bei der Anwendung dieser Antibiotika. Neben einer renalen Insuffizienz (→ Anstieg des Serumcreatinin-Spiegels, verminderte Creatinin-Clearance, Oligurie) kann es bei Anwendung von Polymyxinen zu Hämaturien, Proteinurien und in einigen Fällen auch zu einer akuten tubulären Nekrose kommen [23].

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass für den vorliegenden Artikel keine Interessenkonflikte bestehen.

The renaissance of the polymyxins

During the last decades, diseases due to gram-negative bacteria showing resistances to a wide range of antibiotics have been diagnosed with increased frequency. Several multiple-drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* are resistant to all beta-lactams, fluoroquinolones, aminoglycosides and other antibacterial agents. Polymyxins (colistin, polymyxin B), a class of peptide antibiotics, which were practically abandoned for a long time in most patient populations because of reports of nephrotoxicity and neurotoxicity, show good activity against several gram-negative bacteria, including multidrug resistant strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. In the last years, clinical efficacy of polymyxins in the treatment of diseases caused by multiple-drug resistant gram-negative bacteria has been shown in several case histories, case series and retrospective studies. In some cases of infections with multidrug-resistant pathogens, polymyxins are the last remaining promising treatment option. Interestingly, a number of recent trials showed that the incidence of nephrotoxicity and neurotoxicity of polymyxins is less common and severe compared to the studies conducted during the 1960s and 1970s. The nephrotoxic potential of polymyxins, however, should not be underestimated. Therefore, the application of these antibiotics should be restricted to the treatment of severe diseases (e.g., pneumonia, sepsis) due to multiple-drug resistant gram-negative bacteria. To assure an efficient and secure polymyxin therapy, controlled and comparative clinical trials ought to be conducted. For example, it is actually unclear, whether polymyxins should be used alone or in combination with other antibacterial agents. The optimal dosage, duration of treatment and the probable dependency of these parameters to the indication have also to be evaluated.

Key words: Polymyxins, polymyxin B, colistin, nephrotoxicity, neurotoxicity, gram-negative non-fermenting bacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, natural (intrinsic) antibiotic resistance, acquired (secondary) antibiotic resistance, multiresistance, controlled trials

Literatur

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 03/2011.

1. Ainsworth GC, Brown AM, Brownlee G. *Nature* 1947;160:263.
2. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, et al. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:786–90.
3. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:417–20.
4. Bedford Laboratories. Polymyxin B for injection. Bedford Laboratories, Bedford, OH, USA, 2009.
5. Benedict RG, Langlykke AF. *J Bacteriol* 1947;54:24–5.
6. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1953–8.
7. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, et al. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:39–47.
8. Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:327–31.
9. Bratu S, Moity M, Nichani S, Landman D, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3018–20.
10. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, et al. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:128–32.
11. Brodsky IE, Ernst RK, Miller SI, Falkow S. *J Bacteriol* 2002;184:3203–13.
12. Brown DA, Tsang JC. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:603–9.
13. Burtick MN, Woods DE. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2648–56.
14. Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, Llopart CM, et al. *Infect Immun* 2004;72:7107–14.
15. Conway SP, Pond MN, Watson A, et al. *Thorax* 1997;52:987–93.
16. Cox AD, Wilkinson SG. *Mol Microbiol* 1991;5:641–6.
17. David MD, Gill MJ. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:962–4.
18. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. *Ann Pharmacother* 1999;33:960–7.

19. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. *J Hosp Infect* 2009;73:345–54.
20. Falagas ME, Kasiakou SF. *Crit Care* 2006;10:R27.
21. Falagas ME, Rafailidis PI. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:973–81.
22. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:194–9.
23. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, et al. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1227–30.
24. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, et al. *BMC Infect Dis* 2005;5:1–8.
25. Fekety FR Jr., Norman PS, Cluff LE. *Ann Intern Med* 1962;57:214–29.
26. Forest Laboratories, UK Limited. Colomycin injection. Forest Laboratories, Bexley, Kent, Großbritannien, 2002.
27. Furtado GH, d’Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:315–9.
28. Gales AC, Jones RN, Sader HS. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:315–21.
29. Gales AC, Reis AO, Jones RN. *J Clin Microbiol* 2001;39:183–90.
30. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, et al. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111–8.
31. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. *J Bacteriol* 1997;179:7040–5.
32. Hamer DH. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:328–30.
33. Hancock REW. *Lancet* 1997;349:418–22.
34. Hase S, Rietschel ET. *Eur J Biochem* 1977;75:23–34.
35. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:351–2.
36. Helander IM, Yato Y, Kilpelainen I, Kostiainen R, et al. *Eur J Biochem* 1996;237:272–8.
37. Hermesen ED, Sullivan CJ, Rotschafer JC. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:545–62.
38. Rodriguez CH, Bombicino K, Granados G, Nastro M, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:188–91.
39. Hirsch EB, Tam VH. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1119–25.
40. Horianopoulou M, Lambropoulos S, Papafragas E, Falagas ME. *J Chemother* 2005;17:536–8.
41. Huang J, Tang YQ, Sun JY. *Scand J Infect Dis* 2010;42:260–5.
42. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, et al. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:831–8.
43. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:366–9.
44. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung S-I, et al. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1163–7.
45. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, et al. *Ann Intern Med* 1970;72:857–68.
46. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, Kriti M, et al. *J Hosp Infect* 2010;76:70–3.
47. Koyama Y, Kurosawa A, Tsuchiya A, Takakuta K. *J Antibiot* 1950;3:457–8.
48. Kresken M, Hafner D, Schmitze FJ, Wichelhaus TA, et al. http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm (letzter Zugriff am 01.02.2011).
49. Kwa ALH, Loh C, Low JGH, Kurup A, et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:754–7.
50. Landman D, Bratu S, Alam M, Quale J. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:954–7.
51. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, et al. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:78–82.
52. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:449–65.
53. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, et al. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008–11.
54. Lewis LA, Choudhury B, Balthazar JT, Martin LE, et al. *Infect Immun* 2009;77:1112–20.
55. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:11–25.
56. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, et al. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589–601.
57. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2946–50.
58. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, et al. *Clin Infect Dis* 2003;37:e154–60.
59. Manchanda V, Sanchaita S, Singh NP. *J Glob Infect Dis* 2010;2:291–304.
60. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasios M, et al. *Crit Care* 2003;7:R78–83.
61. Mathur J, Waldor MK. *Infect Immun* 2004;72:3577–83.
62. Michalopoulos AS, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, et al. *Crit Care* 2005;9:R53–9.
63. Miyajima Y, Hiramatsu K, Mizukami E, Morinaga R, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:437–40.
64. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JDF, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4971–7.
65. Monarch Pharmaceuticals, Inc. Coly-mycin parenteral. Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, USA, 2002.
66. Montero M, Horcjada JP, Sorlí L, Alvarez-Lerma F, et al. *Infection* 2009;37:461–5.
67. Moskowitz SM, Ernst RK, Miller SI. *J Bacteriol* 2004;186:575–9.
68. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, et al. *J Infect* 2006;53:274–8.

69. Nicas TI, Hancock REW. J Gen Microbiol 1983;129:509–17.
70. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. Lancet Infect Dis 2009;9:228–36.
71. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2659–62.
72. Park YK, Jung S-I, Park K-H, Cheong HS, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:43–51.
73. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Clin Microbiol Rev 2008;21:538–82.
74. Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF, Cecchini L, et al. Clin Microbiol Infect 2005;11:682–4.
75. Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Clin Microbiol Infect 2008;14:816–27.
76. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, et al. J Infect 2008;56:185–90.
77. Pitout JD, Laupland KB. Lancet Infect Dis 2008;8:159–66.
78. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HC, et al. Intensive Care Med 2005;31:1058–65.
79. Reis AO, Luz DA, Tognini MC, Sader HS, et al. Emerg Infect Dis 2003;9:1025–7.
80. Rios FG, Luna CM, Maskin B, Valiente AS, et al. Eur Respir J 2007;30:307–13.
81. Sabuda DM, Laupland K, Pitout J, Dalton B, et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19:413–8.
82. Sidorczyk Z, Zahringer U, Rietschel ET. Eur J Microbiol 1983;137:15–22.
83. Sobieszczak ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, et al. J Antimicrob Chemother 2004;54:566–9.
84. Spinoza MR, Progidia C, Talà A, Cogli L, et al. Infect Immun 2007;75:3594–603.
85. Srinivasan A, Patel JB. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:1107–9.
86. Stansly PG, Shepherd RG, White HJ. Johns Hopk Hosp Bull 1947;81:43–54.
87. Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Annu Rev Biochem 1977;46:723–63.
88. Suh J-Y, Son JS, Chung DR, Peck KR, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:560–2.
89. Suzuki T, Hayashi K, Fujikawa K, Tsukamoto K. J Biochem (Tokyo) 1965;57:226–7.
90. Tallgren LG, Liewendahl K, Kuhlbaeck B. Acta Med Scand 1965;177:717–28.
91. Tam VH, Chang K-T, Abdelraouf K, Brioso CG, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1160–4.
92. Tan CH, Li J, Nation RL. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3413–5.
93. Tascini C, Gemignani G, Palumbo F, Leonildi A, et al. J Chemother 2006;18:648–51.
94. Tóth A, Damjanova I, Puskás E, Jánvári L, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:765–9.
95. Tran AX, Whittimore JD, Wyrick PB, McGrath SC, et al. J Bacteriol 2006;188:4531–41.
96. Walkty A, DeCorby M, Nichol K, Karlowsky JA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4924–6.
97. Winfield MD, Groisman EA. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:17162–7.
98. Winfield MD, Latifi T, Groisman EA. J Biol Chem 2005;280:14765–72.
99. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, J Antimicrob Chemother 2007;60:1206–15.

— Bücherforum —

Das Rote Buch

Hämatologie und Internistische Onkologie

Von Dietmar P. Berger, Rupert Engelhardt und Roland Mertelsmann (Hrsg.). Mitherausgeber Monika Engelhardt und Hartmut Henß. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hühig Jehle Rehm GmbH, Landsberg 2010. 1 262 Seiten. Paperback. 119,95 Euro.

„Das Rote Buch – Hämatologie und Internistische Onkologie“ liegt jetzt in der 4., überarbeiteten Auflage vor. Die Autoren hatten den Anspruch, das Buch als einen praxisnahen Leitfaden auf der Basis der täglichen Anforderungen an den behandelnden Arzt und das klinische Team erneut zu gestalten. Grundlagen der Daten in diesem Buch sind nationale und internationale Forschungsergebnisse und „Guidelines“. Auf dieser Basis werden Behandlungspfade, Therapieprotokolle und Empfehlungen entwickelt, die die Behandlung des Patienten im Sinne einer „evidence based medicine“ erlauben. Einleitend werden wichtige Grundlagen zur Krebsentstehung, Metastasierung, Prävention und Früherkennung sowie ICD-Systeme und die TNM-Klassifikation besprochen. Darauf folgen wichtige Ausführungen zur Beurteilung des Therapieerfolgs und der Therapietoxizität. Eine differenzierte Diagnostik ist ohne den gezielten Einsatz von modernen Diagnoseverfahren unter Einschluss

von Histologie, Zytomorphologie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik, PCR und Genexpressionsanalysen nicht möglich. Ein umfangreiches Kapitel widmet sich diesen Methoden und gibt dem Leser einen straffen und gut strukturierten Überblick. Ein ausführliches Kapitel beschreibt die medikamentöse Tumorthherapie. Alle wichtigen antitumoral wirksamen Substanzen einschließlich der modernen, zielgerichteten Therapeutika sind aufgeführt und dezidiert nach Wirkung, Nebenwirkungen, Indikation, Pharmakokinetik und Dosierung beschrieben. In einem weiteren Kapitel werden die unterstützenden Behandlungsverfahren, die supportiven Therapien, dargestellt. Das Herzstück des Buches stellt zweifellos die Beschreibung der hämatologischen Erkrankungen, der hämatologischen Neoplasien und der soliden Tumoren dar. Besonders bemerkenswert dabei ist die stringent durchgehaltene Darstellung der einzelnen Krankheitsbilder: Nach Definition, ICD-10-Schlüssel und Epidemiologie folgen Ausführungen zur Pathophysiologie, Pathogenese und Diagnostik. Eine ausführliche Darstellung der aktuellen Therapieverfahren, häufig stratifiziert nach aktuellem Risikoprofil, folgt. Schließlich werden die wichtigsten Literaturverweise angegeben. Das Buch schließt mit einer Übersicht über die wichtigsten onkologischen Notfälle und deren Behandlung.



Dem Buch angegliedert ist ein umfangreiches Arsenal von 145 standardisierten Therapieprotokollen, wie sie in der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg angewendet werden. Die 4., überarbeitete und erweiterte Auflage hat nochmals an Umfang und inhaltlicher Ausgestaltung zugenommen. Mit den jetzt über 1 200 Seiten ist das Buch beileibe kein „Kitteltaschenbuch“, sondern ein echtes Nachschlagewerk, das dem onkologisch tätigen Arzt mehr Souveränität und Sicherheit im klinischen Alltag verleihen soll. Dieses Anliegen scheint mir außerordentlich gut umgesetzt, man spürt, dass jahrelange ärztliche Erfahrungen im Umgang mit Krebspatienten in dieses Buch eingeflossen sind. Ich wünsche dem ROTEN BUCH eine weite Verbreitung und kann es jedem Arzt, der mit hämatologisch-onkologischen Krankheiten befasst ist, nur wärmstens empfehlen.

Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Die „Renaissance“ der Polymyxine

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu den Polymyxinen ist korrekt?

- A Bereits Ende der 1970er Jahre wurde entdeckt, dass Polymyxine antibakterielle Eigenschaften haben
- B Es gibt 4 verschiedene klinisch einsetzbare Polymyxine
- C Die in Polymyxin B vorkommenden Aminosäuren sind D-Leucin, L-Threonin und L- α - γ -Diaminobuttersäure
- D Polymyxin B und Colistin unterscheiden sich strukturell nur durch eine einzige Aminosäure

2. Formulierungen und Dosierung der Polymyxine – welche Aussage ist falsch?

- A Polymyxin B wird i. v. in der Regel als Sulfat appliziert
- B Die empfohlene Dosis von Polymyxin B i. v. bei Patienten ohne Niereninsuffizienz beträgt 5000 Einheiten/kg KG/d
- C Colistin wird zur parenteralen Therapie als Colistin-Natrium-Methansulfonat eingesetzt
- D Bei der Therapie von Acinetobacter-Infektionen kann die Colistin-Serumkonzentration bei Dosierung nach Empfehlung unterhalb der minimalen Hemmkonzentration liegen

3. Pharmakokinetik – welche Aussage ist falsch?

- A Colistin wird renal eliminiert
- B Bei Einzelgabe einer „Standarddosis“ Colistin wird eine Serumkonzentration von 11–25 μ g/ml erreicht
- C Polymyxin B wird zu einem großen Teil biliär eliminiert
- D Bei Anwendung einer „Standarddosis“ Polymyxin B wird eine Serumkonzentration von 1–8 μ g/ml erreicht

4. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus von Polymyxinen ist falsch?

- A Sie interagieren mit dem Lipopolysaccharid in der äußeren Membran gramnegativer Bakterien
- B Sie verdrängen Kaliumionen aus ihren Bindungsstellen
- C Sie bewirken eine Schädigung der äußeren Membran
- D Sie wirken rasch bakterizid

5. Welche Aussage zum Wirkungsspektrum der Polymyxine ist falsch?

- A Sie zeigen eine gute In-vitro-Aktivität gegen A.-baumannii-Stämme, sofern diese nicht multiresistent sind
- B Zu den natürlich Polymyxin-sensiblen Enterobacteriaceae gehört u. a. Escherichia coli
- C Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae werden nur zum Teil erfasst
- D Eine natürliche Resistenz liegt u. a. bei Proteus mirabilis, Helicobacter pylori und Neisseria meningitidis vor

6. Welche Aussage zur erworbenen Polymyxin-Resistenz ist falsch?

- A Bei als natürlich sensibel eingestuften Arten beträgt die Resistenzrate meist <5%
- B Meist sind Veränderungen im Lipid A für die Resistenz verantwortlich
- C Zwischen den Polymyxinen besteht Kreuzresistenz

- D Die Fähigkeit, eine Polysaccharidkapsel zu bilden, kann nicht Ursache einer erworbenen Polymyxin-Resistenz sein

7. Welche Aussage zur erworbenen Polymyxin-Resistenz ist richtig?

- A In der SENTRY-Studie waren etwa 5% der über 8700 weltweit isolierten P.-aeruginosa-Stämme Polymyxin-B-resistent
- B Die Resistenzraten bei P.-aeruginosa-Stämmen mit Carbapenem-/Multiresistenz waren in der SENTRY-Studie im Vergleich zum entsprechenden Gesamtkollektiv gering erhöht
- C Heteroresistenz gibt es v. a. bei Enterobacteriaceae-Arten
- D Enterobacter-Stämme wiesen in mehreren großen Studien Polymyxin-Resistenzraten von etwa 40% auf

8. Wirksamkeit der Polymyxine – was ist falsch?

- A Die klinische Ansprechrate auf Polymyxine bei Infektionen mit multiresistenten A.-baumannii-/P.-aeruginosa-Stämmen beträgt durchschnittlich 60–80%
- B Die Mortalitätsrate im bei A genannten Patientenkollektiv lag in den meisten Studien bei 25–50%
- C Carbapenemase-bildende K.-pneumoniae-Stämme sprechen in der Regel gut auf Polymyxine an
- D Die Lokalisation der Infektion spielt eine Rolle

9. Welche Aussage zur Wirksamkeit ist falsch?

- A Eventuell kann durch eine Kombinationstherapie das Auftreten heteroresistenter Stämme verhindert werden
- B In mikrobiologischen Studien wurde eine synergistische Wirkung von Colistin und Rifampicin gezeigt
- C In den meisten klinischen Studien zu Infektionen mit multiresistenten P.-aeruginosa-Stämmen waren Colistin-Kombinationstherapien einer Monotherapie überlegen
- D Bei Pneumonien durch multiresistente P.-aeruginosa-Stämme sind Colistin-Aerosole einer i. v. Therapie bezüglich der Eradikation möglicherweise überlegen

10. Sicherheit und Verträglichkeit der Polymyxine – welche Aussage ist falsch?

- A In älteren Studien wurden Apnoen beschrieben
- B Die Inzidenz nephrotoxischer Ereignisse hat abgenommen
- C Sie sollten nicht mit Aminoglykosiden kombiniert werden
- D Neurotoxische Ereignisse sind weiterhin die häufigsten schweren Nebenwirkungen

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 1/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Die „Renaissance“ der Polymyxine

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002505060018; 1.3.–15.4.2011) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–

Bitte in Druckschrift ausfüllen

15.1.2012) für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. **Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. März 2011 bis

15. April 2011)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. April 2011 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

GnRH-Antagonisten in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Stellenwert von Degarelix und Anwendung in der Praxis

Ziel der medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms mit GnRH-Agonisten und -Antagonisten ist die Hemmung der androgenvermittelten Tumorzellstimulation. Im vorliegenden Beitrag werden die verschiedenen Optionen der medikamentösen Kastration zur Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms dargestellt und die mögliche Bedeutung der bei Anwendung von GnRH-Agonisten beobachteten sogenannten Testosteron-Surges für den Therapieerfolg erörtert. Mögliche Indikationen einer Therapie mit dem GnRH-Antagonisten Degarelix werden anhand zweier Kasuistiken vorgestellt.

Arzneimitteltherapie 2011;29:83–8.

Grundlage der Hormonentzugstherapie sind die Arbeiten von Charles Huggins. Huggins konnte zeigen, dass der Testosteronentzug durch die bilaterale Orchiectomie eine effektive Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms darstellt [1]. Ziel der Hormontherapie ist die Hemmung der androgenvermittelten Tumorzellstimulation des Prostatakarzinoms. In den vergangenen Jahren galt die medikamentöse Kastration mit GnRH-Agonisten als Therapie der Wahl beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Seit einigen Jahren stehen in Deutschland mit Abarelix und Degarelix GnRH-Antagonisten für die medikamentöse Kastration zur Verfügung. Diese führen zu einer kompetitiven, reversiblen Blockade des GnRH-Rezeptors und somit innerhalb weniger Tage zu einem deutlichen und anhaltenden Absinken des Testosteronspiegels, vergleichbar mit dem bei der bilateralen Orchiectomie erzielten Testosteronverlauf (bei der operativen Kastration werden Testosteron-Werte $<0,2$ ng/ml erreicht). Es kommt nicht zu dem für die GnRH-Agonisten typischen initialen Testosteronanstieg (Testosteron-Surge), wodurch das sogenannte Flare-up-Phänomen (Zunahme tumorbedingter Symptome, z. B. Knochenschmerzen) und ein unerwünschtes Tumorstadium vermieden werden können. Auch während des weiteren Therapieverlaufs wurden bisher keine Testosteron-Surges (sog. Microsurges) gemessen.

Prinzip der Androgenwirkung

Bildung und Sekretion von Testosteron, dem wichtigsten zirkulierenden Androgen, werden über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse gesteuert. Infolge der Stimulation durch das im Hypothalamus gebildete Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) kommt es zur Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) durch die Hypophyse. LH stimuliert die Leydigzellen im Hoden und bewirkt dadurch die Produktion und Sekretion von Testosteron [2]. Im Prostatagewebe gelangt Testosteron durch aktiven Transport oder passive Diffusion in das Zytoplasma um dort mit dem An-

drogen- oder Estrogenrezeptor zu interagieren. Innerhalb des Zytoplasmas kann Testosteron durch die 5α -Reductase in das deutlich wirksamere Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt werden [3]. Über den Hormon-Rezeptor-Komplex kann die hormonregulierte Genexpression beeinflusst werden, mit der Folge einer Stimulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung.

Formen der Kastration

Grundsätzlich stehen – neben der chirurgischen Kastration (bilaterale Orchiectomie) – zwei medikamentöse Therapieprinzipien zur Kastration zur Verfügung (Tab. 1):

- GnRH-Agonisten
- GnRH-Antagonisten

Beim medikamentösen Androgenentzug wird die Androgenproduktion durch Hemmung der LH-Produktion supprimiert. Ein Erreichen des Kastrationsbereichs mit Testosteronwerten unter $0,2$ – $0,5$ ng/ml gilt als Ziel der androgendeprivierten Therapie [18] und sollte nach Therapieeinleitung kontrolliert werden. Perachino et al. zeigten, dass neben dem Gleason-Score (siehe Kasten S. 86) und dem

Tab. 1. GnRH-Agonisten und -Antagonisten

Substanzklasse	Wirkstoff	Handelsname (Beispiel)
GnRH-Agonisten:	Histrelin	Vantas®
	Triptorelin	Decapeptyl®
	Leuprorelin	Trenantone®
	Goserelin	Zoladex®
	Buserelin	Profact®
GnRH-Antagonisten:	Degarelix	Firmagon®
	Abarelix	Plenaxis®

Dr. Christoph Rüssel, Facharzt für Urologie und Medikamentöse Tumorthherapie, Neuro 28–32, 46325 Borken, E-Mail: c.ruessel@t-online.de

PSA-Wert auch die Absenkung der Testosteron-Serumkonzentration im Therapieverlauf prognostisch relevant für das Gesamtüberleben der Patienten war und leiteten aus diesen Ergebnissen ab, dass das Therapieziel bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine größtmögliche Absenkung der Testosteron-Serumkonzentration sein sollte [19].

GnRH-Agonisten

GnRH-Agonisten (Tab. 1) führen zunächst zu einer Überstimulation der GnRH-Rezeptoren mit vermehrter LH- und FSH-Bildung (10- bzw. 5-fach erhöhte LH- und FSH-Spiegel; FSH: follikelstimulierendes Hormon). Im weiteren Verlauf (nach etwa 1 bis 2 Wochen) kommt es zu einer drastischen Downregulation der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse mit nachfolgend verminderter LH- und FSH-Sekretion und ausbleibender testikulärer Testosteronsynthese. Die gemessenen Testosteronwerte erreichen nach etwa zwei Wochen Kastrationsniveau.

In der ersten Woche nach erstmaliger Gabe eines GnRH-Agonisten kommt es infolge der initial erhöhten LH-Freisetzung zu einer gesteigerten Testosteronproduktion mit Entwicklung des sogenannten Testosteron-Surge. Dies führt bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und hoher Tumorlast in etwa 10% der Fälle zu einer Zunahme der tumorbedingten klinischen Symptomatik („Flare-up-Phänomen“) mit Verschlimmerung der metastasenbedingten Knochenschmerzen und eventuell zusätzlicher Spinalkanalkompression. Diese Verschlechterung als Ausdruck passageren Tumorwachstums wird von einigen Autoren sehr kritisch bewertet. Möglicherweise wird auch das Langzeitüberleben beeinflusst [4]. Bereits symptomatische Patienten sollten daher bei Therapieeinleitung mit GnRH-Agonisten imperativ Antiandrogene erhalten [5]. In einer Studie wurde bei gleichzeitiger Gabe eines Antiandrogens über einen Zeitraum von einer Woche vor bis drei Wochen nach erstmaliger GnRH-Agonisten-Gabe das Auftreten des Flare-up-Phänomens verhindert [6]. Mögliche Hitzewallungen sind als Folge des sich dann einstellenden Androgentzugs zu sehen.

GnRH-Antagonisten

Bei der Gabe von GnRH-Antagonisten kommt es zu einer sofortigen Kompetition zwischen dem natürlichen GnRH und dem GnRH-Antagonisten. Der Komplex zwischen Rezeptor und Antagonist kann von den körpereigenen Proteasen nur schlecht abgebaut werden und ist daher länger wirksam. In der Folge reduziert sich innerhalb von 24 Stunden die LH- und FSH-Konzentration um bis zu 80% für LH bzw. 40% für FSH. Die Testosteron-Serumkonzentration wird sofort – ohne zwischenzeitlichen Testosteron-Anstieg – supprimiert, wie dies auch bei der Orchiektomie der Fall ist. Es wird kein Testosteron-Surge und entsprechend auch kein Flare-up-Phänomen beobachtet [7].

Mit Degarelix steht seit Februar 2009 ein moderner Vertreter dieser Substanzklasse zur Verfügung. Zugelassen ist Degarelix zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom. In der Phase-III-Studie CS21 wurden bei 610 Prostatakarzinom-Patienten aller Stadien Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungsschemata von Degarelix (initial 240 mg;

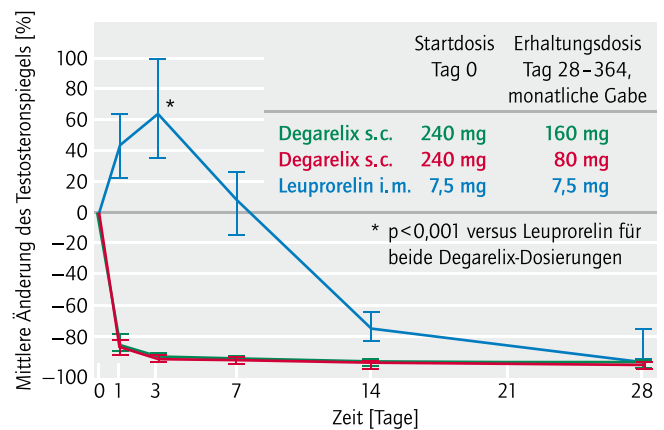


Abb. 1. Veränderung der Testosteron-Serumkonzentration in der CS21-Studie (modifiziert nach [8]). Während es in beiden Degarelix-Armen zu einem raschen Abfall der Testosteron-Serumkonzentrationen kam – 95 % der Patienten hatten nach drei Tagen das auf $\leq 0,5$ ng/ml festgelegte Kastrationsniveau erreicht –, stieg der Testosteronspiegel in der Leuporelin-Gruppe zunächst an und erreichte erst nach 28 Tagen Kastrationsniveau.

Erhaltungstherapie 80 oder 160 mg monatlich s. c.) mit der Standardtherapie von 7,5 mg Leuporelin monatlich i. m. verglichen [8]: Während unter Degarelix die Testosteron-Serumkonzentration rasch abfiel, kam es unter Leuporelin zunächst zu einem Anstieg des Testosteronspiegels (Abb. 1). Unter Degarelix hatten bereits drei Tage nach Therapiebeginn mehr als 95% der Patienten Testosteronwerte $\leq 0,5$ ng/ml. Der mediane Testosteronwert unter Degarelix lag zwischen 0,082 ng/ml und 0,088 ng/ml. Auch der PSA-Wert fiel unter Degarelix schneller als unter Leuporelin. Die PSA-Werte waren in beiden Degarelix-Gruppen an den Tagen 14 und 28 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; Abb. 2) und blieben während der gesamten 1-jährigen Studienlaufzeit auf niedrigem Niveau. Unter beiden Studienmedikationen traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Mit 78 und 79% waren Nebenwirkungen unter Leuporelin und Degarelix nahezu gleich häufig. Die häufigste Nebenwirkung unter Degarelix waren Reaktionen an der Injektionsstelle (35%). Diese traten jedoch meist bei der ersten Injektion auf, bei Folgeinjektionen kam es lediglich in 4% der Fälle zu Reaktionen. Hitzewallungen waren unter beiden Substanzen etwa gleich häufig (26% bzw. 21%) [8]. Auch traten die in früheren Stu-

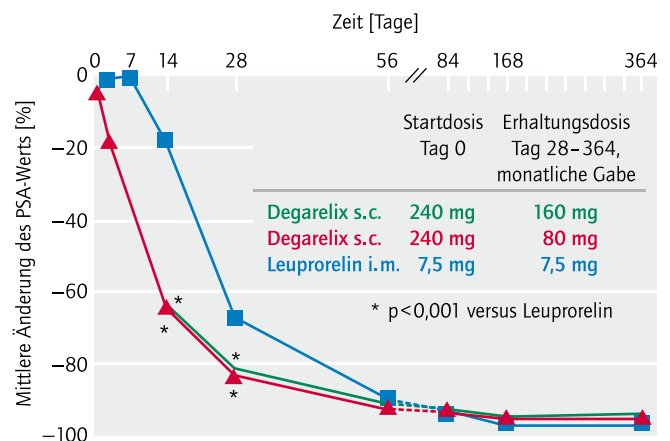


Abb. 2. Veränderung der PSA-Serum-Spiegel in der CS21-Studie (mod. nach [8])

dien mit anderen Antagonisten – z. B. mit Abarelix – beobachteten systemischen allergischen Reaktionen unter Degarelix nicht auf.

Die Wirkung von Degarelix kommt der Wirkung der Orchiektomie sehr nahe, wobei Degarelix den Vorteil der Reversibilität bietet.

Die klinische Relevanz des Testosteron-Anstiegs

Initialer Testosteron-Surge

Über die klinische Relevanz des Testosteron-Anstiegs in der initialen Therapiephase besteht Einigkeit. Das Flare-up-Phänomen spielt insbesondere bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine Rolle. Wie bereits erwähnt, sind etwa 10% der Patienten betroffen; manche Studien verzeichnen aber auch einen wesentlich höheren Prozentsatz von bis zu 63% [9]. Auch wenn bei Patienten mit nichtmetastasiertem Prostatakarzinom Flare-up-Phänomene selten sind, ist hier von einem Wachstumsstimulus auf den Tumor durch den Testosteronanstieg auszugehen. Daher ist es wichtig, insbesondere bei symptomatischen Patienten (z. B. mit Wirbelsäulenmetastasen und/oder Harnwegsobstruktion) durch den initialen Anstieg der Testosteron-Serumkonzentration bedingte Komplikationen zu vermeiden. Hierzu wird zusätzlich zum GnRH-Agonisten in den ersten beiden Therapiewochen ein Antiandrogen (AA) verabreicht, wodurch ein initialer Anstieg des PSA-Werts [10, 11] und die Verschlechterung der klinischen Symptomatik [12] verhindert werden.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus der GnRH-Antagonisten kommt es bei Gabe dieser Substanzen nicht zu einem initialen Testosteronanstieg und damit einhergehenden Komplikationen. Eine zusätzliche Gabe von Antiandrogenen ist daher nicht erforderlich.

Testosteron-Microsurges im Therapieverlauf

Diskutiert wird aber auch der Einfluss der Testosteron-Surges unter GnRH-Agonisten im weiteren Therapieverlauf. Diese sogenannten Microsurges treten auf, wenn am Ende der Wirkzeit des Depots unbesetzte GnRH-Rezeptoren vorhanden sind, die dann bei erneuter Gabe eines GnRH-Agonisten stimuliert werden.

Meist werden die Antiandrogene nur zusätzlich zur ersten Injektion des GnRH-Agonisten eingesetzt. So können die Auswirkungen der Microsurges als Folge weiterer GnRH-Agonisten-Injektionen nicht verhindert werden. Derzeit wird diskutiert, ob Microsurges, die in der Regel die klinische Symptomatik nicht oder kaum beeinträchtigen, eine klinische Relevanz haben, da sie einen Wachstumsschub der Tumorzellen induzieren könnten. Zurzeit gibt es hierzu noch keine speziellen Untersuchungen. Hinweise können jedoch Studien entnommen werden, in denen GnRH-Agonisten direkt mit der Orchiektomie verglichen werden:

In drei von fünf klinischen Studien zeigte sich ein Überlebensvorteil für die orchiektomierten Patienten im Vergleich zu jenen, die mit einem GnRH-Agonisten behandelt wurden [13]. Eine Metaanalyse von 12 randomisierten Studien zeigte einen tendenziellen (nicht signifikanten) Überlebensvorteil für die orchiektomierten Patienten im Vergleich zur medikamentösen Kastration mit GnRH-Agonisten [13].

Die Unterschiede zwischen GnRH-Agonisten und Orchiektomie könnten ein Hinweis darauf sein, dass die unter GnRH-Agonisten auftretenden Testosteron-Surges zu einer Verschlechterung der Prognose führen. Unter GnRH-Antagonisten wurden bisher weder zu Beginn der Therapie noch im weiteren Verlauf Testosteron-Surges gesehen. Die Wirkung kommt daher dem Effekt der Orchiektomie näher, als dies bei GnRH-Agonisten der Fall ist.

Morote et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass Testosteronspitzen nicht nur häufig vorkommen, sondern auch klinische Auswirkungen auf die PSA-Progression haben. Patienten mit Testosteron-„Ausreißern“ > 32 ng/dl (0,32 ng/ml) zeigten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als die Patienten, die keine Microsurges hatten (88 Monate versus 137 Monate) [14]. Für Morote et al. gilt ein Testosteronspiegel von 32 ng/dl (0,32 ng/ml) als Schwellenwert – ab dieser Höhe könnte sich der Testosteronspiegel klinisch auswirken und beispielsweise einen negativen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben.

Bedeutung der S-ALP

Weitere mögliche Vorteile von GnRH-Antagonisten gegenüber -Agonisten konnten in einer 2008 publizierten retrospektiven Analyse der Daten aus der Zulassungsstudie von Degarelix gezeigt werden: Schröder et al. [15] untersuchten den Effekt von Degarelix auf die alkalische Phosphatase im Serum (S-ALP). Die Laboruntersuchungen waren prospektiv im Rahmen der Studie durchgeführt worden. Da es sich bei der Gesamtkohorte dieser Studie um ein gemischtes Patientengut handelte (metastasiert, nichtmetastasiert), wurde bei der Analyse der S-ALP-Daten spezielles Augenmerk auf die metastasierte Subpopulation und die Subgruppe mit hohem PSA-Ausgangswert (> 50 ng/ml) gerichtet. Der Ausgangs-S-ALP-Wert war 205 I.U./l für die metastasierten Patienten, 295 I.U./l für die metastasierten Patienten mit einem Hb-Wert < 13 und 166 I.U./l für Patienten mit einem PSA-Wert > 50 ng/ml. Nach einem Jahr zeigte sich bei den S-ALP-Werten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Degarelix für die Subpopulation der metastasierten Patienten ($p=0,045$) und die Gruppe der Patienten mit einem PSA-Ausgangswert von > 50 ng/ml ($p=0,007$) [15]. Der Kurvenverlauf zeigte, dass es unter Leuprolerin bereits nach 250 Tagen zu einem Wiederanstieg der S-ALP-Werte kam. Im Vergleich dazu waren die S-ALP-Werte in den Degarelix-Gruppen anhaltend niedrig, was auf eine bessere Kontrolle der Knochenmetastasen hindeuten könnte.

Die negative prognostische Auswirkung von Knochenmetastasen oder hohen Ausgangs-PSA-Werten ist gut etabliert. Durch die Einführung der PSA-Messung hat die Bestimmung der S-ALP an praktischer Bedeutung verloren, in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung konnte jedoch auch der prognostische Wert der S-ALP bestätigt werden [16]. Die S-ALP kann im weitesten Sinne als Knochenmarker und damit als Parameter für das Ausmaß der Knochenmetastasierung interpretiert werden. Die vorliegenden Daten aus der Degarelix-Zulassungsstudie bestätigen damit in einem ersten Schritt die theoretischen Vorteile gegenüber den GnRH-Agonisten für diesen Parameter. In einer von Tombal

et al. veröffentlichten Subgruppenanalyse der CS21-Studie konnte unter Degarelix ein besseres PSA-progressionsfreies Überleben gezeigt werden als unter Leuprorelin ($p=0,05$) [17].

GnRH-Antagonisten im Praxis-Alltag der Prostatakarzinom-Therapie

M0-Situation

Unter GnRH-Antagonisten kommt es zu keinem initialen Testosteron-Surge und auch unter der Erhaltungstherapie werden die von den GnRH-Agonisten bekannten Microsurges nicht beobachtet. Nach derzeitiger Studienlage könnte dies ein Vorteil für den weiteren Verlauf der PSA-Progression sein. Daher kann auch in der M0-Situation, wenn keine kurative Lokaltherapie eingeleitet wird, beispielsweise bei Vorliegen von schweren Begleiterkrankungen oder Ablehnung anderer Therapien durch den Patienten, eine medikamentöse Kastration mit Degarelix erwogen werden.

Kasuistik:

Primärdiagnose Prostatakarzinom M0 ohne Obstruktion

- 72-jähriger Patient mit koronarer Herzkrankheit (KHK), arterieller Hypertonie und Zustand nach aortokoronarer Venenbypass-(ACVB-)Operation
- PSA-Wert initial 8,90 ng/ml; Histologie (PE): Gleason-Score (siehe Kasten) 7b (4+3) bds., Klin. T3; keine Obstruktion

Therapeutisches Vorgehen und Verlauf:

Der Patient erhält eine intermittierende Androgen-Deprivation (IAD; → Induktionstherapie über in der Regel 6–7 Monate, bei Erreichen eines festgelegten PSA-Werts Therapiepause, Wiederaufnahme der Therapie in Abhängigkeit vom PSA-Wert) mit Degarelix, nachdem von seiner Seite die Therapieoptionen Radiotherapie der Prostata, Prostatektomie und „Watchful waiting“ abgelehnt wurden.

Nach Einleitung der Therapie mit Degarelix 2-mal 120 mg s. c. betrug der PSA-Wert bei der ersten Kontrolle nach vier Wochen 2,10 ng/ml, der Testosteronspiegel lag mit 0,15 ng/ml im Kastrationsbereich (Abb. 3). Es erfolgte eine zweite Injektion Degarelix (1-mal 80 mg s. c.). Nach weiteren vier

Gleason-Score

Der für das histologische Grading des Prostatakarzinoms verwendete Score ist die Summe zweier „Gleason-Werte“ zwischen 1 und 5, die für den Entdifferenzierungsgrad des Tumorgewebes stehen (je höher der Wert, desto höher der Grad der Entdifferenzierung; der Score kann also zwischen 2 und 10 betragen). Im mittels Stanzbiopsie gewonnenen Präparat werden die Werte für den am schlechtesten differenzierten Grad (Wert 1) und den häufigsten Grad (Wert 2) addiert, im bei der Prostatektomie gewonnenen Gewebe wird die Summe aus dem häufigsten (Wert 1) und dem zweithäufigsten Grad (Wert 2) gebildet (z. B. Gleason-Score 3+4=7). Bei einem Gleason-Score von 2 bis 4 liegt ein gut differenzierter Tumor vor (Grad 1 nach TNM), bei einem Score von 5 bis 6 ein mittelgradig differenzierter Tumor (Grad 2), bei einem Score von 7 ein mittelgradig bis schlecht differenzierter Tumor (Grad 2–3) und bei einem Score von 8 bis 10 ein schlecht bis entdifferenzierter Tumor (Grad 3). In der Stanzbiopsie ist es in der Regel nicht möglich, Gleason-Werte von 1 oder 2 zu diagnostizieren – der niedrigste Score im Stanzbiopsat ist demnach 3+3=6.

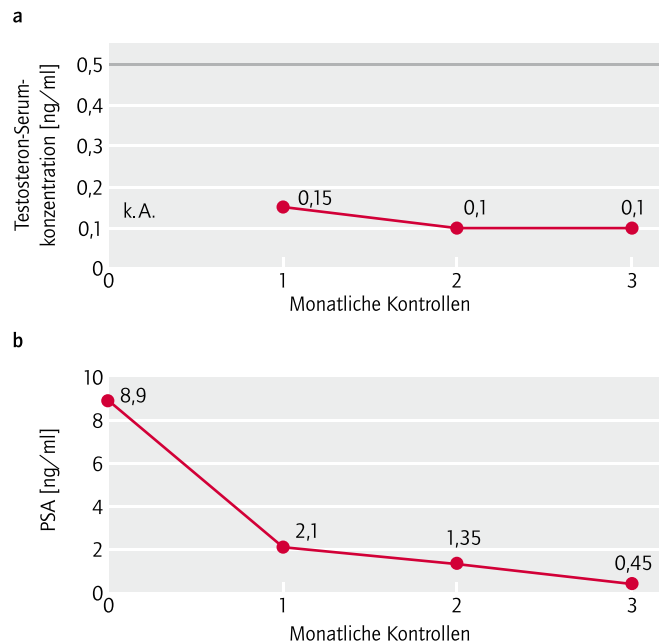


Abb. 3. Testosteron-Serumkonzentration und PSA-Wert während der ersten 3 Monate einer intermittierenden Androgendeprivation mit Degarelix bei einem 72-jährigen Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T3 M0 und kardialer Vorgeschichte (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Z. n. aortokoronarem Venenbypass), der eine Radiotherapie der Prostata abgelehnt hatte

Wochen war der PSA-Wert auf 1,35 ng/ml abgesunken, der Testosteronspiegel betrug $<0,10$ ng/ml. Der Patient erhielt die nächste Injektion Degarelix 1-mal 80 mg s. c. Nach insgesamt 12 Wochen Therapie lag der PSA-Wert bei 0,45 ng/ml, der Testosteronspiegel betrug weiterhin $<0,10$ ng/ml. Die Therapie wird im Rahmen einer intermittierenden Androgendeprivation mit Degarelix 1-mal 80 mg s. c. fortgesetzt.

Fazit:

Die Kasuistik zeigt, dass nach initialer Therapie mit Degarelix 2-mal 120 mg s. c. eine rasche Senkung des Testosteronspiegels erreicht werden und unter Erhaltungstherapie die biochemische Remission des PSA-Werts gelingen kann. Die Therapie mit dem GnRH-Antagonisten Degarelix kann eine Therapieoption sein, wenn kurative Therapien (in dieser Kasuistik lokale Bestrahlung in Kombination mit einer Hormontherapie) durch den Patienten abgelehnt werden.

M1-Situation

Die Daten aus den Subgruppen-Analysen der Zulassungsstudie weisen darauf hin, dass Patienten mit Knochenmetastasen bzw. einer hohen Tumorlast ($PSA > 50$ ng/ml) von einer Therapie mit Degarelix profitieren können. Vor allem symptomatische Patienten mit Metastasen profitieren von der schnellen Testosteron-Absenkung.

Eine weitere interessante Indikation für GnRH-Antagonisten ist der Einsatz bei asymptomatischen Patienten, die unter der Therapie mit GnRH-Agonisten einen PSA-Anstieg zeigen. Für diesen Einsatz gibt es noch keine klinischen Daten aus größeren Studien, eine Phase-II-Studie (CS27) wird derzeit ausgewertet. Da bei diesen Patienten jedoch der Einsatz der Chemotherapie umstritten ist, ist der Versuch einer „sekundären Hormonmanipulation“ mit Degarelix als individueller Heilversuch gerechtfertigt.

Die folgende Kasuistik verdeutlicht den Einsatz bei dieser Indikation.

Kasuistik:

PSA-Anstieg unter einer Therapie mit einem GnRH-Agonisten

- 74-jähriger Patient, Diabetes mellitus Typ 2, Z. n. Nephrektomie links
- Prostatakarzinom Gleason-Score 7 seit 11/05, T3 N0 M0, PSA 15,5 ng/ml
- Intermittierende Androgendeprivation mit Leuprorelin bis Mai 2008, danach kontinuierlich bis Juli 2009
- PSA-Anstieg unter GnRH-Agonist von 1,5 auf 9,5 (08/09)
- Testosteron-Serumkonzentration: 0,45 ng/ml (08/09); keine Symptomatik, Einnahme von Tamsulosin

Therapeutisches Vorgehen und Verlauf:

Einleitung einer Behandlung mit Degarelix 2-mal 120 mg s. c. im August 2008. Nach etwa vier Wochen lag der PSA-Wert bei 5,7 ng/ml, der Testosteronwert bei 0,15 ng/ml (Abb. 4). Unter Degarelix sank der PSA-Wert in den Folge-monaten weiter ab. Die Therapie wird mit Degarelix 1-mal 80 mg s. c. fortgeführt.

Während unter der Therapie mit einem GnRH-Agonisten bei ausreichend niedrigem Testosteronspiegel ein PSA-Anstieg als Ausdruck der beginnenden Kastrationsresistenz zu verzeichnen war, zeigte sich nach Umsetzen auf Degarelix ein über drei Monate anhaltender PSA-Abfall.

Fazit:

Dieses Beispiel zeigt, dass eine „sekundäre Hormonbehandlung“ mit Degarelix nach Versagen einer GnRH-Agonisten-Therapie ein erwägenswerter Therapieansatz ist.

Schlussfolgerung

Die Androgendeprivation ist ein über viele Jahre etabliertes, einfach und effektiv anzuwendendes Konzept zur Therapie des Prostatakarzinoms. Bei unverändertem Grundprinzip stellen die unterschiedlichen Indikationsstellungen die eigentliche Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Die Therapie mit einem GnRH-Antagonisten erweitert um einen die Möglichkeiten der Hormontherapie (z. B. bei PSA-Anstieg unter einem GnRH-Agonisten) und bietet zum anderen eine gute oder möglicherweise überlegene Alternative zur Standardbehandlung mit GnRH-Agonisten. Inwieweit tatsächlich eine Überlegenheit zu den bisherigen Therapieformen im Gesamtüberleben besteht, müssen weitere Studien zeigen.

GnRH antagonists in the treatment of metastatic prostate cancer – Significance of degarelix and fields of application

The objective of a therapy with GnRH agonists and antagonists in patients with prostate cancer is the inhibition of androgen mediated tumor cell stimulation. In this article the different options of medical castration are described and the potential consequences of testosterone surges and microsurges related to a therapy with GnRH agonists are discussed. Finally, potential indications for the use of the GnRH antagonist degarelix are presented on the basis of two case histories (intermittent androgen deprivation in a case of metastatic prostate cancer and concomitant heart disease; metastatic carcinoma and beginning hormone resistance).

Key words: Prostate cancer, hormone therapy, GnRH agonists, GnRH antagonists, PSA, testosterone surges, microsurges

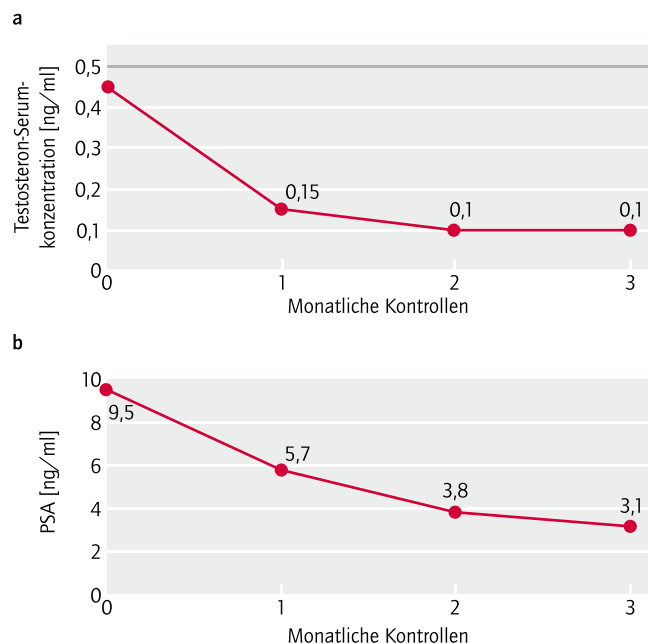


Abb. 4. Testosteron-Serumkonzentration und PSA-Wert im Verlauf einer Therapie mit Degarelix bei einem 74-jährigen Diabetiker mit einem Prostatakarzinom im Stadium T3 N0 M0, bei dem es unter einem GnRH-Agonisten zu einem Anstieg des PSA-Werts gekommen war

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- Huggins C. HC Studies on prostatic cancer: 1. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293.
- Bruchovsky N, Wilson JD. The conversion of testosterone to 5-alpha-androstan-17-beta-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 1968;243:2012–21.
- Rennie PS, Bruchovsky N, Leco KJ, et al. Characterization of two cis-acting DNA elements involved in the androgen regulation of the probasin gene. *Mol Endocrinol* 1993;7:23–36.
- van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: Rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology* 2008;71:1001–6.
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5–9.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. New hormonal treatment in cancer of the prostate: combined administration of an LHRH agonist and an antiandrogen. *J Steroid Biochem* 1983;19:999–1007.
- Tomera K, Gleason D, Gittelman M, et al. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1585–9.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–8.
- Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:1479–80.
- Ohuchi H, Noguchi K, Kinoshita Y, et al. Inhibition of disease flare with diethylstilbestrol diphosphate and chlormadinone acetate administration for two weeks prior to slow-releasing leuprolide acetate in prostatic cancer patients. *Hinyokika Kiyo* 2000;46:531–6.
- Appu S, Lawrentschuk N, Grills RJ, et al. Effectiveness of cyproterone acetate in achieving castration and preventing luteinizing hormone releasing hormone analogue induced testosterone surge in patients with prostate cancer. *J Urol* 2005;174:140–2.
- Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin)

- in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989;321:413–8.
13. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566–77.
 14. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290–5.
 15. Schröder FH, Tombal B, Miller K, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int* 2010;106:182–7.
 16. Robinson D, Sandblom G, Johansson R, et al. Prediction of survival of metastatic prostate cancer based on early serial measurements of pros-

- tate specific antigen and alkaline phosphatase. *J Urol* 2008;179:117–22; discussion 122–3.
17. Tombal B, Miller K, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57:836–42.
 18. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; <http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom.pdf> (letzter Zugriff am 14.02.2011).
 19. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2009;105:648–51.

Bücherforum

Anaphylaxis

Von Johannes Ring (Hrsg.), Karger Verlag, Basel 2010. XXVI, 228 Seiten, 32 Abbildungen, 37 Tabellen. Gebunden. 141,50 Euro.

„C'est un phénomène nouveau, il faut le baptiser!“ Mit diesem Ausruf reagierte Charles Richet 1901, als entgegen seiner Erwartung die Verabreichung zunehmender Konzentrationen an Toxin der Quallenart *Physalia physalis* bei Hunden nicht zu einer Immunität, sondern zu einem schweren Schock mit Herz-Kreislauf-Versagen führte. Das Ergebnis seiner Forschungen, für die er 1913 den Nobelpreis erhielt, war die Einführung des Begriffs „Anaphylaxie“ in die medizinische Terminologie, mit dem er den fehlenden Schutz eines Organismus gegenüber einem Gift beschrieb. Das Wissen um die Ätiopathogenese, Diagnostik und adäquate Therapie dieser foudroyant verlaufenden, lebensbedrohlichen Systemreaktion hat seither enorm zugenommen. Heutzutage spielen vor allem medizinische Präparate wie eine wachsende Anzahl an Medikamenten, diagnostischen Substanzen und Naturlatex eine bedeutsame Rolle bei der Ausbildung anaphylaktischer Reaktionen. Fundiertes und detailliertes Wissen hierüber ist nicht nur für den Allergologen, sondern auch die Ärzte anderer Fachrichtungen, die diesem Krankheitsbild jederzeit in ihrem medizinischen Alltag begegnen können, von enormer Wichtigkeit. Diesem Umstand trägt das in der Serie „Chemical Immunology and Allergy“ des Karger Verlags erschienene Werk „Anaphylaxis“ Rechnung. Der Herausgeber Johannes Ring hat es in einem

multidisziplinären Ansatz geschafft, ausgewiesene Experten als Autoren zu gewinnen, die den neuesten Wissensstand ihres Fachgebiets zur Pathophysiologie, zum Spektrum möglicher Auslöser und Risikofaktoren sowie zum therapeutischen Management der Anaphylaxie in übersichtlicher und gleichzeitig sehr informativer Weise zusammengefasst haben.

In 16 ausgewählten Kapiteln wird auf die unterschiedlichen pathophysiologisch und medizinisch relevanten Aspekte der anaphylaktischen Sofortreaktion eingegangen, der Französisch-Kundige stößt zudem in der Einleitung auf die spannend zu lesende Originalarbeit von Richet.

Immunologisch Interessierte finden differenzierte Ausführungen zu den Pathomechanismen, die sowohl das Zusammenspiel unterschiedlicher Immunzellen als auch verschiedener Mediatoren wie der Komplementfaktoren oder Kinine umfassen, und für den Kliniker von besonderem Interesse sind die Kapitel zur Relevanz möglicher Auslöser wie Anästhetika, Analgetika, Röntgenkontrastmittel und Insektengifte sowie die aktuellen Empfehlungen zur Notfalltherapie. Von ausgesprochenem Wert sind hierbei auch die umfassenden Literaturverzeichnisse, die Fundgruben für das ausführlichere Studium einzelner Kapitel bieten. Insofern lässt diese Lektüre nur wenige Wünsche offen. Hierzu zählen im immunologischen Abschnitt neben den umfassenden Erläuterungen zur Rolle und Funktion der T-Zellen ähnliche Ausführungen zur Bedeutung der B-Zellen.

Bei der Diagnostik wäre ein Kapitel zur Einordnung des Stellenwerts von



Provokationstestungen wünschenswert, auch wurde der Leukotrien-Freisetzungstest als Ergänzung des diagnostischen Instrumentariums der In-vitro-Tests nicht erwähnt. Weitere Bereicherungen, sowohl unter klinischen als auch pathophysiologischen Gesichtspunkten, könnten Kapitel über die zunehmend für anaphylaktische Reaktionen an Bedeutung gewinnende Substanzgruppe der Biologika sowie die bisher noch recht selten genutzte Therapieoption einer Toleranzinduktion darstellen. Diese zusätzlichen Inhalte unterstreichen noch einmal die fortschreitende Entwicklung und Komplexität dieses Themas, das die Autoren dem Leser in den einzelnen Abschnitten jedoch zumeist in relativ gut verständlichen, klar strukturierten Textfassungen nahebringen.

Zusammenfassend handelt es sich bei diesem Buch somit um eine sehr lesenswerte und informative Lektüre für jeden Kliniker sowie immunologisch-allergologisch interessierten Mediziner oder auch Betroffenen.

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Pfützner,
Marburg

Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron bei Vorhofflimmern

Das Antiarrhythmikum Dronedaron ist für erwachsene, klinisch stabile Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern zugelassen, um ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. Aufgrund des fehlenden Iodsubstituenten gilt Dronedaron als besser verträglich als Amiodaron – allerdings wurden inzwischen Fälle von Leberschädigungen unter Dronedaron bekannt, weshalb vor Behandlungsbeginn und im Therapieverlauf Leberfunktionstests durchgeführt werden sollten.

■ Wie kann ein Patient in der Praxis von Amiodaron auf Dronedaron umgestellt werden?

Seit 2010 ist das Antiarrhythmikum Dronedaron für klinisch stabile Erwachsene mit nicht permanentem Vorhofflimmern zugelassen, um ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern zu vermeiden oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. Es ist neben der Muttersubstanz Amiodaron der zweite auf dem Markt befindliche „Multikanalblocker“. Nach den aktuellen ESC-Leitlinien ist Dronedaron insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Hypertonie mit Linksherzhypertrophie oder stabiler Herzinsuffizienz (NYHA I–II) angezeigt. Weiterhin kann es alternativ beispielsweise zu Flecainid bei gering ausgeprägter struktureller Herzerkrankung oder bei Patienten mit Nebenwirkungen unter Amiodaron eingesetzt werden [1].

Amiodaron besitzt eine sehr hohe antiarrhythmische Potenz, weist aber aufgrund des enthaltenen Iods und der hohen Lipophilie einige extrakardiale und organotoxische Nebenwirkungen auf. Dies betrifft beispielsweise Schilddrüse, Augen oder Lunge. Dronedaron ist weniger lipophil, zudem fehlt der Iodsubstituent. Im Hinblick auf diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellt es somit eine nebenwirkungsärmere Alternative zu Amiodaron dar, allerdings bei geringerer antiarrhythmischer Wirkung [4]. Seit der Zulassung des Arzneimittels wurde jedoch mehrfach über hepatozelluläre Schädigungen berichtet. In einem Rote-Hand-Brief wies der Hersteller am 21. Januar 2011 auf diese Problematik und die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen hin (s. u.) [2].

Vorgehen bei der Umstellung

Vor der Anwendung von Dronedaron muss die Therapie mit Klasse-I- oder -III-Antiarrhythmika abgesetzt werden. Amiodaron als Klasse-III-Antiarrhythmikum besitzt eine sehr lange Halbwertszeit von 20 bis 100 Tagen, die bei der Umstellung auf Dronedaron beachtet werden muss. Verbindliche Handlungsanweisungen zur Durchführung dieses Medikamentenwechsels gibt es in der Fachinformation von Dronedaron nicht [7]. Der Hersteller verweist daher auf die Erfahrungen aus dem klinischen Studienprogramm zu Dronedaron: In der ERATO (Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate)-Studie wurde Amiodaron mindestens zwei Monate, in der ATHENA-Studie (A trial with dronedarone to prevent hospitalization or death in patients with atrial fibrillation) mindestens vier Wochen vor Dronedaron-Gabe abgesetzt [3, 6]. In den EURIDIS/ADONIS-Studien (European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for maintenance of sinus rhythm/American-Australian-African trial with dronedarone in atrial fibrillation or flutter for the maintenance of sinus rhythm) fand keine Auswaschphase statt, so dass hier direkt mit der Einnahme von Dronedaron begonnen werden konnte [8]. Eine retrospektive Datenanalyse der Patienten, die innerhalb von 48 Stunden von Amiodaron auf Dronedaron wechselten, zeigte einen leichten Anstieg von Bradyarrhythmien sowie eine höhere Anzahl an QT-Verlängerungen (> 500 ms) [9].

?

Was muss bei der Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron beachtet werden?

!

Konkrete Handlungsanweisungen zum Wechsel existieren bislang nicht. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron wird jedoch eine Auswaschphase von 2 bis 4 Wochen empfohlen. Bis weitere Studienergebnisse vorliegen, muss die Dauer individuell und anhand klinischer Erfahrungen festgelegt werden.

Konkrete Empfehlungen zur sicheren Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron in der Praxis lassen sich aus diesen Informationen allerdings nicht ableiten. Aus diesem Grund wird die optimale Dauer der Auswaschphase von Amiodaron nach kurzfristiger Therapie sowie nach chronischer Anwendung seit 2010 in weiteren Studien (ARTEMIS-AF) untersucht. Bis die Resultate dieser Untersuchungen verfügbar sind, muss das Zeitintervall bei der Umstellung auf Dronedaron individuell und anhand klinischer Erfahrungen festgelegt werden. Gwachenberger et al. empfehlen eine Amiodaron-Auswaschphase von zwei bis vier Wochen. Der Wechsel der Antiarrhythmika kann in der Regel ambulant erfolgen. Findet eine stationäre Umstellung statt, ist bei geeigneten Patienten unter Beobachtung

Sophie Lochner, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden, E-Mail: Sophie.Lochner@mailbox.tu-dresden.de

des QT-Intervalls eine Verkürzung des Zeitraums möglich [5].

In der Fachinformation von Multaq® werden verschiedene Untersuchungen empfohlen (u. a. Überwachung des Plasmakreatininanstiegs, Kontrolle der Serum-Elektrolyte, EKG-Kontrollen). Aufgrund der unter Dronedaron aufgetretenen Fälle von Leberschädigungen wurde die Fachinformation inzwischen ergänzt. Danach sollten *Leberfunktionstests*

- vor Behandlungsbeginn,
- während der ersten 6 Monate der Therapie monatlich,
- in den Behandlungsmonaten 9 und 12 und
- anschließend in regelmäßigen Abständen

durchgeführt werden [7]. Bei einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwerts sollte der Wert innerhalb von 48 bis 72 Stunden erneut kontrolliert werden. Bestätigt sich der

Wert, sollte Dronedaron abgesetzt werden. Darüber hinaus sollten Patienten angehalten werden, bei Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung hindeuten, ihren Arzt zu kontaktieren [2, 7].

Fazit

Die Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron besitzt klinische Relevanz. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron ist eine Auswaschphase vor Einnahme von Dronedaron empfehlenswert. Konkrete Handlungsanweisungen zum Wechsel der beiden Antiarrhythmika existieren bisher nicht. Die Umstellung sollte individuell und anhand klinischer Erfahrungen durchgeführt werden, wobei eine Auswaschphase von zwei bis vier Wochen empfohlen wird. Zudem müssen die Ergebnisse weiterer, derzeit laufender Studien zur optimalen und sicheren Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron abgewartet werden.

Literatur

1. Camm AJ, et al. ESC AF Guidelines 2010. Eur Heart J 2010;31:2369–429.
2. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 138 vom 24.01.2011 → <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/2011-138.html> (letzter Zugriff am 28.01.2011)
3. Davy JM, et al. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J 2008;156:527 e1–9.
4. Dobrev D, et al. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. Lancet 2010;375:1212–23.
5. Gwechenberger M, et al. Herzmedikamente: Dronedaron bei Vorhofflimmern. Austrian J Cardiol 2010;17:242–5.
6. Hohnloser SH, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668–78.
7. Fachinformation MULTAQ® 400 mg Filmtabletten; Stand Januar 2011.
8. Singh BN, et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2009;357:987–99.
9. Information der Firma Sanofi-Aventis vom 04. Juli 2010 „Wechsel von anderen Antiarrhythmika zu Dronedaron“.

— Bücherforum —

Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

Von Hanns Hippus und Otto Benkert. 8., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer Verlag, Berlin 2011. Kartoniert. 34,95 Euro.

Die 8. Auflage des „Kompodiums der Psychiatrischen Pharmakotherapie“ von Benkert und Hippus gibt dem in Klinik und Praxis tätigen Psychiater, aber auch Fachärzten anderer medizinischer Disziplinen, die Möglichkeit, sich schnell und umfassend über die modernen medikamentösen Therapiemöglichkeiten psychiatrischer Erkrankungen zu informieren. Das Buch orientiert sich zunächst an den großen Substanzgruppen und geht dann zur Behandlung aller wesentlichen Erkrankungen in der Psychiatrie über.

Herausragend ist die übersichtliche Gestaltung, die einen raschen Überblick über Indikationen und Nebenwirkungen der Präparate ermöglicht.

Jeweils ein farbiger Absatz ist Strategien bei Therapieversagen gewidmet, ein wesentlicher Aspekt, der in vielen Kurzlehrbüchern übergangen wird, gleichwohl eine der für den engagierten Arzt wichtigsten Fragen beantwortet: „Was tue ich, wenn meine Maßnahmen nicht greifen?“. Gleichmaßen gelungen ist die eingängige Darstellung pharmakologischer Interaktionen der in der Psychiatrie angewendeten Medikamente mit Präparaten anderer medizinischer Fachgebiete, die bei der Fülle an Substanzen auch für den gut informierten Mediziner heute kaum noch zu überblicken sind und deswegen nicht selten zu Komplikationen im Krankheitsverlauf führen. Sehr gelungen ist auch die „Leseanweisung“ an der Innenseite des Einbands; sie ermöglicht eine rasche Orientierung in Bezug auf Warnhinweise bei gefährlichen Nebenwirkungen oder Suchtentwicklung, die schnelle



Identifizierung von Generika und Handelsnamen sowie des Zulassungsstatus und der Evidenzbasierung eines Präparats.

Das Kompodium berücksichtigt jeden praktischen Aspekt der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie und unterstützt den Arzt wirkungsvoll bei der Bewältigung seines Alltags.

Prof. Dr. Gabriele Arendt,
Düsseldorf

Klinische Studie

Nodal-negatives Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

Taxan-Kombination verbessert Rate für krankheitsfreies Überleben

Bei Mammakarzinom-Patientinnen mit negativem Nodalstatus und mindestens einem Hochrisikofaktor für ein Rezidiv ist die Rate für krankheitsfreies Überleben unter einer adjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid (TAC) besser als unter Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid (FAC). Das ergab die GEICAM-9805-Studie nach einem medianen Follow-up von 77 Monaten.

Der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen Stadium ist eindeutig belegt. Die 15-Jahres-Überlebensdaten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) zeigten für die Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) eine Reduktion der jährlichen Rezidiv- und Mortalitätsraten, und zwar weitgehend unabhängig von einer Tamoxifen-Einnahme, dem Estrogen-Rezeptor- und Nodalstatus sowie anderen Tumorcharakteristika. Die Metaanalyse ergab darüber hinaus, dass mit Anthracyclin-basierten Protokollen ein noch besseres Ergebnis erzielt werden kann als mit CMF-Schemata.

Bei nodal-positiven Frauen verringert die Gabe eines Taxans zusätzlich zur Anthracyclin-basierten adjuvanten Therapie das Rezidivrisiko und verbessert das Gesamtüberleben. Bei dieser Patientengruppe sind Taxan-basierte Behandlungsschemata heute Therapiestandard. Studien mit Taxan-Regimes bei nodal-negativen Mammakarzinom-Patientinnen gab es bislang nur wenige, so dass über den langfristigen Nutzen einer zusätzlichen Taxan-Gabe bei dieser weitaus häufiger vorkommenden Diagnosekonstellation wenig bekannt ist. Im Jahr 1998 wurde deshalb die offene, randomisierte GEICAM-9805-Studie (GEICAM: Spanish Breast Cancer Research Group) initiiert, in der die Effekte der Kombination von Fluorouracil, Doxorubicin

und Cyclophosphamid (FAC) mit denen von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und einem hohen Rezidivrisiko verglichen wurden.

Methodik

1060 Frauen mit frühem Mammakarzinom (bis Tumorstadium T3), negativem axillärem Lymphknotenstatus und mindestens einem Hochrisikofaktor für ein Rezidiv (St.-Gallen-Kriterien 1998: Tumor >2 cm, histologisches Grading ≥ 2 , negativer Hormonrezeptorstatus, Alter <35 Jahre) wurden nach der Operation in folgende zwei Studienarme randomisiert:

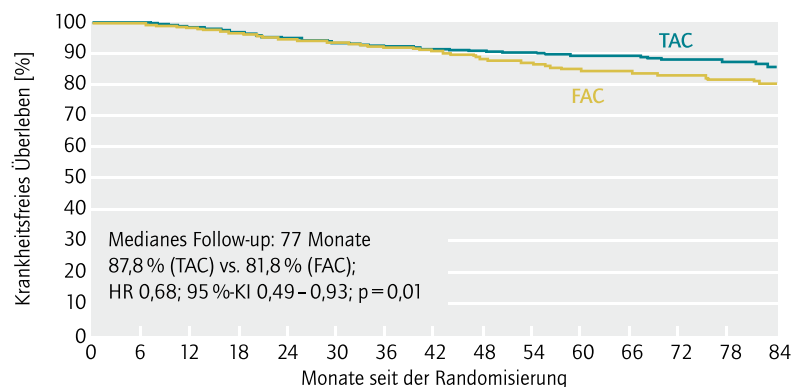
- TAC (n=539): 75 mg/m² Docetaxel, 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid alle drei Wochen über sechs Zyklen
- FAC (n=521): 500 mg/m² Fluorouracil, 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid alle drei Wochen über sechs Zyklen

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben nach einem mindestens fünfjährigen Follow-up. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und Toxizitäten.

Ergebnisse

Nach einem medianen Follow-up von 77 Monaten war der Anteil der noch lebenden und krankheitsfreien Frauen in der TAC-Gruppe mit 87,8% höher als in der FAC-Gruppe (81,8%). Das entspricht einer relativen Risikoreduktion für ein Rezidiv um 32% unter TAC im Vergleich zu FAC (Hazard-Ratio [HR] 0,68; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,49–0,93; p=0,01 im Log-Rank-Test) (Abb. 1).

Die Gesamtüberlebensraten bei Studienende unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen (TAC: 95,2%, FAC: 93,5%; HR 0,76; 95%-KI 0,45–1,26; p=0,29), wobei die absolute Zahl an Todesfällen sehr gering war (TAC: 26, FAC: 34).



Patienten																
FAC	521	517	508	498	488	480	474	466	453	445	429	361	284	215	163	
TAC	539	529	522	509	501	494	486	480	475	472	460	360	299	242	175	

Abb. 1. GEICAM-9805-Studie: Primärer Studienendpunkt krankheitsfreies Überleben bei nodal-negativen Patientinnen mit Mammakarzinom und mindestens einem Hochrisikofaktor (nach St. Gallen 1998) unter einer adjuvanten Therapie mit Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid (TAC) vs. Fluorouracil/Doxorubicin/Cyclophosphamid (FAC)

Die Raten an Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen betrugen 28,2% unter TAC und 17,0% unter FAC ($p < 0,001$). Die Toxizität des TAC-Regimes (zunächst über 25% Patienten mit neutropenischem Fieber) konnte vermindert werden, als nach einer Protokollumstellung primärprophylaktisch Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) gegeben wurde.

Diskussion

Frauen mit operablem, nodal-negativem Hochrisiko-Mammakarzinom im frühen Stadium haben unter Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben als unter Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid (FAC). Nach einem medianen Follow-up von 77 Monaten ergab sich unter TAC eine 32%ige relative Risikoreduktion für ein Rezidiv im Ver-

gleich zu FAC. Die Ergebnisse waren konsistent, unabhängig von Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus und Zahl der Hochrisikofaktoren (St.-Gallen-Kriterien von 1998). Todesfälle traten in dem Beobachtungszeitraum nur selten auf, weshalb die (nicht signifikant unterschiedlichen) Gesamtüberlebensraten nicht sehr aussagekräftig sind. Inwieweit der Vorteil beim krankheitsfreien Überleben unter dem TAC-Regime auf einen hormonellen Effekt zurückzuführen ist – TAC induzierte häufiger eine Amenorrhö als FAC –, ist schwer abzuschätzen.

Die Studiendaten deuten darauf hin, dass nodal-negative Patientinnen in ähnlichem Maße von einer adjuvanten Taxan-haltigen Chemotherapie profitieren wie Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien, allerdings ist der Nutzen einer Taxan-Therapie in absoluten Zahlen eher gering (→ An-

stieg des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren um 5 Prozentpunkte in der GEICAM-9805-Studie und um 7 Prozentpunkte in der BCIRG-001-Studie [TAC vs. FAC bei nodal-positivem Mammakarzinom]). Es sollten daher Subgruppen identifiziert werden, die von einer solchen Behandlung maximal profitieren. Infrage kommen beispielsweise HER2-negative Tumoren, die in einer explorativen Subgruppenanalyse der GEICAM-9805-Studie den größten Vorteil beim krankheitsfreien Überleben zeigten.

Quelle

Martín M, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:2200–10.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

— Bücherforum —

Gentechnik Biotechnik

Grundlagen und Wirkstoffe

Von Theodor Dingermann, Thomas Winckler und Ilse Zündorf. Unter Mitarbeit von Hanns-Christian Mahler. 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2011. XI, 964 Seiten, 616 farbige Abbildungen, 111 Tabellen. Gebunden. 89,90 Euro.

Der Titel hält, was er verspricht: ein gelungenes, umfangreiches Werk, das sich detailliert mit den aktuellsten Methoden und Anwendungen in der modernen Gen- und Biotechnik befasst. Dabei bietet das Buch in einem ersten Teil auf 430 Seiten eine klar strukturierte und auch für den Nichtfachmann gut verständliche Einführung in die Prinzipien der Gen- und Biotechnik. Von der Geschichte der Gentechnik bis hin zu aktuellen Themen, wie Stammzelltherapie, Klonen und Präimplantationsdiagnostik, kann sich der Leser von eloquenten Autoren in einer didaktisch ansprechenden Art und Weise informieren lassen. In eingestreuten „Exkursen“ werden interessante Randthemen, beispielsweise DNS-Typisierung in den forensischen Wissenschaften, näher beleuchtet. Am Ende eines jeden Kapi-

tels werden die wichtigsten Informationen in kurzen Zusammenfassungen noch einmal prägnant dargestellt. Dies ermöglicht es dem vorgebildeten Leser, sein Wissen schnell aufzufrischen.

In einem zweiten Teil des Buchs folgt dann auf knapp 500 Seiten die Darstellung rekombinanter Wirkstoffe. Hier darf man kein pharmakologisches Lehrbuch erwarten, da dieser Anspruch die Grenzen des Werks sicher deutlich gesprengt hätte. Vielmehr werden zu jedem Wirkstoff interessante Hintergrundinformationen geliefert, die nicht immer in den Packungsbeilagen oder auf den Herstellerseiten zu finden sind. Daher ist eine gewisse pharmakologische Vorbildung sinnvoll, um den maximalen Nutzen aus diesem Teil des Buchs ziehen zu können.

In 23 Kapiteln werden die Wirkstoffe nach Indikationen gegliedert jeweils einzeln besprochen, was ein schnelles Auffinden benötigter Informationen ermöglicht. Um auch für den Nichtpharmakologen einen Einstieg zu schaffen, werden in jedem Kapitel zunächst die Wirkprinzipien und Zielstrukturen der einzelnen rekombinanten Wirkstoffe im physiologischen



und pathophysiologischen Kontext kurz erläutert.

Aufgrund der rasanten Zunahme des Anteils rekombinanter Wirkstoffe am Arzneimittelrepertoire sollte dieses Buch jeden interessieren, der mit Arzneimitteln zu tun hat, denn auch Wirkstoffe, die nicht dem Spezialisten vorbehalten sind, wie Insuline, einige Impfstoffe oder moderne Osteoporose-Therapeutika, sind rekombinante Proteine und ein genaueres Hintergrundwissen kann nicht schaden.

Zusammenfassend eine gelungene Neuauflage, die ihrem Anspruch voll gerecht wird.

Dr. med. Georg Pongratz,
Regensburg

Therapiehinweise

Bisphosphonate

Doch ein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinom?

Personen, die über mehrere Jahre orale Bisphosphonate einnehmen, haben gegenüber Personen ohne diese Medikation ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Ösophaguskarzinom. Das ergab eine jüngst publizierte Analyse eines britischen Patientenregisters.

Bisphosphonate werden seit Mitte der 90er Jahre zur Behandlung von Osteoporose und zur Prävention osteoporotischer Frakturen eingesetzt. Die Nebenwirkungen dieser Präparate betreffen häufig den Verdauungstrakt: sie reichen von Verdauungsstörungen, Übelkeit und Abdominalschmerzen bis hin zu Entzündungen und Geschwüren der Speiseröhre. Den Arzneimittelbehörden in den USA, Europa und Japan sind in den letzten Jahren zudem Fälle von Ösophaguskarzinomen in Verbindung mit der Einnahme von Bisphosphonaten mitgeteilt worden. Deshalb wurden jetzt die Daten eines britischen Patientenregisters analysiert, und zwar gleich von zwei voneinander unabhängigen Forschergruppen. In dem Patientenregister „UK General Practice Research Database“ werden Daten wie Diagnosen und Arzneimittelverordnungen von etwa 6 Millionen Hausarztpatienten anonymisiert gesammelt. Die Daten gelten als repräsentativ für die Bevölkerung in Großbritannien.

Während Cardwell et al. einen nicht signifikanten Anstieg der Inzidenz von Ösophaguskarzinomen nach einer durchschnittlich 4,5-jährigen Bisphosphonat-Einnahme feststellten (Hazard-Ratio 1,07; 95%-Konfidenzintervall 0,77–1,49; siehe Arzneimitteltherapie 2011;29:26) [1], ermittelten Green und Kollegen nun ein signifikant erhöhtes Risiko [2]. Verglichen mit der Arbeit von Cardwell et al. war die Chance, einen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen zu können, bei der von Green et al. jüngst publizierten Studie, einer eingebetteten („nested“) Fall-Kontroll-Studie mit fünf Kontrol-

len pro Fall und einer wesentlich längeren Beobachtungszeit (durchschnittlich 7,5 Jahre), größer; sie hat also eine größere statistische Aussagekraft. Green und Kollegen suchten in der Datenbank nach Männern und Frauen, die zwischen 1995 und 2005 mindestens 40 Jahre alt waren und bei denen eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde. Es waren 2954 Patienten mit Ösophaguskarzinom, 2018 Patienten mit Magenkrebs und 10641 Patienten mit Kolorektalkarzinom. Diesen stellten sie insgesamt 77750 Kontrollen gegenüber. Als Patienten mit Bisphosphonat-Exposition galten Patienten, die zumindest eine Verordnung eines Bisphosphonats erhalten hatten; ausgeschlossen waren jedoch Patienten, die Präparate erhalten hatten, die zur Behandlung von Knochenmetastasen oder des Morbus Paget zugelassen waren. Ermittelt wurden die relativen Risiken für invasive Karzinome des Ösophagus, des Magens und des Darms in Abhängigkeit von der Verordnung oraler Bisphosphonate. Die Ergebnisse wurden nach Raucher- und Alkoholstatus sowie Body-Mass-Index adjustiert.

Ergebnisse

Das Risiko für Ösophaguskarzinom war für Personen, denen Bisphosphonate verordnet worden waren, *signifikant höher* als für Personen, denen keine verordnet worden waren (relatives Risiko 1,30; 95%-Konfidenzintervall 1,02–1,66; $p=0,02$). Das Risiko stieg in Abhängigkeit von der Zahl der Verordnungen und der geschätzten Dauer der Anwendung (Tab. 1). Ein signifikanter Unterschied zwischen den eingesetz-

Tab. 1. Adjustiertes relatives Risiko für Ösophaguskarzinom in Abhängigkeit von der Verordnung oraler Bisphosphonate [2]

Verordnung von Bisphosphonaten	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)
Keine Verordnung	1,00 [Referenz]
Verordnung	1,30 (1,02–1,66)
Anzahl der Verordnungen	
1–9	0,93 (0,66–1,31)
≥ 10	1,93 (1,37–2,70)
Geschätzte Einnahmedauer	
≤ 1 Jahr	0,98 (0,66–1,46)
1–3 Jahre	1,12 (0,73–1,73)
≥ 3 Jahre	2,24 (1,47–3,43)

ten Wirkstoffen (Etidronsäure, Alendronsäure, Risedronsäure) wurde nicht gefunden, für eine Unterscheidung zwischen der täglichen und der einmal wöchentlichen Gabe war das Kollektiv zu klein.

Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Magen- oder Darmkrebs und der Bisphosphonat-Einnahme konnte erwartungsgemäß nicht gefunden werden.

Obwohl das relative Risiko für ein Ösophaguskarzinom unter der Einnahme von Bisphosphonaten erhöht ist, bleibt das *absolute Risiko* für ein solches Karzinom gering: In der Population der 60- bis 79-jährigen ergibt sich ein errechneter Anstieg der Inzidenz von 1 auf 2 Promille in fünf Jahren durch die Einnahme von Bisphosphonaten. Angesichts der großen Bedeutung der Osteoporose – die Erkrankung ist sehr häufig und geht mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit einher – dürften die Ergebnisse der Studie den Einsatz der Osteoporose-Medikamente nur dann infrage stellen, wenn sich unter einer Bisphosphonat-Therapie Schluckbeschwerden oder andere Symptome einer Ösophagitis entwickeln. Wichtig ist es jedoch in jedem Fall, vor bzw. während einer Therapie mit Bisphosphonaten auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten sowie die Einnahmeverordnungen strikt zu befolgen, um das Risiko für Nebenwir-

kungen im Bereich der Speiseröhre so gering wie möglich zu halten [3].

Fazit

Die Studie von Green et al. bestätigt einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und dem Auftreten von Speiseröhrenkrebs. Personen, denen ein Bisphosphonat verordnet wurde, hatten insgesamt ein um 30 % höheres Risiko, an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken

als Personen, denen keines verordnet wurde.

Da das absolute Risiko für ein solches Karzinom dennoch sehr niedrig bleibt, sollte die Therapie mit Bisphosphonaten nicht grundsätzlich infrage gestellt werden; dennoch sollte auf Nebenwirkungen im Bereich der Speiseröhre geachtet werden. Patienten sollten auf die Besonderheiten bei der Einnahme hingewiesen werden, um die Gefahr von Nebenwirkungen zu verringern.

Quellen

1. Cardwell CR, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA 2010;304:657–63.
2. Green J, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ 2010;341:c4444.
3. Wysowski DK. Oral bisphosphonates and oesophageal cancer. Evidence is inconclusive but cautious prescribing and active follow-up are advised. BMJ 2010;341:516–7.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Krebsprävention

Langjährige Einnahme von Acetylsalicylsäure schützt vor Kolorektalkarzinom

Durch die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure in Tagesdosen von mindestens 75 mg über mindestens fünf Jahre können die Langzeitinzidenz und -mortalität für ein Kolorektalkarzinom verringert werden. Die Schutzwirkung ist beim proximalen Kolonkarzinom am stärksten ausgeprägt. Das ergab eine Auswertung der Langzeitdaten von fünf Studien, in denen Acetylsalicylsäure zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eingenommen wurde.

Kolorektalkarzinome sind in den Industrienationen die zweithäufigste Krebsentität. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei etwa 5%. Nach Möglichkeiten zur Prävention von Darmkrebs wird daher seit Längerem gesucht.

Durch die Gabe von Acetylsalicylsäure und selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxiben) konnte die Kolorektalkarzinom-Rezidivrate in zahlreichen Studien um etwa 20 % gesenkt werden. Mit einer mittleren Follow-up-Zeit von nur zwei bis drei Jahren waren diese Studien allerdings nicht dafür ausgelegt, den Einfluss der Medikation auf neu entstehende Karzinome zu untersuchen. Eine Prävention mit Coxiben ist nicht möglich, da die Einnahme dieser Substanzen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergeht. Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure ist dies nicht der Fall – im Gegenteil –, weshalb diese Substanz für eine Chemoprävention infrage kommt.

Ein präventiver Effekt einer Einnahme von Acetylsalicylsäure auf die Entstehung von Kolorektalkarzinomen

wurde bei einer Langzeit-Nachbeobachtung zweier großer kontrollierter Studien nachgewiesen, in denen die Patienten hoch dosierte Acetylsalicylsäure (≥ 500 mg/Tag) zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einnahmen. Da Acetylsalicylsäure in hohen Dosen aber das Blutungsrisiko deutlich erhöht, können diese für eine Karzinom-Prävention nicht eingesetzt werden. Es stellt sich daher die Frage, ob niedrigere Dosen (75–300 mg/Tag) für eine Prävention geeignet sind. In bisherigen Untersuchungen konnte eine präventive Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure nicht nachgewiesen werden, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die Beobachtungszeiträume von 10 Jahren zu kurz waren.

Die Autoren einer kürzlich veröffentlichten Analyse werteten deshalb die Daten der Nachbeobachtungszeit dreier großer Studien, in denen die Patienten niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Prävention vaskulärer Erkrankungen eingenommen hatten, aus. Hierfür wurden die Mortalität und

Morbidität der Studienteilnehmer anhand von nationalen Registern (zentrale Ausstellung von Todesscheinen, Krebsregister) ermittelt. Die so gewonnenen Ergebnisse der Nachbeobachtungszeiten der drei Niedrigdosis-Studien ergänzten sie durch die Daten der beiden bereits ausgewerteten Langzeit-Follow-ups der Hochdosis-Studien. Insgesamt wurden so die Morbiditäts- und Mortalitätsdaten von Teilnehmern von fünf Studien, in denen Acetylsalicylsäure regelmäßig zur Primär- oder Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse eingenommen wurde, zusammengetragen. In vier der Studien hatten die Probanden entweder Acetylsalicylsäure oder eine Kontrolle (Plazebo oder keine Acetylsalicylsäure) erhalten, in einer Studie wurden verschiedene Acetylsalicylsäure-Dosierungen miteinander verglichen.

Bei der Auswertung der Daten der Nachbeobachtungszeiten wurde der Einfluss der Einnahme von Acetylsalicylsäure auf die Entwicklung von Kolorektalkarzinomen über 20 Jahre untersucht. Stratifiziert wurde dabei unter anderem nach Dosis und Dauer der Einnahme sowie der Lokalisation der Karzinome.

Ergebnisse

Die vier Studien, in denen Acetylsalicylsäure (75–1 200 mg/Tag) mit einer Kontrolle verglichen wurde, hatten in der Nachbeobachtung ähnliche Ergebnisse. Diese Daten wurden deshalb gepoolt ausgewertet. Die durchschnittliche geplante Dauer dieser Studien (und damit die geplante Dauer der Einnahme der Medikation) betrug

Tab. 1. Vergleich der 20-Jahres-Inzidenzen und -Mortalitäten bei Patienten, die in den Studien Acetylsalicylsäure (75–1200 mg/Tag) eingenommen hatten, und Teilnehmern der Kontrollgruppen (siehe Text) [Rothwell et al.]. KI: Konfidenzintervall

	Inzidenz Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert	Mortalität Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Alle Studienteilnehmer				
Kolonkarzinom (alle Lokalisationen)	0,76 (0,60–0,96)	0,02	0,65 (0,48–0,88)	0,005
Proximales Kolonkarzinom	0,45 (0,28–0,74)	0,001	0,34 (0,18–0,66)	0,001
Rektumkarzinom	0,90 (0,63–1,30)	0,58	0,80 (0,50–1,28)	0,35
Nur Teilnehmer mit einer geplanten Einnahme der Medikation über mindestens 5 Jahre				
Kolonkarzinom (alle Lokalisationen)	0,75 (0,58–0,97)	0,03	0,63 (0,45–0,87)	0,006
Proximales Kolonkarzinom	0,35 (0,20–0,63)	<0,0001	0,24 (0,11–0,52)	<0,0001
Rektumkarzinom	0,58 (0,36–0,92)	0,02	0,47 (0,26–0,87)	0,01

sechs Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit 18,3 Jahre. Während dieser Zeit entwickelten 391 (2,8%) von 14033 Patienten ein Kolorektalkarzinom. Bei genauerer Betrachtung war das Risiko, innerhalb von 20 Jahren an einem Kolonkarzinom zu erkranken oder daran zu sterben, bei den Teilnehmern der Verum-Gruppen signifikant um rund 30% niedriger als bei den Kontrollen, dagegen war das Risiko für ein Rektumkarzinom in beiden Gruppen annähernd gleich hoch (Tab. 1). Bei der Analyse von noch detaillierteren Angaben zur Lokalisation des Karzinoms (soweit Daten vorhanden waren) zeigte sich, dass die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure zwar das Risiko für ein proximales Kolonkarzinom (um rund 60%) senkt, nicht aber das Risiko für ein distales Kolonkarzinom. Die präventive Wirkung der Acetylsalicylsäure war dabei umso stärker ausgeprägt, je länger die Studien dauerten. So war das Risiko, an einem proximalen Kolonkarzinom zu erkranken oder zu versterben, bei Personen mit einer geplanten Einnahme der Acetylsalicylsäure über fünf Jahre oder länger um rund 70% niedriger als bei den Kontrollen (Tab. 1).

Auch bei Auswertung der Daten der drei Niedrig-Dosis-Studien zeigte sich, dass bei Personen, die in den Studien Acetylsalicylsäure (75–300 mg/Tag) eingenommen hatten, sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität eines Kolorektalkarzinoms signifikant niedriger war als bei den Kontrollen (Abb. 1). So war die 20-Jahres-Mortalität bei Probanden mit einer geplanten Einnahmedauer von mindestens fünf Jahren absolut um 1,76 Prozentpunkte verringert (95%-Konfidenzintervall 0,61–2,91 Pro-

zentpunkte, $p=0,001$). Interessant ist das Ergebnis, dass

- das Risiko für ein Kolorektalkarzinom durch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (75–300 mg/Tag) in einem ähnlich großen Ausmaß gesenkt werden kann, wie es die Auswertung der Nachbeobachtungszeiten der beiden Hochdosis-Studien (500–1200 mg/Tag) ergeben hatte und
- dass Dosierungen, die über 75 mg/Tag hinausgingen, gegenüber der 75-mg-Dosis keinen zusätzlichen präventiven Nutzen hatten.

In der Nachbeobachtung der Studie, in der verschiedene Acetylsalicylsäure-Dosierungen miteinander verglichen wurden, hatten Personen, die nur 30 mg/Tag eingenommen hatten, allerdings ein höheres Risiko für ein Kolorektalkarzinom als Personen, die durchschnittlich 283 mg/Tag eingenommen hatten.

Diskussion

Die über mindestens fünf Jahre fortgeführte Einnahme von täglich 75 bis 300 mg Acetylsalicylsäure verringert die Inzidenz und Mortalität von Kolonkarzinomen, insbesondere proximalen Kolonkarzinomen, über einen Zeitraum von 20 Jahren. So kann die Kolorektalkarzinom-Morbidität über 20 Jahre durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (75–300 mg/Tag) um rund 40 bis 50% gesenkt werden. Dabei scheinen 75 mg/Tag ausreichend zu sein; höhere Dosen haben keinen zusätzlichen Nutzen und niedrigere Dosierungen haben keine präventive Wirkung.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte allerdings berücksichtigt wer-

den, dass es sich primär um Studien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse handelte, weshalb die Auswahl der Teilnehmer nicht ganz repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sein dürfte, zum Beispiel wegen des Überwiegens von männlichen Teilnehmern und einem hohen Anteil von Rauchern. Man könnte vermuten, dass Personen unter der Einnahme von Acetylsalicylsäure wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen häufiger untersucht werden und dass Kolorektalkarzinome bei den in diesem Zusammenhang durchgeführten Darmspiegelungen in einem frühen und damit besser heilbaren Sta-

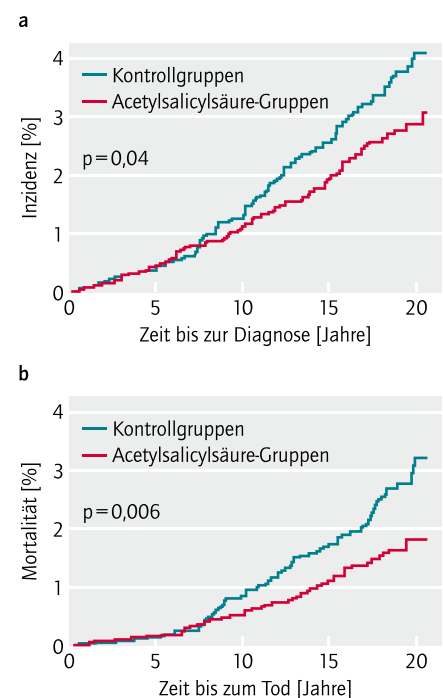


Abb. 1. Kolorektalkarzinom-Inzidenz (a) und -Mortalität (b) bei Personen, die über mehrere Jahre niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (75–300 mg) eingenommen hatten, und Kontrollen [Rothwell et al.]

dium gefunden wurden, doch darauf fanden sich in den Studiendaten keine Hinweise.

Fazit

Die Auswertung der Nachbeobachtungszeiten von fünf Studien ergab, dass eine regelmäßige Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure über mindestens fünf Jahre vor einem Kolonkarzinom, vor allem einem proximalen

Kolonkarzinom, schützen könnte. Es ist daher zu überlegen, ob eine Chemoprävention mit Acetylsalicylsäure zusätzlich zu einer Vorsorgeuntersuchung (Sigmoidoskopie oder Koloskopie) bei Hochrisikopatienten empfohlen werden sollte.

Patienten, die aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen langfristig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden, könnten von dieser The-

rapie einen zusätzlichen Nutzen haben.

Quelle

Rothwell PM, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741–50.

Benamouzig R, et al. Aspirin to prevent colorectal cancer: time to act? *Lancet* 2010;376:1713–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Follikuläres Lymphom

Rituximab als Erhaltungstherapie in allen Therapielinien zugelassen

Ende Oktober 2010 hat die Europäische Kommission die Zulassung von Rituximab (Mabthera®) erweitert, es kann nun auch zur Erstlinien-Erhaltungstherapie von Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt werden. Die Zulassung basiert auf den Daten der PRIMA-Studie (Primary rituximab and maintenance). Die beim ASH 2010 präsentierten Drei-Jahres-Daten dieser Studie wurden bei einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG im Januar 2011 in Frankfurt vorgestellt.

Das follikuläre Lymphom ist ein sogenanntes Low-Grade-Lymphom, das langsam wächst. In verschiedenen Studien war gezeigt worden, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab günstige Effekte hat, und zwar bei Patienten mit Rezidiv nach Chemotherapie ohne oder mit Rituximab oder nach einer Erstlinienbehandlung mit Chemotherapie oder Rituximab allein. In der PRIMA-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer Erstlinienbehandlung mit Chemotherapie plus Rituximab nachgewiesen (siehe Arzneimitteltherapie 2010;28:320). In der bislang größten multizentrischen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms erhielten 1217 Patienten mit unbehandelter, fortgeschrittener Erkrankung initial 8 Zyklen Rituximab plus:

- CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; acht Zyklen),

- CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; sechs Zyklen) oder

- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; sechs Zyklen).

1018 Patienten, die auf die Initialtherapie angesprochen hatten, wurden randomisiert über zwei Jahre alle zwei Monate mit Rituximab (375 mg/m² i. v.) als Erhaltungstherapie weiterbehandelt (n=505) oder nur beobachtet (n=513). Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben ab dem Zeitpunkt der Randomisierung.

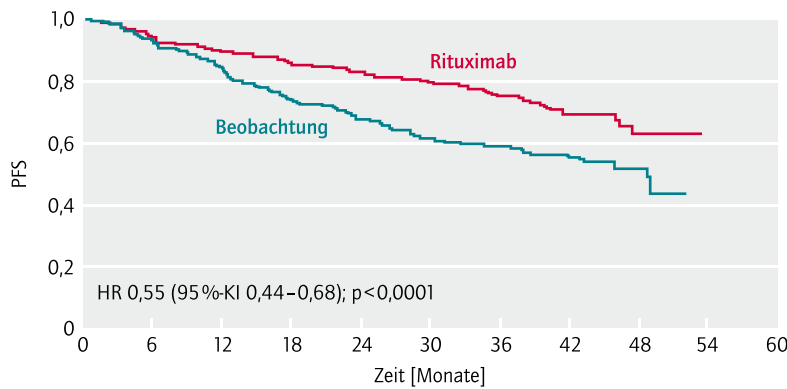
Nach zwei Jahren waren in der Rituximab-Gruppe 82% der Patienten, in der Beobachtungsgruppe 66% progressionsfrei. Die im Dezember 2010 auf dem Kongress der American Society of Hematology (ASH) vorgestellten Drei-Jahres-Daten bestätigten diese Ergebnisse: In der Rituximab-Gruppe war die Erkrankung bei 78,6% der Patienten, in der Kontrollgruppe bei 60,3% der Patienten nicht weiter fortgeschritten (Hazard-

Ratio 0,55, p<0,0001) (Abb. 1). Die Wirkung zeigte sich weitgehend konsistent in allen Subgruppen. Interessanterweise war Rituximab bei den Patienten wirksamer, die eine stärker wirksame Induktionstherapie erhalten hatten, der CD20-Antikörper wirkte also bei hochgradiger Remission besonders gut.

Auch in den sekundären Endpunkten war Rituximab der Vergleichsgruppe signifikant überlegen. So war mit Rituximab-Behandlung die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie signifikant länger (HR 0,62; p = 0,001). Die Lebensqualität wurde durch die Erhaltungstherapie nicht beeinträchtigt. Neutropenien und Infektionen waren bei den Patienten in der Rituximab-Gruppe häufiger als in der Beobachtungsgruppe, die Abbruchraten waren aber insgesamt niedrig.

Therapieintervall beachten

Aufgrund der Ergebnisse der PRIMA-Studie ist Rituximab nun als Erhaltungstherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, zugelassen, und zwar in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche einmal alle zwei Monate mit Beginn zwei Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie. Die Therapie soll bis zum Fortschreiten der Krankheit oder maximal zwei Jahre dauern. Zu beachten ist, dass die Erhaltungstherapie für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom nur alle drei Monate gegeben werden soll. Dosie-



Patienten										
Rituximab	505	472	445	423	404	307	207	84	17	0
Beobachtung	513	469	415	367	334	247	161	70	16	0

Abb. 1. Drei-Jahres-Daten der PRIMA-Studie: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei Erhaltungstherapie mit Rituximab im Vergleich zu Beobachtung [nach Salles, ASH 2010]

rungsintervall und Therapiedauer sind durch die der Zulassung zugrunde liegenden Studien bestimmt. In der Maintain-Studie der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome;

siehe **Kasten**) werden derzeit Wirksamkeit und Verträglichkeit einer zweijährigen und einer vierjährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab verglichen.

Chronische myeloische Leukämie

Nilotinib als neue CML-Erstlinientherapie zugelassen

Ende Dezember 2010 erteilte die europäische Arzneimittelbehörde EMA die EU-weite Zulassung für Nilotinib (Tasigna®) zur Therapie erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase. Die Zulassung basiert auf den Daten der ENESTnd-Studie, die bei einer von Novartis im Dezember 2010 in Frankfurt veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt wurden. Nilotinib steht nun für die Erst- und Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Bei einer neu diagnostizierten chronischen myeloischen Leukämie (CML) war bislang Imatinib das Standardmittel zur Erstlinienbehandlung; Nilotinib wurde bei Resistenzen oder einer Unverträglichkeit gegenüber Imatinib in der Zweitlinientherapie eingesetzt. Dies hat sich nun mit der erweiterten Zulassung für Nilotinib geändert (siehe **Kasten**).

Die Zulassungsdaten beruhen unter anderem auf den Erkenntnissen der ENESTnd-Studie (ENESTnd = Evaluating nilotinib efficacy and safety in

clinical trials of newly diagnosed Ph⁺ CML patients). In dieser Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit von Nilotinib in zwei verschiedenen Dosierungen mit Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase verglichen. In die offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie wurden weltweit in 35 Ländern 846 Patienten eingeschlossen und einem der folgenden Arme zugeordnet:

StiL – Studiengruppe indolente Lymphome

Die Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) ist ein deutschlandweiter Zusammenschluss hämatologisch-onkologischer Kliniken und Schwerpunktpraxen. Wissenschaftlicher Schwerpunkt der Studiengruppe ist die Durchführung prospektiver randomisierter Studien/Phase-II-Studien zu modernen Therapieverfahren, mit dem Ziel der Therapieoptimierung. Die Studienzentrale befindet sich am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Quelle

Prof. Dr. Martin Dreyling, München, Prof. Dr. Mathias Rummel, Gießen, Pressekonferenz „Perspektive Heilung? Aktuelle Fortschritte in der Therapie des follikulären Lymphoms und der chronischen lymphatischen Leukämie“, veranstaltet von Roche Pharma AG, Frankfurt, 13. Januar 2011.

Dr. Susanne Heinzl.
Reutlingen

- 400-mg-Nilotinib-Gruppe (n=281); Dosierung: Nilotinib zweimal täglich 400 mg
- 300-mg-Nilotinib-Gruppe (n=282); Dosierung: Nilotinib zweimal täglich 300 mg
- Imatinib-Gruppe (n=283); Dosierung: Imatinib einmal täglich 400 mg

Der primäre Studienendpunkt war das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission, MMR, s. auch **Tab. 1**) nach 12 Monaten; sekundäre Endpunkte umfassen unter anderem die MMR nach 24 Monaten, die komplette zytogenetische Remission (CCyR) nach 12 Monaten, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Insgesamt ist ein Follow-up von fünf Jahren vorgesehen.

Ergebnisse nach 12 und 18 Monaten

Die Auswertung nach 12 Monaten und eine Zwischenauswertung nach 18 Monaten zeigen die Überlegenheit von Nilotinib im Vergleich mit Imatinib. In beiden Dosierungen induzierte Nilotinib signifikant schneller und

Tab. 1. ENESTnd: Einige Daten der Analyse nach 18 Monaten (Vergleich von Nilotinib mit Imatinib)

	Nilotinib 2-mal 300 mg/d	Nilotinib 2-mal 400 mg/d	Imatinib 1-mal 400 mg/d
MMR	66 % p<0,0001	62 % p<0,0001	40 %
CMR	21 % p<0,0001	17 % p<0,0001	6 %
CCyR	85 % p<0,001	82 % p<0,017	74 %
Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise	2 (0,7 %) p=0,006	1 (0,4 %) p=0,003	12 (4,2 %)
Todesfälle	5	2	9
CML-bezogene Todesfälle	2	1	8
Geschätztes Gesamtüberleben nach 18 Monaten	98,5 % p=0,28	99,3 % p=0,03	96,9 %

MMR: gutes molekulares Ansprechen, definiert durch einen Wert von BCR-ABL $\leq 0,1$ % IS (IS: internationale Skala); CMR: komplette molekulare Remission $\rightarrow$ BCR-ABL-Transkripte sind nicht mehr nachweisbar; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen

häufiger gute molekulare Remissionen und komplette zytogenetische Remissionen als der gegenwärtige Standard Imatinib.

Nach 12 Monaten konnten unter anderen folgende Ergebnisse festgehalten werden (siehe auch Arzneimitteltherapie 2010;28:146–7):

- Unter der Therapie mit Nilotinib (2-mal 300 mg/Tag) erreichten doppelt so viele Patienten eine MMR im Vergleich zu Patienten,

die mit 1-mal 400 mg/Tag Imatinib behandelt wurden (44 % vs. 22 %, p<0,0001).

- Bei einer Dosierung von 2-mal 400 mg/Tag Nilotinib wurde ebenfalls eine höhere MMR-Rate erzielt als unter der Behandlung mit 1-mal 400 mg/Tag Imatinib (43 % vs. 22 %, p<0,0001).

Die aktuelle Auswertung der Daten nach 18 Monaten lässt folgende Aussagen zu (siehe auch Tab. 1):

- Bei mehr Patienten unter Nilotinib als unter Imatinib ist die Erkrankung auf molekularer Ebene nicht mehr nachweisbar.
- Unter Nilotinib wurde ein besseres komplettes zytogenetisches Ansprechen erzielt als unter Imatinib.
- Nilotinib bietet einen besseren Schutz vor Krankheitsprogression als Imatinib.
- Unter Nilotinib wurden weniger CML-bedingte Todesfälle registriert als unter Imatinib.
- Unter Nilotinib zeigte sich ein schnelleres Ansprechen als unter Imatinib.
- Die Verträglichkeit von Nilotinib im Rahmen der Studie war gut. Unter Nilotinib traten weniger Ödeme und gastrointestinale Nebenwirkungen auf als unter Imatinib. Hingegen traten unter Nilotinib häufiger dermatologische Ereignisse (Rash, Pruritis) und Kopfschmerzen auf als unter Imatinib. Hämatotoxizitäten wurden in beiden Nilotinib-Studienarmen selten beobachtet. Bei der Behandlung mit Nilotinib trat kein Pleuraerguss auf. 7 % der Patienten der 300-mg-Nilotinib-Gruppe, 11 % der 400-mg-Nilotinib-Gruppe und 9 % der Imatinib-Gruppe brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Dosierung und Indikation

• Erstlinientherapie:

Nilotinib (2 $\times$ 300 mg/d) ist in der EU seit dem 23. Dezember 2010 für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML in der chronischen Phase zugelassen.

• Zweitlinientherapie:

Nilotinib (2 $\times$ 400 mg/d) ist in der EU seit November 2007 für die Behandlung erwachsener Patienten mit Ph⁺-CML in der chronischen und akzelerierten Phase bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib zugelassen.

• Bei der Einnahme ist zu beachten:

- Einnahme im Abstand von rund 12 Stunden
- 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme nichts essen
- Kann die Kapsel nicht geschluckt werden, kann der Inhalt mit einem Teelöffel Apfelmus vermischt werden und muss dann sofort eingenommen werden
- Tasigna® steht in Kapseln mit 150 mg (zur Erstlinientherapie) und 200 mg zur Verfügung.

Quellen

Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena, Priv.-Doz. Dr. Philipp Le Coutre, Berlin; Launch-Pressveranstaltung „Zulassung von Tasigna® zur Erstlinientherapie der CML: Novartis vollzieht den Generationswechsel in der CML-Therapie“, Frankfurt, 1. Dezember 2010, veranstaltet von Novartis Oncology.

Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251–9.

Hochhaus A, et al. Haematologica (EHA Annual Meeting Abstracts) 2010: Abstract #1113.

Hughes T, et al. ASH 2010: Abstract 207.

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00471497).

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Therapieziele glucocorticoidfreie Remission und Mukosaheilung stehen im Vordergrund

Durch medikamentöse Therapien sollen die Entzündungsaktivität von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verringert, eine Remission erreicht, Rezidive und Komplikationen verhindert und die Lebensqualität verbessert werden. TNF- α -Antikörper können wesentlich dazu beitragen, auch die Therapieziele glucocorticoidfreie Remission und Heilung der Mukosa zu erreichen. Auf einem Pressegespräch des MSD-Unternehmens Essex Pharma im Dezember 2010 in Hamburg wurden anhand aktueller Daten von der 18th United European Gastroenterology Week unter anderem Strategien zur Optimierung einer Therapie mit Infliximab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen diskutiert.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind mit einer Inzidenz von 5,2 und 8,6 pro 100 000 Einwohner die beiden wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in Mitteleuropa. Das Erkrankungsalter liegt im Jugend- und jungen Erwachsenenalter (zwischen 15 und 34 Jahren). Der Krankheitsverlauf kann bei Morbus Crohn sehr variabel sein, so dass es oft schwierig ist, die richtige Therapie für den einzelnen Patienten zu finden. Wichtige Faktoren bei der Wahl der Therapie sind die Krankheitsaktivität, das Befallsmuster und das biologische Verhalten. Allerdings kann bei Morbus Crohn – anders als bei Colitis ulcerosa – die Bestimmung der Krankheitsaktivität schwierig sein, da Symptome wie Diarrhö und Schmerzen auch durch Darminfektionen, Abszesse, bakterielle Fehlbesiedelung und Gallensteine hervorgerufen werden können.

Morbus Crohn

Frühzeitiger Einsatz von TNF- α -Blockern

Nicht alle Patienten mit Morbus Crohn benötigen eine Langzeittherapie sowie eine Immunsuppression oder Biologika, bei einer objektiv hohen Krankheitsaktivität sind diese Therapieoptionen aber angezeigt. So wurde in der SONIC-Studie (Study of biologic and immunomodulator naive patients in Crohn's disease) bereits belegt, dass bei Patienten mit glucocorticoidabhängigem oder -refraktärem Morbus Crohn durch den frühen Einsatz des Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Blockers Infliximab (Remicade®) als Monothe-

rapie und in Kombination mit Azathioprin im Vergleich zu Azathioprin allein die Rate der glucocorticoidfreien Remissionen und kompletten Abheilungen der Mukosa signifikant steigt [2]. Nach einem halben Jahr Therapie konnte bei 30% der Patienten unter Infliximab und 44% unter Azathioprin plus Infliximab im Vergleich zu 17% unter Azathioprin allein eine Mukosaheilung nachgewiesen werden, d.h. gänzliche Abwesenheit mukosaler Ulzerationen im Kolon und terminalen Ileum bei der Videoendoskopie. Der Therapieerfolg war vor allem bei Patienten mit endoskopisch nachgewiesenen Läsionen, hohen Entzündungsmarkern und hoher Krankheitsaktivität größer und nur Patienten mit objektivierbarer Krankheitsaktivität sprachen auf die Therapie an.

Relevanz der Abheilung der Mukosa

Dass die Heilung der Mukosa für den Langzeitverlauf wichtig ist, wurde anhand der EXTEND(Extend the safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing)-Studie mit dem TNF- α -Blocker Adalimumab (Humira®) belegt: Die mukosale und klinische Remission in Woche 12 ging unter anderem mit weniger stationären Aufnahmen, mehr Remissionen und höherer Lebensqualität einher [3].

Eine retrospektive Analyse der Daten von 91 überwiegend glucocorticoidabhängigen Morbus-Crohn-Patienten ergab für die Hälfte der Patienten nach drei Jahren Infliximab-Therapie (im Median 12 Infusionen) eine Mukosaheilung bzw. verbesserte Mukosasymp-

tomatik, 57 Patienten waren nach ein, zwei und drei Jahren glucocorticoidfrei [4].

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Infliximab nach Therapiepause

Eine Subgruppenanalyse der STORI-Studie (→ Untersuchung des Verlaufs nach Absetzen von Infliximab unter fortgeführter Immunsuppression) ergab, dass Infliximab auch nach langen Therapiepausen verträglich und effektiv ist [5]. Insgesamt 52 von 57 Morbus-Crohn-Patienten, die im Rahmen der STORI-Studie ein Rezidiv hatten, erhielten ohne Induktionsphase erneut Infliximab, ohne dass es zu einer akuten oder verzögerten Infusionsreaktion kam. Fast alle Patienten sprachen erneut auf die Behandlung an.

Optimierung einer Infliximab-Therapie

Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Infliximab-Spiegel scheint es keine absoluten Werte zu geben, anhand derer ein Therapieansprechen oder -versagen bei Morbus Crohn vorhergesagt werden kann. Durch Messung des Talspiegels ist jedoch eine Optimierung einer Infliximab-Therapie bei Morbus Crohn möglich [6]. 55% der 86 Patienten mit einem Wirkungsverlust unter einer 8-wöchigen Infliximab-Therapie sprachen in dieser Studie nach einer Dosisverdopplung (n=36) oder Intervallverkürzung (n=50) auf die Therapie an.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa wird nach einem Stufenschema behandelt: In Abhängigkeit vom Schweregrad werden unter anderem Mesalazin, Prednisolon sowie Azathioprin oder Infliximab eingesetzt. In den letzten Jahren hat sich eine sogenannte *akzelerierte Stufentherapie* durchgesetzt, bei der Patienten bereits nach dem ersten oder zweiten Rezidiv unter einer Glucocorticoid-Therapie mit einem Immunsuppressivum behandelt werden. Deshalb ist es wichtig, möglichst die Patienten zu identifizieren, die von einer frühzeitigen Änderung des Therapieregimes hin zu einer intensiven Therapie profitieren. Laut der norwegischen populationsbasierten IBSEN(Inflammatory bowel south-eastern Norway)-Studie lässt sich das Kolektomierisiko zehn Jahre nach Diagnosestellung bereits bei der Diagnose-

Kosten der Infliximab-Behandlung

Die empfohlene Dosierung von Infliximab bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beträgt 5 mg/kg an Tag 0, nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen.

Remicade® ist als Trockensubstanz in Flaschen mit 100 mg Infliximab verfügbar. Nach Rekonstitution und Infusion müssen die Restmengen verworfen werden.

Für einen Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 60 kg werden 3 Flaschen benötigt. Der Apothekenverkaufspreis für die Packung mit 3 Flaschen beträgt 2 827,54 Euro (Rote Liste online, Stand 04.02.2011).

stellung vorhersagen: Mögliche Prädiktoren für einen komplizierten Verlauf bei Colitis ulcerosa waren ein junges

Erkrankungsalter (<40 Jahre), Pan-
kollitis, systemische Glucocorticoid-Gabe bei der Erstdiagnose und eine hohe Erythrozyten-Sedimentationsrate (> 30 mm/h) [7]. Ein weiterer wichtiger prognostischer Marker für den Krankheitsverlauf ist die komplette Heilung der Mukosa, allerdings sind therapeutische Implikationen der Mukosaheilung bisher noch unklar.

Eine Post-hoc-Analyse der beiden Studien ACT 1 und ACT 2 (→ Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab bei aktiver Colitis ulcerosa) zeigte, dass bei Patienten mit niedrigen endoskopischen Subscores in Woche 8 eine symptomatische Remission in Woche 30 wahrscheinlicher war als bei Patienten mit höheren Subscores. Weiterhin war bei Patienten, die vor

Infliximab Glucocorticoide erhalten hatten, bei zunehmender Mukosaheilung bis Woche 8 eine Glucocorticoid-Freiheit wahrscheinlicher [8].

Quelle

1. Priv.-Doz. Dr. med. Andrea Pace, Hamburg, Prof. Dr. med. Torsten Kucharik, Lüneburg; Pressegespräch „Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Eine Nachlese zur UEGW 2010“, Hamburg, 17. Dezember 2010.
2. Colombel JF, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
3. Colombel JF, et al. UEGW 2010; Abstract OP371.
4. Privitera A, et al. UEGW 2010; Abstract P0424.
5. Louis et al. UEGW 2010; Abstract P0963.
6. Vermeire S, et al. UEGW 2010; Abstract OP373.
7. Cvaicarová M, et al. UEGW 2010; Abstract OP161.
8. Colombel JF, et al. WUGW 2010; Abstract P1511.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Antihypertensive Therapie**Telmisartan-Amlodipin-Fixkombination für Hochrisiko-Hypertoniker**

Hypertoniker mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Begleiterkrankungen gelten als Hochrisiko-Patienten, bei denen durch Antihypertensiva nicht nur eine effektive Blutdrucksenkung, sondern auch eine Organprotektion angestrebt werden sollte. Die seit Oktober 2010 zugelassene antihypertensive Fixkombination Telmisartan plus Amlodipin (Twynsta®) wird diesen Ansprüchen in besonderem Maße gerecht, so das Fazit eines von der Firma Boehringer Ingelheim anlässlich des Kongresses der Deutschen Hochdruckliga im Dezember 2010 in Berlin veranstalteten Satellitensymposiums.

Anhand von Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg und eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 10 mmHg das kardiovaskuläre Sterberisiko verdoppeln. Kommen weitere Risikofaktoren – beispielsweise ein Typ-2-Diabetes – hinzu, steigt das kardiovaskuläre Letalitätsrisiko weiter um den Faktor 2 bis 4. Daraus ergibt sich bei Hypertonie-Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen die Notwendigkeit für eine besonders effektive und zuverlässige Blutdrucksenkung. Durch eine optimale Blutdruckeinstellung könnten etwa 40% der Schlaganfälle verhindert werden.

Zwei Drittel der Hypertoniker benötigen Kombinationstherapie

Epidemiologische Daten zeigen, dass nur bei etwa 30% aller Hypertonie-Patienten der Blutdruck optimal eingestellt ist. Dies signalisiert einen Bedarf für wirksamere antihypertensive Therapiestrategien, beispielsweise eine frühzeitige Gabe einer Kombination von hoch wirksamen und gut verträglichen Antihypertensiva. Sowohl unter Studienbedingungen als auch im Alltag benötigen zwei Drittel aller Hypertoniker zwei oder mehr Antihypertensiva, um ihr Therapieziel zu erreichen. Deshalb hat die Europäische Hypertoniegesellschaft (ESH) für Hypertoniker mit hohem oder sehr hohem

kardiovaskulärem Risiko eine primäre antihypertensive Kombination dann empfohlen, wenn eine rasche Blutdrucksenkung erwünscht ist, wenn zusätzlich ein Diabetes mellitus Typ 2 oder eine chronische Niereninsuffizienz vorliegt oder der Ausgangsblutdruck mehr als 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch über dem Zielwert liegt. Als Zielblutdruck für solche Patienten wurde ein Wert von unter 140/90 mmHg (<130/80 mmHg bei Niereninsuffizienz) festgesetzt.

Synergistische Wirkungsmechanismen

Entscheidende Argumente für eine frühzeitige Kombinationstherapie statt einer hoch dosierten Monotherapie sind die höhere Wirksamkeit, die bessere Verträglichkeit und bei Fixkombinationen das einfache Therapieregime, was letztendlich die Compliance günstig beeinflusst. Aus pathophysiologischer Sicht und auf Basis entsprechender Studiendaten empfehlen sich Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Calciumkanalblocker aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und dadurch bedingten additiven und synergistischen Wirkungen als gute Kombinationspartner. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung dürften auch antiischämische Effekte der Calciumkanalblocker vorteilhaft sein. Darüber

hinaus ist das Nebenwirkungsrisiko geringer. So treten unter der Kombination seltener Knöchelödeme auf als unter einer Monotherapie mit einem Calciumkanalblocker. Für Typ-2-Diabetiker bzw. Patienten mit einem metabolischen Syndrom ist es vorteilhaft, dass Calciumkanalblocker im Unterschied zu Diuretika metabolisch neutral sind, also nicht zu einer Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels führen.

Studienergebnisse

Die Fixkombination von Telmisartan und Amlodipin (Twynsta®) vereint zwei Antihypertensiva, die in großen klinischen Studien umfassend untersucht wurden. Dabei erwies sich der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist Telmisartan als kardio- und nephroprotektiv [2], woraufhin er als einziger Angiotensin-II-Rezeptorantagonist auch für die kardiovaskuläre Prävention bei Risikopatienten zugelassen wurde.

An einer der zulassungsrelevanten und für die Dosisfindung entscheidenden Studien nahmen 1461 Patienten mit einer Hypertonie im Stadium 1 oder 2 nach JNC-7-Kriterien (JNC 7: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) (hier: mittlerer diastolischer Blutdruck ≥ 95 und ≤ 119 mmHg) teil. Sie erhielten randomisiert entweder Placebo (n=46), Telmisartan als Monotherapie (20, 40 oder 80 mg; n=307), Amlodipin als Monotherapie (2,5, 5 oder 10 mg; n=319) oder eine Kombinationsthera-

pie (n=789). Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des diastolischen Blutdrucks nach 8 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn [3].

In der Subgruppe der Patienten mit *mittelschwerer bis schwerer Hypertonie* (n=1 078; durchschnittlicher Blutdruck bei Studienbeginn: 154,7/103,5 mmHg) wurde der Blutdruck unter Kombinationen von 40 bzw. 80 mg Telmisartan und 5 bzw. 10 mg Amlodipin signifikant stärker gesenkt als unter den jeweiligen Monotherapien. Die stärkste Blutdrucksenkung wurde mit der Kombination von 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin erzielt ($-26,5 \pm 1,23$ mmHg systolisch; $-21,0 \pm 0,83$ mmHg diastolisch). 77% der Patienten erreichten unter dieser Kombination eine Blutdrucksenkung auf unter 140/90 mmHg, bei 85% der Patienten konnte der diastolische Blutdruck mit dieser Kombination auf unter 90 mmHg gesenkt werden [4].

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerzen und periphere Ödeme. Die Ödemrate war in der Gruppe der mit 10 mg Amlodipin in Monotherapie behandelten Patienten mit 17,2% am höchsten; bei Kombination mit Telmisartan waren periphere Ödeme weniger häufig (40 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin: 7%; 80 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin: 9,5%) [4].

Fazit

Hypertoniker mit zusätzlichen Risikofaktoren bzw. Begleiter-

krankungen wie metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, koronarer Herzkrankheit oder chronischer Niereninsuffizienz gelten als Hochrisiko-Patienten, die eine sehr effektive antihypertensive Therapie benötigen. Mit der Fixkombination Telmisartan plus Amlodipin steht ein Therapiekonzept zur Verfügung, das gerade diesen Hochrisiko-Patienten eine Blutdrucksenkung und eine Organprotektion verspricht. Darüber hinaus wird die Tablettenlast reduziert, was wiederum die Compliance verbessern kann.

Quelle

1. Prof. Roland E. Schmieder, Erlangen, Prof. Jürgen E. Scholze, Berlin; Satellitensymposium „Der „Hochrisiko“-Hypertoniker: Eine Übersicht therapeutischer Strategien“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim anlässlich des Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hochdruckliga „Hypertonie 2010“, Berlin, 9. Dezember 2010.
2. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001224/WC500098193.pdf (letzter Zugriff am 07.02.2011).
4. Littlejohn TW, et al. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4x4 factorial study. DOI: 10.3810/pgm.2009.03.1972.

Dr. med. Peter Stiefelhausen,
Hachenburg

H1N1-Virus

Lehren aus der Grippe-Pandemie 2009

Glücklicherweise war das H1N1-Virus der Pandemie 2009 nur niedrig pathogen, so dass die Folgen bei weitem nicht so schwerwiegend waren, wie zunächst befürchtet. Eine sachliche Bestandsaufnahme der Pandemie 2009 ermöglicht es, sich nun auf kommende Pandemiefälle besser vorzubereiten.

Aus klinischer Sicht können aus der H1N1-Pandemie 2009 verschiedene Lehren gezogen werden:

1. Das Virus war *sehr schnell*, es verbreitete sich innerhalb kürzester Zeit praktisch über die ganze Welt.

2. A(H1N1)v2009 war nur *niedrig pathogen*: In den USA gingen geschätzte 59 Mio. Fälle von Grippeerkrankungen und 12 000 Todesfällen einher, die Sterblichkeit lag damit bei nur 0,02%.

In Deutschland war sie mit 0,125% in den Wochen 39 bis 53/2009 höher, was jedoch mit der Falldefinition zu erklären sein könnte.

3. A(H1N1)v2009 zeigte im Vergleich zu *saisonalen Grippenviren Unterschiede*. Die Antikörper-Titer waren vor allem bei den nach 1950 geborenen Personen niedrig, dies erklärt, warum 90% der in den USA erkrankten Personen unter 65 Jahre alt waren. In Deutschland lag das mediane Alter der hospitalisierten Patienten bei 15 Jahren. Problematische Krankheitsverläufe wurden vor allem bei *jüngeren Menschen* beobachtet. Das Virus induzierte bei schwerem Verlauf häufig eine *Pneumonie* mit un-

gewöhnlichen Symptomen, die eine Behandlung auf der Intensivstation erforderten.

Für Patienten mit viraler Pneumonie werden Plätze zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) benötigt, an denen der pulmonale Gasaustausch vorübergehend von einer künstlichen Lunge übernommen werden kann. In Deutschland gibt es derzeit insgesamt nur 45 bis 50 ECMO-Plätze. Bei einer Pandemie mit vielen schweren Krankheitsverläufen wäre nach kurzer Zeit ein Engpass aufgetreten.

Impfstrategien mehrfach geändert

Der nationale Pandemieplan sah zunächst eine Impfung der gesamten Bevölkerung vor. Aufgrund des leichten Verlaufs der Erkrankung wurde diese Strategie geändert. Zudem wurde die

zunächst für erforderlich gehaltene zweimalige Impfung auf eine einmalige Impfung reduziert. Letztendlich lag die Impfquote mit dem H1N1-Impfstoff bundesweit bei 6,4%. Geimpft wurden allerdings vorwiegend ältere Personen, gefährdet waren jedoch eher die jüngeren Menschen.

Problem Zeitfaktor

Aufgrund der raschen Verbreitung des Virus erwies sich der Zeitfaktor als eines der größten Probleme im Pandemie-Geschehen. Schon die umfangreiche Produktion der geeigneten Impfstoffmengen ist eine Herausforderung, noch mehr gilt das nach den Erfahrungen der Pandemie 2009 für die richtige und zeitgerechte Verteilung des Impfstoffs.

Erfahrungen aus Schweden zeigten zum Beispiel, dass die Impfquote auf dem flachen Land schlechter war als

in Städten. Aber auch in den Städten zeigten sich Unterschiede, so ließen sich besser ausgebildete und besser verdienende Menschen häufiger impfen.

Enormer Verbesserungsbedarf besteht darüber hinaus bei der Kommunikation zwischen Behörden und Medien: „Die Verwirrung durch die verschiedensten Experten war groß“, so Prof. Dr. Hartmut Lode in der Diskussion. Er plädierte für eine zentrale Stelle im Land, die Fragen der Medien im Pandemiefall beantwortet.

Quelle

M. Pfeleiderer, T. Schaberg, H. Uphoff, A. Örtqvist, Symposium „H1N1 pandemic: much ado about nothing“ mit Unterstützung von GlaxoSmithKline veranstaltet bei der 1st International Conference on Controversies in Vaccination in Adults, Berlin, 28. Januar 2011.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg/Saar
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Red-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

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



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Cabazitaxel (Jevtana, Sanofi-Aventis): Die antineoplastisch wirkende Substanz soll in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Therapie von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt werden, die zuvor mit einem Docetaxel-haltigen Regime behandelt worden waren.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Zulassungsempfehlung für Eribulin (Halaven, Eisai): Die antineoplastisch wirkende Substanz soll als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden, deren Erkrankung nach mindestens zwei Chemotherapie-Regimen, einschließlich Anthracyclin- und Taxan-haltigen Therapien, progredient ist.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Zulassungsempfehlung für Fenofibrat/Pravastatin (Pravafenix, Laboratoires S.M.B. S.A.): Die fixe Kombination der beiden Wirkstoffe Fenofibrat und Pravastatin soll zur Therapie von Erwachsenen mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit, bei denen eine gemischte Dyslipidämie vorliegt, eingesetzt werden.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Zulassungsempfehlung für Fingolimod (Gilenya, Novartis): Der selektive S1P (Sphingosin-1-phosphat)-Modulator soll zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt werden. Fingolimod hemmt die Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten, wodurch weniger Lymphozyten ins Blut und ins zentrale Nervensystem gelangen.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Zulassungsempfehlung für Retigabin (Trobal, Glaxo): Das Antikonvulsivum soll als additive Therapie (Add-on-Therapie) bei Erwachsenen mit Epilepsie bei partiellen Anfällen eingesetzt werden. Die Wirkung von Retigabin erfolgt durch eine hochspezifische Aktivierung der spannungsabhängigen Kaliumkanäle KCNQ2/KCNQ3 vom M-Typ im Gehirn.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Zulassungserweiterung für Nilotinib (Tasigna): Nilotinib ist in der EU nun auch zugelassen zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase. Bisher war die Zulassung auf CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib beschränkt. Auch in den USA, Japan und der Schweiz ist Nilotinib in dieser Indikation bereits zugelassen.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Erneut keine Zulassungsempfehlung für Cladribin (Movectro, Merck Serono): Das CHMP bestätigte die bereits im September 2010 ausgesprochene negative Empfehlung für Cladribin, nachdem die Firma für eine erneute Überprüfung der Daten bei einer eingeschränkten Patientengruppe eingetreten war. Die Substanz war zur Behandlung der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose vorgesehen. Das CHMP hat Bedenken bei der Langzeitsicherheit von Cladribin, nachdem unter der Therapie vermehrt Krebserkrankungen aufgetreten waren.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Keine Zulassungsempfehlung für Fampridin (Fampyra, Biogen Idec): Der Kaliumkanal-Blocker war vorgesehen zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose zur Verbesserung ihrer Gehfähigkeiten. Das CHMP war jedoch vom Nutzen durch Fampridin nicht ausreichend überzeugt, da die Gehfähigkeit nur gering verbessert wurde und die Koordinations- und Balancefähigkeiten dabei nicht verbessert werden konnten. Der Nutzen übersteige somit nicht die möglichen unerwünschten Wirkungen, unter anderem Schmerzen, Schwindel oder Parästhesien.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

Der Zulassungsantrag für Briakinumab (Ozespä, Abbott) wurde zurückgezogen: Der Antikörper war für die Behandlung von mäßig schwerer bis schwerer Plaquesoriasis bei Erwachsenen vorgesehen, die auf andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht ansprechen oder diese nicht vertragen haben. In der Begründung heißt es, dass die Firma selbst weitere Daten vorlegen möchte.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 17.01.2011

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe)

Zulassungsantrag für Omacetaxin (Tekinex, ChemGenex) zurückgezogen: Omacetaxin sollte zur Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) mit einer bestimmten Genmutation (Bcr-Abl T315I) und Resistenz auf Imatinib eingesetzt werden. In der Begründung heißt es, dass die Indikation verändert werden soll. Omacetaxin soll demnach für erwachsene Patienten mit CML, bei denen bereits eine Therapie mit zwei oder mehr der zugelassenen Tyrosinkinase-Hemmer fehlgeschlagen hat, eingesetzt werden. Die Änderung war im laufenden Verfahren zeitlich nicht mehr möglich.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 12.01.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von Vilazodon (Viibryd) bei schweren Depressionen: Vilazodon ist eine Erweiterung der therapeutischen Optionen bei erwachsenen Patienten mit Major-Depression. Die Substanz ist

ein partieller 5-HT_{1A}-Agonist und 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (SPARI).

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 21.01.2011

Dosierungsbegrenzung bei **Paracetamol**:

Die FDA will die Paracetamol-Dosierung in verschreibungspflichtigen Präparaten begrenzen. Zusätzlich soll ein Warnhinweis auf das erhöhte Risiko von schweren Leberschäden und von allergischen Reaktionen hinweisen. Verschreibungspflichtig ist Paracetamol vor allem in Kombination mit Opioiden. OTC-Produkte sind von den Änderungen nicht betroffen, da sie bereits entsprechende Warnhinweise enthalten.

Quelle: FDA Drug Safety Information vom 13.01.2011

*Update zur Überwachung der Sicherheit von **Insulin glargin** (Lantus):* Bereits 2009 initiierte die FDA eine Überprüfung der Sicherheit des langwirksamen Insulinpräparats, nachdem in drei von vier klinischen Studien ein erhöhtes Krebsrisiko festgestellt worden war. Allerdings liegen zu viele Limitationen der Daten vor, um derzeit eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen. Die FDA und der Hersteller sind dabei, weitere Daten zu erheben und auszuwerten.

Quelle: FDA Drug Safety Information vom 12.01.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Sicherheitshinweis: Abhängigkeitspotenzial von **Pregabalin** (Lyrica): Die AkdÄ wurde über den Fall eines 39-jährigen Patienten informiert, der wegen einer generalisierten Angststörung mit Pregabalin behandelt wurde. Mehrfache Versuche des Patienten, sich Rezepte zu erschleichen, und das Eingeständnis, bis zu 3000 mg des Medikaments täglich einzunehmen (empfohlene Tageshöchstdosis 600 mg), lassen auf eine Abhängigkeit schließen. Der meldende Arzt berichtet, dass ihm durch Kollegen weitere Fälle von Abhängigkeit von Pregabalin bekannt seien. Pregabalin ist zugelassen zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen (beispielsweise bei Diabetes mellitus, Herpes zoster oder Rückenmarksverletzungen), als Zusatztherapie bei Epilep-

siepatienten mit partiellen Anfällen und bei generalisierten Angststörungen.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 141 vom 31.01.2011

*Rote-Hand-Brief zu **Octenisept** bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch:* Die Nichtbeachtung des Warnhinweises, dass Octenisept® nicht unter Druck ins Gewebe eingebracht oder injiziert werden darf, führte zu ödematösen Schwellungen und Gewebeschädigungen. Bei Wundkavitäten muss ein Abfluss jederzeit gewährleistet sein (z. B. Drainage, Lasche). Das Antiseptikum enthält die Wirkstoffe Octenidinhydrochlorid und Phenoxyethanol und wird zur antiseptischen Behandlung von Schleimhaut und angrenzender Haut vor diagnostischen und operativen Maßnahmen im Ano-Genitalbereich und in der Mundhöhle eingesetzt.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 140 vom 28.01.2011

*Rote-Hand-Brief und Sicherheitshinweise zu **Dronedaron** (Multaq):* Seit Anfang 2010 ist Dronedaron in Deutschland zugelassen bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern. Zunächst wies die FDA auf seltene Fälle von schweren Leberschäden im Zusammenhang mit Dronedaron hin, darunter zwei Berichte von Leberversagen, die eine Transplantation erforderlich machten. Auch im Rahmen des deutschen Spontanmeldesystems sind Fälle von Leberschäden erfasst worden, vor allem Erhöhungen von Leberenzymen aber auch einzelne Fälle von Hepatitiden und Leberversagen. In einem Rote-Hand-Brief wird nun empfohlen, vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Verlauf Leberfunktionstests durchzuführen. Bei Patienten, die zurzeit mit Dronedaron behandelt werden, sollten ebenfalls Leberfunktionstests durchgeführt und die Therapie ggf. abgesetzt werden. Das CHMP hat eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles in die Wege geleitet.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 136 vom 21.01.2011, Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 138 vom 23.01.2011, FDA Drug Safety Communication vom 14.01.2011, Pressemitteilung der EMA vom 21.01.2011

*Rote-Hand-Brief zu **Daptomycin** (Cubicin) wegen eosinophiler Pneumonien:* Daptomycin ist ein Lipopeptid-Antibiotikum, das ausschließlich gegen

grampositive Bakterien aktiv ist. Es ist zugelassen für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, bei rechtsseitiger infektiöser Endokarditis aufgrund von Staphylococcus aureus und bei Staphylococcus aureus-Bakteriämie. Der Hersteller informiert über Fälle von eosinophiler Pneumonie im Zusammenhang mit der Anwendung von Daptomycin. Symptome sind unter anderem Husten, Fieber und Dyspnoe. Diagnostisch finden sich diffuse Infiltrate in der radiologischen Bildgebung sowie erhöhte Eosinophilenzahlen im Lungengewebe oder der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit. In schweren Fällen kann eine hypoxische respiratorische Insuffizienz auftreten, die eine künstliche Beatmung erfordert. Bei Anzeichen für eine eosinophile Pneumonie sollte Daptomycin sofort abgesetzt und der Patient, sofern erforderlich, mit Glucocorticoiden behandelt werden. Bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter eosinophiler Pneumonie soll Daptomycin nicht erneut verabreicht werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 137 vom 21.01.2011

*Rote-Hand-Brief zu **Cidofovir** (Vistide) bei Off-Label-Anwendung:* Das Cytidin-Analogon Cidofovir hat eine antivirale Aktivität gegen das humane Cytomegalievirus und ist zugelassen zur Behandlung der Cytomegalievirus-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion, wenn andere Substanzen ungeeignet erscheinen. Im Zusammenhang mit nicht zugelassenen Formen der Applikation sowie Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen kam es zu Meldungen von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neutropenie und toxische Wirkungen am Auge. Der Hersteller weist darauf hin, dass nur für die CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil belegt ist und das Präparat nur zur intravenösen Infusion bestimmt ist. Die Substanz darf nicht auf andere Weise, einschließlich intrakularer Injektion oder topischer Anwendung, verabreicht werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 135 vom 12.01.2011

Bettina Christine Martini,
Legau