

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

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

Thrombopoetin-Rezeptoragonisten zur Therapie der
Immunthrombozytopenie

Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter
Hautreaktionen

Steigende Inzidenz von ESBL-Bildnern –
die neue Gefahr?

Schlaganfallprävention: Dronedaron verhindert
Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern

Mukoviszidose: Aztreonam als neues
inhalierbares Antibiotikum

HIV-Infektion: Neue Langzeitdaten zu Raltegravir



© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

6

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

28. Jahrgang · Heft 6

Juni 2010

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,
Frankfurt

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,
Frankfurt

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thevs †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)

Dr. Tanja Liebing

Dr. med. Mirjam Tessmer

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Telefon (0711) 25 82-234

Telefax (0711) 25 82-283

E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München

Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt

Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg

Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München

Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld

Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln

Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn

Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

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

Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg

Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen

Dr. med. Peter Stiefelwagen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE

Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelwagen, Hachenburg

Registerdaten:

Beim Myokardinfarkt ist vieles besser geworden 183

Übersichten

Erhard Hiller, München

**Thrombopoetin-Rezeptoragonisten zur Therapie der
Immuntrombozytopenie** 184

Karin M. Potthoff, Heidelberg, Jessica C. Hassel, Mannheim,
Andreas Wollenberg, München, und Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim

**Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter
Hautreaktionen** 191



Franz-Josef Schmitz, Minden

Steigende Inzidenz von ESBL-Bildnern – die neue Gefahr? 201

Ertapenem, eine geeignete Therapieoption

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 210

Lungenkarzinom: Signaltransduktionshemmung – was gibt es Neues?

Therapiehinweise 211

Schlaganfallprävention: Dronedaron verhindert Schlaganfälle bei Patienten
mit Vorhofflimmern – Initiale HIV-Therapie: Abacavir-Lamivudin vs.

Tenofovir-Emtricitabin – Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell

Kongresse, Symposien, Konferenzen 215

Mukoviszidose: Aztreonam als neues inhalierbares Antibiotikum –
HIV-Infektion: Neue Langzeitdaten zu Raltegravir

Impressum 218

Registerdaten: Beim Myokardinfarkt ist vieles besser geworden

Die unverzichtbare Basis für die Erstellung von Leitlinien sind die Ergebnisse großer randomisierter klinischer Studien, in die jedoch meist nur jüngere, nicht unbedingt polymorbide Patienten aufgenommen werden. Doch wie werden diese offiziellen Therapieempfehlungen im klinischen Alltag umgesetzt und mit welchem Ergebnis? Mit anderen Worten: Eine wissenschaftlich nachgewiesene Wirksamkeit (funktioniert es?) bedarf immer einer Bewertung dahingehend, ob die Behandlungsstrategie auch im klinischen Alltag effektiv (nützt es?) und effizient (wie viel Nutzen bei wie viel Kosten?) ist. Die Beantwortung dieser Fragen erfordert daher eine Beleuchtung des klinischen Alltags, beispielsweise in Form von Registerstudien. Das Deutsche Herzinfarktregister, das im Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen erstellt und ständig aktualisiert wird, ist sicherlich einer der wenigen Leuchttürme in der ansonsten noch öden Landschaft der Versorgungsforschung in Deutschland.

Neuere Zahlen aus diesem Haus, vorgestellt von seinem Vorstand Prof. Dr. Jochen Senges im Rahmen der Dresdner Herz-Kreislauf-Tage am 30. Januar 2010, zeigen sehr eindrucksvoll, dass sich die Versorgungsqualität und damit einhergehend auch die Prognose bei Patienten mit einem Myokardinfarkt seit Mitte der 90er Jahre deutlich verbessert hat:

So ist der Anteil der Patienten, die keine Reperfusionstherapie erhalten, von 49% auf 27% zurückgegangen, der Anteil der Patienten mit Thrombolysen sank von 39% auf 14%. Zurzeit erhalten über 80% der Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) eine sofortige perkutane Koronarintervention (PCI).

Aber auch bei der medikamentösen Begleittherapie hat es große Fortschritte gegeben: Während vor etwa 15 Jahren von den 4 „Biggies“ (Acetylsalicylsäure, Statine, Beta-Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) im Durchschnitt nur 2,3 Substanzen gegeben wurden, sind es heute 3,4. Das alles hat die Krankenhausmortalität bei diesem Krankheitsbild von 7,2% auf 2,5% senken können, wobei allerdings Patienten mit einem kardiogenen Schock ausgeschlossen sind.

Fazit: Beim akuten Infarkt ist die Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit deutlich kleiner geworden.

Doch einen Wermutstropfen hat die Analyse der Daten auch ergeben, nämlich das sogenannte Risikoparadox: Hochrisikopatienten, insbesondere ältere, werden schlechter behandelt als solche mit einem geringeren Risiko, obwohl sie von der Leitlinien-gerechten Therapie sogar stärker profitieren. Dies gilt sowohl für die Reperfusionstherapie als auch für die medikamentöse Behandlung. So beträgt die Number needed to treat (NNT) für die „Sofort-PCI“ bei Infarktpatienten mit einem niedrigen Risiko 135 im Vergleich zu 8 bei Hochrisikopatienten. Wie lässt sich das Risikoparadox erklären? Versteckt sich dahinter etwa die von politischer Seite bisher stets negierte stille altersadjustierte Rationierung?

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Thrombopoetin-Rezeptoragonisten zur Therapie der Immunthrombozytopenie

Erhard Hiller, München

Bei der Immunthrombozytopenie (ITP) liegt definitionsgemäß eine isolierte Thrombozytopenie vor. Neben einem durch Autoantikörper gegen Epitope der Glykoproteinrezeptoren Ib und IIb/IIIa auf der Plättchenoberfläche bedingten vermehrten Thrombozytenabbau spielen bei der Pathogenese der Erkrankung auch ein relativer Thrombopoetinmangel und eine insuffiziente Thrombozytopenese eine Rolle. Zur Pharmakotherapie werden Glucocorticoide, Immunglobuline und Immunsuppressiva eingesetzt. Bei chronischer, therapierefraktärer Immunthrombozytopenie kann durch Splenektomie eine Besserung erzielt werden. Eine noch relativ neue Therapieoption bieten die Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Romiplostim und Eltrombopag, die seit Februar 2009 bzw. März 2010 zur Behandlung erwachsener splenektomierter Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, beziehungsweise als Zweitlinientherapie bei Kontraindikationen gegen eine Splenektomie zugelassen sind.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die pharmakologischen Eigenschaften der beiden Substanzen und die derzeit vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie wichtige Informationen zur Anwendung.

Arzneimitteltherapie 2010;28:184–90.

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung, die entweder zufällig oder in schwereren Fällen aufgrund von Blutungen diagnostiziert wird. Definitionsgemäß muss eine isolierte Thrombozytopenie vorliegen. Andere Erkrankung oder Ursachen, die zu einer Thrombozytopenie führen, müssen ausgeschlossen werden. Von einer sekundären Form der Immunthrombozytopenie kann man sprechen, wenn die Immunthrombozytopenie durch Medikamente, Viren oder im Rahmen von anderen Erkrankungen, beispielsweise malignen Lymphomen, ausgelöst wird. Die Zuordnung zu den Autoimmunerkrankungen beruht auf der Tatsache, dass man bei 60 bis 80 % der betroffenen Patienten Autoantikörper gegen Epitope der Glykoproteinrezeptoren Ib und IIb/IIIa auf der Plättchenoberfläche nachweisen kann [25]. Diese antikörperbeladenen Thrombozyten werden von Makrophagen phagozytiert und überwiegend in der Milz, aber auch an anderen Orten durch das retikulohistiozytäre System (RHS) vorzeitig abgebaut. Dadurch ist die Lebensdauer der Thrombozyten deutlich vermindert. Bis vor wenigen Jahren war die klassische Lehrmeinung, dass bei der Immunthrombozytopenie der Thrombozytenabbau stark beschleunigt und die Neubildung der Thrombozyten im Knochenmark kompensatorisch erhöht ist. Aus neueren Untersuchungen geht jedoch hervor, dass bei der Immunthrombozytopenie auch die Thrombozytopenese eingeschränkt sein kann [22], indem die Antikörper gegen die Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche auch an die Glykoproteinrezeptoren

der Megakaryozyten im Knochenmark binden und so zur Reifungsstörung führen [6, 24].

Bedeutung eines relativen Thrombopoetinmangels

Die Megakaryozytopenese und in der Folge die Thrombozytopenese sind abhängig von der Stimulation durch Thrombopoetin (TPO), das die Megakaryozyten durch Bindung an den Rezeptor c-MPL stimuliert [8]. Thrombopoetin spielt also eine entscheidende Rolle in der Regulation der Plättchenproduktion [34]. Von Befunden bei der aplastischen Anämie oder bei Zustand nach intensiver Chemotherapie ist bekannt, dass die Thrombopoetin-Spiegel gegenüber gesunden Individuen auf ein Vielfaches erhöht sind. Im Vergleich dazu sind jedoch die Thrombopoetin-Spiegel bei Immunthrombozytopenie-Patienten mit einer vergleichbar niedrigen Thrombozytenzahl entweder normal oder nur wenig erhöht. Durch die Phagozytose der mit Antikörpern beladenen Thrombozyten in Milz und RHS geht auch das an die Thrombozyten gebundene Thrombopoetin verloren, so dass letztlich weniger zur Stimulation der Megakaryozyten zur Verfügung steht. Man spricht daher auch von einem relativen Thrombopoetinmangel [9, 27]. Überlegungen, dass

Prof. Dr. Erhard Hiller, Medizinische Fakultät LMU München, Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis, Winthirstraße 7, 80639 München, E-Mail: Erhard.Hiller@gmx.de

Substanzen zur Stimulierung der Megakaryozytose und somit auch der Thrombozytose die Immunthrombozytopenie günstig beeinflussen könnten, führten zur Entwicklung Thrombozytose-stimulierender Substanzen. Bei der ersten untersuchten Substanz handelte es sich um einen Megakaryozyten-Wachstums- und Entwicklungsfaktor (Megakaryocyte growth and development factor, MGDF), der sich vom Thrombopoetin ableitete. Es bestand eine weitgehende Sequenzhomologie mit endogenem Thrombopoetin (eTPO). In den frühen Studien musste man jedoch erkennen, dass MGDF eine Antikörperreaktion auslöste, die zur Kreuzreaktion mit nativem Thrombopoetin führte und schwere Thrombozytopenien zur Folge hatte [20]. Dies führte zum Abbruch aller weiterer Studien und zunächst zu einem Entwicklungsstillstand. Wenige Jahre später wurden dann Thrombopoetin-Rezeptoragonisten der Zweitgeneration entwickelt, wobei darauf geachtet wurde, dass keine Immunogenität bestand, um das Risiko von kreuzreagierenden neutralisierenden Antikörpern gegen Thrombopoetin zu vermeiden. Von mehreren entwickelten Substanzen haben *Romiplostim* und *Eltrombopag* die Phase-III-Prüfungen erfolgreich durchlaufen und wurden daher zur Behandlung der Immunthrombozytopenie zugelassen.

Romiplostim

Die Erkenntnis, dass viele Immunthrombozytopenie-Patienten zusätzlich zu einem vermehrten Thrombozytenabbau eine insuffiziente Thrombozytose auf dem Boden eines relativen Thrombopoetinmangels haben, führte zur Entwicklung des Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Romiplostim (Nplate®; früher AMG531). Dieser wurde im Jahr 2008 in den USA und im Februar 2009 in Europa zur Therapie der Immunthrombozytopenie zugelassen (s. u.).

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Romiplostim ist ein rekombinantes Fusionsprotein und wird als „Peptibody“ bezeichnet. Es besteht aus zwei disulfidgebundenen Immunglobulin-Fc-Fragmenten, die an den FcFn-Rezeptor auf der Oberfläche der Plättchen produzierenden Megakaryozyten binden und durch endotheliale Rezirkulation zur Verlängerung der Halbwertszeit von Romiplostim in der Zirkulation führen. Die vier Peptid enthaltenden Domänen binden an den Thrombopoetin-Rezeptor (c-MPL) und führen zu dessen Aktivierung [29, 35] (Abb. 1). Durch die Bindung an den Thrombopoetin-Rezeptor auf der Oberfläche der Plättchen produzierenden Megakaryozyten kommt es zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege, zum Beispiel über Januskinase 2 (JAK2)/Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5), und somit zur Stimulierung der Megakaryozytose. Der Anstieg der Blutplättchenzahl ist von der Romiplostim-Dosis abhängig [28, 35]. In zwei randomisierte, doppelblind und Placebo-kontrollierte durchgeführten Untersuchungen mit insgesamt 78 gesunden Freiwilligen führte die subkutane Einzelinjektion von 0,1 bis 2,0 µg Romiplostim/kg Körpergewicht dosisabhängig nach 4 bis 9 Tagen zum Anstieg der Plättchenzahl, wobei nach 12 bis 16 Tagen ein Peak erreicht wurde [17, 35]. Eine

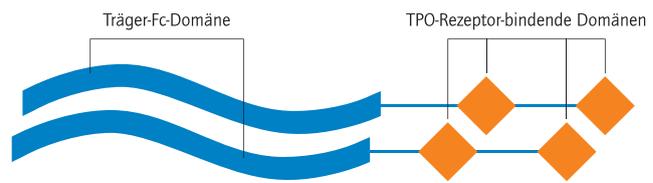


Abb. 1. Struktur von Romiplostim (schematisch)

Das Romiplostim-Molekül besteht aus einer Träger-Fc-Domäne eines Immunglobulins und vier Peptid enthaltenden Domänen, die an den Thrombopoetin-(TPO)-Rezeptor (c-MPL) binden.

Dosis von 1 µg/kg Körpergewicht bewirkte bei subkutaner und intravenöser Applikation einen identischen Anstieg [17, 35]. Bei erwachsenen Immunthrombozytopenie-Patienten führten multiple subkutane Injektionen ebenfalls zu einem dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahlen [14]. Da Romiplostim keine Sequenzhomologie mit endogenem Thrombopoetin (eTPO) aufweist, werden auch keine kreuzreagierenden Antikörper gebildet [1].

Pharmakokinetik

Die maximale Serumkonzentration wurde bei Immunthrombozytopenie-Patienten nach einer subkutanen Injektion von 3 bis 15 µg Romiplostim/kg Körpergewicht im Mittel nach 14 Stunden erreicht [13, 14]. Die Serumkonzentrationen variierten innerhalb der Patientenpopulation und korrelierten nicht mit der angewendeten Dosis.

Das Verteilungsvolumen von Romiplostim nach intravenöser Gabe sank bei gesunden Probanden nicht linear, was mit der zielvermittelten Bindung der Substanz an Megakaryozyten und Thrombozyten zusammenhängt, die bei höheren Dosen gesättigt sein dürften.

Bei Immunthrombozytopenie-Patienten kam es nach der Gabe von sechs Dosen von 3 µg/kg/Woche zu keiner Akkumulation der Serum-Romiplostimspiegel. Es ist bislang nicht untersucht, ob höhere Dosierungen zur Akkumulation führen.

Die Serumhalbwertszeit von Romiplostim betrug nach der subkutanen Injektion von 3 bis 15 µg/kg/Woche 1 bis 34 Tage (median 3,5 Tage). Die Ausscheidung von Serum-Romiplostim hängt zum Teil von der Anzahl der Thrombopoetin-Rezeptoren auf den Thrombozyten ab. Bei einer bestimmten verabreichten Dosis haben daher Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen niedrige und Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen hohe Serumkonzentrationen [13, 14]. Zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurden keine Studien durchgeführt.

Klinische Studien

In einer wichtigen Phase-III-Studie wurden 63 splenektomierte und 62 nicht splenektomierte Immunthrombozytopenie-Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder Romiplostim oder Placebo über die Dauer von 24 Wochen zu erhalten. Die Plättchenzahl sollte auf einen Bereich zwischen 50 000 und 200 000/µl eingestellt werden [18, 26]. Eine dauerhafte oder vorübergehende Response erreichten 79% der splenektomierten Patienten ($p < 0,0001$ vs. Placebo) und 88% der nicht splenektomierten Patienten ($p < 0,0001$ vs. Placebo). Das entsprach einer Responderate von 83% bei allen mit Romiplostim behandelten Patienten.

Von einer dauerhaften („durable“) Response sprach man, wenn die Thrombozytenzahlen in ≥ 6 der letzten 8 Wochen über 50 000/ μl lagen. Bei den mit Romiplostim behandelten Patienten (splenektomierte plus nicht splenektomierte Patienten) erreichten 49% eine dauerhafte Response, in der Placebo-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Response bei 2%.

Bei den meisten der mit Romiplostim behandelten Patienten konnte eine zusätzliche Immunthrombozytopenie-Therapie (Glucocorticoide, Azathioprin, Danazol) innerhalb der ersten 12 Wochen ganz abgesetzt oder reduziert werden.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe nahmen auch mittlere und schwerere Blutungskomplikationen ab, aber die Unterschiede waren nicht signifikant.

Patienten, die an dieser oder an früheren Romiplostim-Studien teilgenommen hatten, konnten in einer offenen „Extension-Studie“ bis zur Zulassung des Medikaments weiterbehandelt werden. Hier durchliefen 142 Patienten eine Behandlungsdauer von bis zu 156 Wochen, im Median 69 Wochen, ohne dass die Wirksamkeit abnahm oder die Nebenwirkungsrate mit der Behandlungszeit zunahm [3, 4].

Indikation und Zulassungsstatus

Romiplostim ist zur Behandlung von erwachsenen splenektomierten Patienten mit Immunthrombozytopenie zugelassen, die auf andere Behandlungsformen (z. B. Glucocorticoide, Immunglobuline) refraktär sind. Die Anwendung von Romiplostim kann auch zur Behandlung von nicht splenektomierten Erwachsenen als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn Kontraindikationen zur Splenektomie bestehen (Tab. 1). Es wird empfohlen, die Therapie unter Aufsicht eines in der Hämatologie erfahrenen Arztes durchzuführen. Wegen fehlender klinischer Daten wird die Anwendung von Romiplostim in der Schwangerschaft und bei Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen [13]. Eine klinische Studie mit Kindern und Jugendlichen wird derzeit europaweit durchgeführt.

Dosierung und Art der Anwendung

Romiplostim wird einmal pro Woche subkutan injiziert. Die Dosis wird der Thrombozytenzahl angepasst. Initial sollte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht verabreicht werden. In wöchentlichen Schritten sollte die Dosis dann um 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ erhöht werden, um eine Plättchenzahl von $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ zu erreichen, eine Zahl, bei der nicht mit weiteren Blutungs-episoden zu rechnen ist (Tab. 1). Die Höchstdosis darf 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nicht überschreiten, außerdem sollte bei Erreichen eines Thrombozytenwerts $\geq 400\,000/\mu\text{l}$ die Therapie vorübergehend ausgesetzt und nachfolgend die Dosis reduziert werden. Wenn nach vier Wochen mit maximaler Dosis kein relevanter Thrombozytenanstieg zu verzeichnen ist, sollte die Therapie abgebrochen werden. Nach den bisherigen Erfahrungen der Behandler aus den Zulassungsstudien können die Thrombozytenwerte zu Beginn der Therapie stark schwanken. Viele Patienten erreichen jedoch nach einigen Wochen eine relativ stabile Einstellung.

Bis die Thrombozytenzahl über mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung bei $> 50\,000/\mu\text{l}$ liegt, sollten wöchentliche Kontrollen erfolgen, erst bei Erreichen von konstanten Werten können die Kontrollintervalle verlängert werden.

Eltrombopag

Eltrombopag (Revolade®; früher SB49715) wurde im März 2010 in Europa zugelassen (s. u.).

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Der oral einzunehmende Thrombopoetin-Rezeptoragonist Eltrombopag, ein Nichtpeptid (Abb. 2), bindet selektiv an die Transmembran-Domäne des menschlichen Thrombopoetin-Rezeptors auf der Oberfläche von Thrombozyten, Megakaryozyten und Megakaryozyten-Vorläuferzellen [11]. Hier interagiert er über die Januskinase/Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-(JAK/STAT)-Signalkaskade in ähnlicher Weise wie das endogene Thrombopoetin, wodurch die Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten aus den Vorläuferzellen im Knochenmark induziert wird [12]. Eltrombopag zeigte In-vitro-Spezifität gegenüber Rezeptoren von Zelllinien vom Menschen und vom Schimpansen, nicht jedoch gegen Zelllinien, die keinen Thrombopoetin-Rezeptor aufwiesen. In-vitro- und Ex-vivo-Untersuchungen an Plättchenproben von Gesunden und Immunthrombozytopenie-Patienten ergaben keinen Effekt im Sinne einer Plättchen-Aktivierung oder -Aggregationsinduktion [10, 16], die Plättchenfunktion unterschied sich nicht von der bei mit Placebo behandelten Patienten. Bei einer Einnahme von 5 bis 75 mg Eltrombopag/Tag über 10 Tage kam es frühestens ab Tag 8 zu einer dosisabhängigen Zunahme der Thrombozytenzahl; die höchsten Werte wurden an Tag 16 erreicht. An Tag 22, das heißt 12 Tage nach der letzten Einnahme, hatten die Thrombozytenzahlen wieder ihre Ausgangswerte erreicht, ohne dass es zu einer Rebound-Thrombozytopenie kam [15].

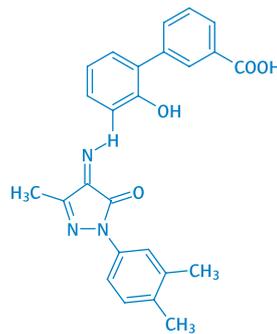


Abb. 2. Eltrombopag

Pharmakokinetik

Maximale Konzentrationen von Eltrombopag traten 2 bis 6 Stunden nach oraler Gabe auf. Die AUC (Area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und die maximale Plasmakonzentration waren dosisabhängig über einen Dosierungsbereich von 5 bis 75 mg. Die Substanz ist stark an Plasmaproteine gebunden ($> 99\%$), vorwiegend an Albumin [12, 15]. Die Pharmakokinetik ändert sich mit der gleichzeitigen Einnahme von polyvalenten Kationen. So führte die gleichzeitige Einnahme von 75 mg Eltrombopag und einem Antazidum zu einer Reduktion der AUC und der maximalen Plasmakonzentration um 70%. Auch die Ein-

nahme eines stark fett- und calciumhaltigen Frühstücks führte zu einer signifikanten Abnahme der maximalen Plasmakonzentration von Eltrombopag nach einer Stunde [12, 15].

Resorbiertes Eltrombopag wird umfassend verstoffwechselt. Aus In-vitro-Untersuchungen weiß man, dass die Metabolisierung in der Leber erfolgt. Eltrombopag wird hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden (59%), weitere 31% der gegebenen Dosis wurden im Urin in Form von Metaboliten gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma betrug bei Immuntrombozytopenie-Patienten 26 bis 35 Stunden [15]. In einem Kollektiv aus 111 gesunden Freiwilligen und 88 Immuntrombozytopenie-Patienten wurde eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 21 bis 32 Stunden gemessen [12].

Nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Eltrombopag war die AUC bei Probanden mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz deutlich gegenüber Gesunden verringert. Aufgrund der starken Proteinbindung von Eltrombopag ist bei Proteinurie von einer erhöhten Ausscheidung und somit von einer verringerten AUC auszugehen. Es bestand aber eine erhebliche Überlappung in der Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Probanden [12].

Klinische Studien

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Eltrombopag wurden im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms bei annähernd 500 Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie geprüft. Zum Zeitpunkt der Zulassung erhielten 277 Patienten Eltrombopag mindestens sechs Monate und 202 Patienten mindestens ein Jahr lang.

In einer sechs Wochen dauernden Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie mit 30, 50 und 75 mg Eltrombopag führten 50 mg Eltrombopag bei 70% und 75 mg bei über 80% der Patienten zu einem Plättchenanstieg über 100 000/ μ l an Tag 43 [2]. In der nachfolgenden RAISE-Studie (Randomised placebo-controlled ITP study with eltrombopag; Phase III) wurden daher als Initialdosis 50 mg Eltrombopag pro Tag gegeben, mit der Möglichkeit, die Dosierung nach drei Wochen auf maximal 75 mg zu erhöhen. An der 2008 abgeschlossenen, 6 Monate dauernden, kontrolliert, doppelblind und randomisiert (2:1) durchgeführten RAISE-Studie hatten insgesamt 197 Patienten teilgenommen. Die Ergebnisse wurden bisher nur in Abstractform publiziert [7, 33]: Es konnte gezeigt werden, dass etwa 80% der Patienten eine Thrombozytenzahl zwischen 50 000 und 400 000/ μ l erreichten, sich klinisch bedeutsame Blutungen (Grad 2–4) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringerten und signifikant mehr Patienten ihre zusätzliche Immuntrombozytopenie-Therapie (Glucocorticoide, Azathioprin, Danazol, Immunglobuline) absetzen oder reduzieren konnten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Patienten. Innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von Eltrombopag fielen die Thrombozytenwerte wieder auf die Ausgangswerte.

Mit der REPEAT(Repeated exposure to eltrombopag in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura)-Studie [5] konnte gezeigt werden, dass es auch nach dreimaligem Absetzen bei erneuter Behandlung wieder zum Thrombozytenanstieg kam.

Alle in Studien vorbehandelten Patienten konnten in der zur Gewinnung von Langzeitdaten konzipierten EXTEND-Studie (Eltrombopag extended dosing study) [30] bis zur Zulassung des Medikaments weiterbehandelt werden. Eine Abnahme der Wirksamkeit und eine Zunahme von Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie waren nicht erkennbar.

Indikation und Zulassungsstatus

Eltrombopag ist – wie Romiplostim – für die Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit Immuntrombozytopenie indiziert, die gegenüber anderen Therapien (z. B. mit Glucocorticoiden, Immunglobulinen) refraktär sind. Die Anwendung kann auch als Zweitlinientherapie für erwachsene, nicht splenektomierte Patienten in Betracht gezogen werden, für die eine Operation kontraindiziert ist (Tab. 1). Daten zur Exposition bei Schwangeren liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Eltrombopag weder während der Schwangerschaft noch im gebärfähigen Alter ohne Schwangerschaftsverhütung empfohlen [12].

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis für Eltrombopag beträgt einmal 50 mg/Tag p. o. Im Verlauf der Behandlung sollte die Dosis so angepasst werden, dass eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 000/\mu$ l erreicht wird. Vor jeder Dosisanpassung sollte mindestens 2 Wochen abgewartet werden, um die Entwicklung der Thrombozytenzahl beobachten zu können. Je nach Ansprechen kann die Dosis bis auf 75 mg/Tag angehoben oder auf 25 mg/Tag reduziert werden (Tab. 1). Der Hersteller empfiehlt, die Tabletten entweder mindestens vier Stunden vor oder nach der Einnahme von allen Mitteln wie Antazida, Milchprodukten (oder anderen Calcium enthaltenden Nahrungsmitteln) oder Mineralergänzungsmitteln, die polyvalente Kationen enthalten (z. B. Eisen, Calcium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink), einzunehmen [12]. Grund für diese Empfehlungen sind Wechselwirkungen. Polyvalente Kationen bilden Chelate mit Eltrombopag und reduzieren dadurch die Resorption des Medikaments signifikant. Es bestehen keine Bedenken,

Tab. 1. Wichtigste klinische Daten der Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Romiplostim und Eltrombopag [12, 13]

	Romiplostim (Nplate®)	Eltrombopag (Revolade®)
Indikation	ITP bei Erwachsenen nach Splenektomie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, oder als Zweitlinientherapie bei Kontraindikation für Splenektomie	
Wirkung	TPO-Rezeptoragonist „peptibody“	TPO-Rezeptoragonist „small molecule“
Dosierung und Applikation	1–10 μ g/kg s. c. 1-mal wöchentlich, angepasst an die Plättchenzahl	Initial 1-mal täglich 50 mg p. o., dann 25–75 mg, angepasst an die Plättchenzahl
Wirkungseintritt	Nach 7–10 Tagen	
Maximale Wirkung	Nach 3 Wochen	
Wirkdauer	Bis 2 Wochen	
Häufigste Nebenwirkungen	Nausea, Diarrhö, Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie	

ITP: Immuntrombozytopenie; TPO: Thrombopoetin

wenn Eltrombopag zusammen mit Nahrungsmitteln mit geringem (<50 mg) oder vorzugsweise ohne Calciumgehalt wie Obst, magerem Rindfleisch oder Magerschinken und nicht angereicherter Soja-Milch eingenommen wird. Die Einnahme zur Nacht, vor dem Zubettgehen, erscheint für viele Patienten am besten.

Unerwünschte Wirkungen von Romiplostim und Eltrombopag

Da das Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen der beiden Thrombopoetin-Rezeptoragonisten sehr ähnlich ist, werden die Nebenwirkungen beider Substanzen nachfolgend gemeinsam besprochen:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der beiden Thrombopoetin-Rezeptoragonisten gehören Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen (Tab. 1) [21], Nebenwirkungen, die auch bei der Behandlung mit anderen Zytokinen häufig gesehen werden [14, 15]. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen treten in den ersten Wochen vermehrt auf, lassen jedoch mit der Zeit nach.

Wichtige häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sind:

- Ein *überschießender Abfall der Thrombozytenzahl* unter die Ausgangswerte: Dies wurde beim abrupten Absetzen von Romiplostim beschrieben.
- *Leberwerterhöhungen* unter Einnahme von Eltrombopag: In klinischen Studien wurden Anstiege von Transaminasen und Bilirubin im Serum festgestellt. Diese Befunde waren meist schwach ausgeprägt (Grad 1–2), reversibel und nicht von klinischen Symptomen begleitet. ALT, AST und Bilirubin im Serum sollten vor Beginn der Behandlung mit Eltrombopag, alle zwei Wochen während der Doseinstellungsphase und nachfolgend einmal monatlich kontrolliert werden. Überschreiten die ALT-Werte den oberen Grenzwert um mehr als das 3-Fache, sollte die Therapie abgebrochen werden [12, 15].
- *Thrombosen*: Sowohl unter der Behandlung mit Romiplostim als auch mit Eltrombopag wurden Thrombosen beobachtet [4, 7]. Retrospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass Immuntrombozytopenie-Patienten auch ohne die Einnahme von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten ein erhöhtes Thrombose-Risiko tragen, insbesondere nach Splenektomie [31, 32]. Durch Vermeidung von Thrombozytenwerten $> 200\,000/\mu\text{l}$ lässt sich wahrscheinlich das Thromboserisiko verringern.
- Unter Eltrombopag wurden unter hohen Dosierungen im Mäusemodell Linsentrübungen gesehen [12]. In den klinischen Studien (RAISE, EXTEND) waren daher regelmäßige augenärztliche Untersuchungen vorgeschrieben. Katarakte kamen vor, allerdings nicht signifikant häufiger als unter Placebo. Wahrscheinlich sind sie auf eine vorangegangene lang andauernde Therapie mit Glucocorticoiden zurückzuführen.

Unter beiden Arzneistoffen liegen Einzelbefunde einer leichtgradigen *Retikulinfaser-Vermehrung im Knochenmark* vor [3, 4, 19]. Aufgrund der bisher nur sehr begrenzten Daten ist es nicht möglich, abzuschätzen, ob die Dauertherapie mit Thrombozyten-Wachstumsfaktoren eine Knochenmarkfibrose auslösen kann. Bislang gibt es keine Daten, nach denen eine Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptorago-

nisten zu einem myeloproliferativen Syndrom geführt hat. Bei einem Patienten wurden neutralisierende *Anti-Romiplostim-Antikörper* festgestellt, die nach dem Absetzen von Romiplostim wieder verschwanden [13]. Für Eltrombopag ist dergleichen bisher nicht beschrieben.

Folgende Untersuchungen sollten aufgrund der oben genannten Nebenwirkungsrisiken vor beziehungsweise während der Behandlung mit Thrombopoetin-Rezeptoragonisten durchgeführt werden:

- Vor Gabe von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Untersuchung des Blutausstrichs durch einen in der Diagnostik von hereditären Thrombozytopenien erfahrenen Arzt
- Während der Therapie regelmäßige Kontrolle des Blutausstrichs auf Veränderungen, die auf eine beginnende Knochenmarkfibrose hinweisen könnten (Normoblasten, „Tränen Tropfen“-Erythrozyten)
- Knochenmarkpunktion mit zusätzlicher Retikulinfärbung vor Beginn einer Therapie mit Thrombopoetin-Analoga und erneute Punktion nach einem Jahr (Empfehlung eines deutschen Expertengremiums aufgrund der bisher noch begrenzten Datenlage) [23]
- Eine Thrombophilie-Diagnostik vor Gabe von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten ist nur bei positiver Eigen- oder Familienanamnese bezüglich Thrombosen und Embolien sinnvoll; Patienten mit Thrombophilie oder Thrombosen in der Anamnese waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen, und das deutsche Expertengremium [23] empfiehlt, in diesem Fall ebenfalls auf die Gabe von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten zu verzichten
- Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte (ALT, AST, Bilirubin) bei Behandlung mit Eltrombopag (s. o.)

Gemeinsamkeiten von Romiplostim und Eltrombopag

Zur Wirksamkeit im Sinne eines Thrombozytenanstiegs kommt es frühestens nach ein bis zwei Wochen, eine Thrombozytenzahl $> 50\,000/\mu\text{l}$ wird nach etwa drei Wochen erreicht. Als Akuttherapie bei Blutung oder vor einer Notfalltherapie sind die Thrombopoetin-Rezeptoragonisten daher nicht geeignet.

Es ist bisher nicht geklärt, warum es bei etwa 20% der Patienten nicht zu einem Thrombozytenanstieg kommt. Es kann sicherlich bei einigen Patienten hinterfragt werden, ob tatsächlich eine klassische Immuntrombozytopenie vorliegt. Da die Thrombozytenzahlen nach dem Absetzen der beiden Thrombopoetin-Rezeptoragonisten praktisch regelhaft innerhalb von zwei Wochen auf den niedrigen Ausgangswert zurückfallen, wird eine solche Therapie in den meisten Fällen zu einer Dauertherapie. Mit einem Abfall auf Werte unterhalb des Ausgangswerts ist nicht zu rechnen. Beim Wiederansetzen der Substanzen kommt es regelhaft zu einem Wiederanstieg der Thrombozytenzahlen. Auslassversuche sind daher grundsätzlich möglich.

Besonders in der Anfangsphase ist mit stark wechselnden Plättchenzahlen zu rechnen, so dass über mehrere Wochen zunächst ein wöchentliches Monitoring zur Anpassung der Dosis und somit der Thrombozytenzahlen notwendig ist. Mit der Zeit lassen sich stabile Thrombozytenwerte erzielen.

Was mögliche Langzeitnebenwirkungen anbetrifft, so werden bei beiden Substanzen intensiv Langzeitdaten gesammelt, um das Risiko einer möglichen Knochenmarkerkrankung rechtzeitig zu erkennen. Im Fokus dieser Erhebungen stehen Befunde einer vermehrten Retikulinfaservermehrung. Diese Veränderungen scheinen bei Immuntrombozytopenie-Patienten jedoch auch ohne Behandlung mit einem Thrombopoetin-Rezeptoragonisten vermehrt zu bestehen und bildeten sich bei den bislang beobachteten Patienten auch wieder zurück.

Zwar ist eine Behandlung mit den beiden Thrombopoetin-Agonisten sehr kostenintensiv, sie eröffnet aber die Möglichkeit, therapierefraktäre und hochgefährdete Immuntrombozytopenie-Patienten mit neuen, innovativen Medikamenten erfolgreich zu therapieren, was sowohl für die Patienten als auch für die Behandler einem großen medizinischen Fortschritt gleichkommt.

Bei den im Rahmen des Entwicklungsprogramms der Thrombopoetin-Rezeptoragonisten durchgeführten klinischen Studien handelte es sich weltweit um die ersten und einzigen Phase-III-Studien zur medikamentösen Therapie der Immuntrombozytopenie. Studien zur Langzeitsicherheit, bei Kindern mit Immuntrombozytopenie, bei myelodysplastischem Syndrom und nach Lenalidomid sind in Planung oder im Gange.

Zusammenfassung

Die neuen Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TRA) Romiplostim und Eltrombopag führen bei etwa 80% der zuvor therapierefraktären Immuntrombozytopenie-Patienten zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl auf über 50 000/ μ l, unabhängig davon, ob ein Zustand mit oder ohne Splenektomie vorliegt. Schwerwiegende Blutungen treten bei erfolgreicher Behandlung praktisch nicht mehr auf. Die meisten Patienten können unter einer Therapie mit Romiplostim oder Eltrombopag ihre bisherigen immunsuppressiven Medikamente, meist Glucocorticoide, reduzieren oder ganz absetzen, was einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität und eine Vermeidung langfristiger Nebenwirkungen bedeutet. Der Einsatz eines Thrombopoetin-Rezeptoragonisten bedeutet in der Regel eine Dauertherapie, da es nach Absetzen innerhalb von zwei Wochen zum Wieder-

abfall der Thrombozytenzahl auf den niedrigen Ausgangswert kommt. Das Wiederansetzen der Thrombopoetin-Rezeptoragonisten führt regelhaft zum Wiederanstieg der Thrombozyten. Die häufigsten Nebenwirkungen – Kopfschmerzen, Nausea und gastrointestinale Unverträglichkeit – entsprechen denen von Zytokinen. Potenzielle Langzeitnebenwirkungen könnten das Knochenmark betreffen, entsprechende Langzeitstudien sind im Gange. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die Thrombopoetin-Rezeptoragonisten für behandlungsbedürftige, therapierefraktäre Immuntrombozytopenie-Patienten nach Splenektomie beziehungsweise als Zweitlinientherapie bei Kontraindikationen gegen eine Splenektomie zugelassen.

Die Meinung eines deutschen Expertengremiums zum Einsatz von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten ist in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Thrombopoetin-agonists for the therapy of immune thrombocytopenic purpura

The novel thrombopoietin agonists (TPA) romiplostim and eltrombopag lead to an increase of platelets to >50 000/ μ l in refractory ITP patients regardless of whether patients still have a spleen or are splenectomized. Following successful therapy serious bleeding is practically no longer seen. Most of the patients can reduce or discontinue their long-term immunosuppressive medications, mostly corticosteroids, thereby benefiting from an improvement in the quality of life and a reduction of long term side effects. The use of a TRA, as a rule, requires a continuous therapy because two weeks after discontinuation the platelets will drop to the initial low value at the beginning of therapy. The resumption of TRA, however, will invariably lead to a renewed increase of platelets. The most frequent side effects are compatible with those seen with the use of cytokines which include headaches, nausea, and gastrointestinal disturbances. Potential long term side effects might affect the bone marrow. Therefore long-time studies are under way. At the present time TRA are approved for patients requiring therapy following splenectomy and as second-line-therapy for patients with a contraindication for splenectomy.

Key words: ITP, thrombocytopenia, thrombopoietin, thrombopoietin agonists, romiplostim, eltrombopag

Literatur

1. Broudy VC, Lin NL. AMG 531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to MPL. *Cytokine* 2004;25:52–60.
2. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237–47.
3. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label extension study. *Blood* 2009;114:285 (Abstr #681).
4. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161–71.
5. Bussel J, Psaila B, Saleh M, et al. Efficacy and safety in repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic purpura. *Blood* 2008;112:1176 (Abstr #3431).
6. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal antibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003;102:887–95.
7. Cheng G, Saleh M, Bussel J, et al. Oral eltrombopag for the long-term treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE). *Blood* 2008;112:153 (Abstr #400).
8. De Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-MPL ligand. *Nature* 1994;369:533–58.
9. Emmons RBV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068–71.
10. Erhardt J, Erickson-Miller CL, Papley P. SB 497115-Gr, a low molecular weight TPOR agonist, does not induce platelet activation or enhance agonist-induced platelet aggregation in vitro. *Blood* 2004;104:59b (Abstr 3888).

Tab. 2. Meinung eines deutschen Expertengremiums zum Einsatz der Thrombopoetin-Rezeptoragonisten [23]

- Die Entscheidung zur Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptoragonisten sollte sich primär an der Blutungsneigung, nicht an der Thrombozytenzahl orientieren.
- Bei allen splenektomierten und weiterhin thrombozytopenen Patienten mit WHO-Grad-III- oder -IV-Blutungen besteht eine Indikation für eine Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptoragonisten.
- Die Indikation zur Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptoragonisten bei splenektomierten, thrombozytopenen Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO-Blutungsgrade 0, I und II) ist nicht gesichert. Hier sollen Nutzen und Risiken mit dem Patienten besprochen und eine individuelle Entscheidung gefunden werden.
- Bei Thrombozytenzahlen > 50 000/ μ l besteht keine Indikation zur Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptoragonisten.

11. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, non-peptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells* 2009;27:424–30.
12. Fachinformation Eltrombopag (Revolade®), Stand März 2010.
13. Fachinformation Romiplostim (Nplate®), Stand Januar 2010.
14. Frampton JA, Lyseng-Williamson KA. Romiplostim. *Drugs* 2009;69:307–17.
15. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag. *Drugs* 2009;69:567–76.
16. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase I clinical study of eltrombopag, an oral non-peptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007;109:4739–41.
17. Kumagai Y, Fujita T, Ozaki M, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptidbody, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1489–97.
18. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:395–403.
19. Kuter DJ, Mufti G, Brain B, et al. Evaluation of bone marrow reticulatin formation in romiplostim-treated adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:1171 (Abstr #3416).
20. Li J, Yang C, Yuping X, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98:3241–8.
21. Liebmann HA, Henry D, Lefrere J. Long-term safety profile of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:1171 (Abstr 3415).
22. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999;106:430–4.
23. Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenien. *Onkologie* 2010;33(Suppl 3):2–20.
24. McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364–9.
25. Meyer O, Agaylan A, Kiesewetter H, et al. A novel antigen-specific capture assay for the detection of platelet antibodies and HPA-1a phenotyping. *Vox Sang* 2006;91:324–30.
26. Newland A. Romiplostim: a breakthrough treatment for the management of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2009;82(Suppl 71):20–5.
27. Nichol JL. Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. *Stem Cells* 1998;16(Suppl 2):165–75.
28. Nichol JL. AMG 531: an investigational thrombopoiesis-stimulating peptidbody. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(Suppl 5):723–5.
29. Rice L. Drug evaluation: AMG-531 for the treatment of thrombocytopenias. *Curr Investig Drugs* 2006;7:834–41.
30. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Long-term treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with oral eltrombopag: Results from the EXTEND Study. *Blood* 2009;114:285 (Abstr 682).
31. Sarpatwari A, Benett D, Logie W, et al. Thromboembolic events among adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in the united kingdom general practice research data base. *Blood* 2008;112:1167 (Abstr #3401).
32. Schoonen WM, Thomsen RW, Körmendiné-Farkas D, et al. Splenectomy for immunthrombocytopenic purpura (ITP), or trauma and risk of infections, venous thromboembolic events and death. *Haematologica* 2008;93(Suppl 1):122 (Abstr #0300).
33. Stasi R, Cheng G, Mansoor N, et al. Durable and overall platelet response in patients with chronic idiopathic purpura (ITP) during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the RAISE study. *Haematologica* 2009;93(Suppl 1): #231.
34. Vainchenker W, Methia N, Debili N, et al. C-mpl, the thrombopoietin receptor. *Thromb Haemost* 1995;74:526–8.
35. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:628–38.

Bücherforum

Management im Gesundheitswesen

Von Reinhard Busse, Jonas Alexander Schreyögg, Oliver Tiemann (Hrsg.). 2. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg 2010. XIV, 419 Seiten, 99 Abbildungen. Hardcover gebunden. 59,95 Euro.

Die Zeiten, als der Verwaltungsdirektor eines Krankenhauses für das Betriebswirtschaftliche und der Chefarzt ausschließlich für das Medizinische verantwortlich waren, sind lange vorbei.

Heute trägt jeder Chefarzt auch eine ökonomische Verantwortung, sprich er ist auch Manager, ob er will oder nicht. Und der eine oder andere leitende Arzt ist daran gescheitert, obwohl er über eine hohe fachliche Kompetenz verfügte. Die zunehmende Ökonomisierung des Gesundheitswesens – man mag dies beklagen – macht es zwingend erforderlich, dass wir Ärzte uns auch mit der Sicht- und Denkweise des Gesundheitsmanagements intensiv beschäftigen.

Das vorliegende Buch bietet eine gut strukturierte und sehr umfassende Einführung in diese Thematik. Dargestellt sind alle wichtigen Aspekte eines modernen Gesundheitsmanagements, nämlich Leistungs-, Kunden-, Finanz-, Personal- und Informationsmanagement.

Ausgehend von den gesetzlichen Rahmenbedingungen werden die speziellen Anforderungen, aber auch ihre praktische Umsetzung im Alltag anschaulich dargestellt und an konkreten Fallbeispielen verdeutlicht. Vorteilhaft ist, dass einer der Autoren Medizin studiert hat und auch praktische klinische Erfahrungen sammeln konnte.

Sicherlich ist die Begrifflichkeit – aber auch die Denkweise – für einen Arzt, der sich bisher nur mit der individuellen Patientensituation beschäftigt hat, zuweilen etwas fremd. Aber die Lektüre des Buchs empfiehlt sich nicht nur für Ärzte oder Betriebswirte, die eine Managementtätigkeit



im Gesundheitswesen anstreben oder bereits ausüben, sondern für jeden Arzt, der etwas Einblick in die Zusammenhänge unseres immer komplexer werdenden Gesundheitssystems gewinnen will; nicht zuletzt auch, um in Leitungsrunden als kompetenter Gesprächspartner akzeptiert zu werden.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen

Karin M. Potthoff, Heidelberg, Jessica C. Hassel, Mannheim, Andreas Wollenberg, München, und Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim

Hautreaktionen stellen die häufigste Nebenwirkung von EGFR(epidermal growth factor receptor)-Inhibitor-Therapien dar. Es handelt sich um einen Wirkstoffklassen-Effekt, da die Nebenwirkungen ausschließlich nach therapeutischer Blockade des HER1-/ErbB1-Rezeptors auftreten.

Eine erfolgreiche Behandlung und Prophylaxe der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen ist möglich. Allerdings existieren bisher keine evidenzbasierten Leitlinien für das Management der Hautreaktionen. Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf Expertenmeinungen und klinischer Erfahrung, nicht auf kontrollierten, randomisierten klinischen Prüfungen. Eine prophylaktische medikamentöse Hautbehandlung erscheint nach ersten Daten der STEPP-Studie vielversprechend; die Rolle der prophylaktischen Behandlung wird jedoch weiter untersucht und stellt noch keine allgemeingültige Empfehlung dar. Für die Praxis ist zu folgern, dass eine frühzeitige Intervention bei Anti-EGFR-induzierten Hautreaktionen unbedingt indiziert ist. Es sollte in jedem Fall eine Prävention in Form einer Basispflege und eines konsequenten Sonnenschutzes durchgeführt werden. Die weitere symptomatische Therapie sollte phasen- und schweregradspezifisch erfolgen. Nach Beendigung der Anti-EGFR-Therapie bilden sich die kutanen Nebenwirkungen in der Regel vollständig zurück.

Das kompetente Management kutaner Nebenwirkungen von EGFR-Inhibitoren ist für Onkologen und Dermatologen gleichermaßen wichtig. Durch adäquate Therapiestrategien und Pflegeempfehlungen, die vom Patienten selbst umgesetzt werden können, lassen sich kutane Nebenwirkungen und die damit verbundene psychosoziale Belastung deutlich mindern. Zur optimalen Behandlung der Anti-EGFR-induzierten Hautreaktionen ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen und Dermatologen unbedingt erwünscht.

Arzneimitteltherapie 2010;28:191–8.

Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) kommt eine zunehmende Bedeutung bei der Therapie lokal fortgeschrittener oder metastasierter Karzinome zu. Hautreaktionen treten als häufigste Nebenwirkung einer EGFR-Inhibitor-Therapie auf und sind oft limitierend für die Durchführung der Antitumorthherapie. Die Frage, ob Hautreaktionen tatsächlich einen klinischen Prädiktor für das Therapieansprechen darstellen, ist bisher nicht abschließend geklärt. In der Mehrzahl der Studien konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Hautreaktionen und dem Therapieansprechen beobachtet werden. Es darf nicht unterschätzt werden, dass der physische, aber insbesondere auch der psychosoziale Einfluss der Hauttoxizitäten für die Patienten oft mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Viele Patienten fühlen sich durch die Hautreaktionen stigmatisiert, meiden ihr privates Umfeld, ziehen sich zurück. Oft leidet bei Auftreten von unerwünschten Hautreaktionen auch die Compliance des Patienten erheblich. Hautreaktionen können darüber hinaus zu Dosismodifikationen, The-

rapieunterbrechungen und unter Umständen sogar zum Abbruch einer wirksamen Antitumorthherapie führen.

Die gute Nachricht ist: Es gibt wirkungsvolle Optionen zur Prophylaxe und Behandlung der Hautreaktionen. In der Regel lassen sich Dosismodifikationen, Unterbrechungen oder gar Abbrüche einer wirksamen EGFR-Inhibitor-Therapie dadurch vermeiden. Der vorliegende Artikel soll Ärztinnen und Ärzten konkrete Empfehlungen zum Umgang mit den unerwünschten Hautreaktionen der EGFR-Inhibitoren geben und die Situationen aufzeigen, in denen grundsätzlich ein Dermatologe hinzugezogen werden sollte. Ziel muss es sein, durch symptomorientierte Maßnahmen und

Dr. med. Karin Potthoff, Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Radioonkologie und Strahlentherapie, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg,

E-Mail: karin.potthoff@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Jessica Hassel, Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim

Prof. Dr. Andreas Wollenberg, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Innenstadt, Frauenlobstraße 9–11, 80337 München

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Hämatologie und Internistische Onkologie, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim

eine spezifische Therapie die Lebensqualität der Patienten zu steigern, die Inzidenz und den Schweregrad der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen zu reduzieren und dadurch die Akzeptanz der Antitumorthérapien und die Prognose der Patienten zu verbessern. Für einen optimalen Behandlungserfolg ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen und Dermatologen entscheidend.

EGFR-(Her1-/ErbB1-)Inhibitoren

Zu den selektiven und hochspezifischen EGFR-(HER1-/ErbB1-)Inhibitoren zählen die monoklonalen Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) und Panitumumab (Vectibix[®]) sowie die EGFR-„small molecule“-Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib (Tarceva[®]) und Gefitinib (Iressa[®]):

- **Cetuximab** ist ein rekombinanter, chimärer, monoklonaler IgG₁-Antikörper, der selektiv und spezifisch an den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor bindet und sowohl für die Monotherapie (nach Versagen einer Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan oder bei Unverträglichkeit von Irinotecan) als auch für die Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit Wildtyp-K-ras-Gen und in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zugelassen ist (Tab. 1) [1].
- **Panitumumab** ist ein humaner, monoklonaler IgG₂-Antikörper, der ebenfalls selektiv und spezifisch an den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor bindet. Seit Ende 2007 ist Panitumumab in der europäischen Union zur Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem, EGFR exprimierendem kolorektalem Karzinom mit nichtmutiertem (Wildtyp-)K-ras-Gen zugelassen, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltige Chemothera-

pieregime versagt haben (Tab. 1) [2]. Vielversprechende Phase-III-Daten liegen inzwischen auch zu Panitumumab in Kombination mit Chemotherapien zur Erst- und Zweitlinien-therapie des kolorektalen Karzinoms vor [3, 4].

- **Erlotinib** und **Gefitinib** sind selektive Inhibitoren der intrazellulären EGFR-Tyrosinkinase. Erlotinib ist in Deutschland seit 2005 zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Darüber hinaus ist es seit Anfang 2007 in Kombination mit Gemcitabin zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen (Tab. 1) [5]. Gefitinib ist seit 2009 in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase zugelassen (Tab. 1) [6].

Hautreaktionen sind ein Wirkstoffklassen-Effekt

Bei den Hautreaktionen handelt es sich um einen Wirkstoffklassen-Effekt der EGFR-(HER1-/ErbB1-)Inhibitoren [1, 2, 7–9, 10], denn während sich in Abhängigkeit von der Dosierung unter allen EGFR-(HER1-/ErbB1-)Inhibitoren ähnliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen, konnten unter einer Therapie mit dem selektiven und hochspezifischen ErbB2-Inhibitor Trastuzumab (Herceptin[®]) bislang keine Hautreaktionen beobachtet werden.

Inzidenz der Hautreaktionen

Hautreaktionen treten bei bis zu 90% aller mit EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten auf. In der Regel handelt es

Tab. 1. Inzidenz der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen [4–7]

Arzneistoff (Handelsname)	Zugelassene Indikation	Hautreaktionen	
		Alle Grade	Grad 3/4
EGFR-spezifische monoklonale Antikörper			
Cetuximab (Erbix [®])	Metastasiertes EGFR exprimierendes kolorektales Karzinom mit Wildtyp-K-ras-Gen:		
	- Monotherapie (nach Versagen einer Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan oder bei Unverträglichkeit von Irinotecan)	90%	8%
	- Kombination mit Chemotherapie	88%	14%
	Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich:		
	- Kombination mit Radiotherapie	87%	17%
	- Kombination mit Chemotherapie	N. E.	9%
Panitumumab (Vectibix [®])	Kolorektales Karzinom:		
	- Monotherapie (bei metastasiertem EGFR exprimierendem Karzinom mit nichtmutiertem (Wildtyp-)K-ras-Gen nach Versagen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltiger Chemotherapieregime)	90%	16%
	- Studienergebnisse: in Kombination mit Chemotherapie	89%	12%
EGFR-„small molecule“-Tyrosinkinase-Inhibitoren			
Erlotinib (Tarceva [®])	Metastasiertes Pankreaskarzinom zur Kombinationstherapie mit Gemcitabin	69%	5%
Gefitinib (Iressa [®])	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase	49%	0%

NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; N. E.: nicht evaluiert

sich um milde Ausprägungen. Nur bei 10 bis 15% der Patienten treten höhergradige Hautreaktionen, das heißt Hautreaktionen Grad 3 oder 4 nach NCI-CTCAE-Kriterien (siehe unten), auf. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die Inzidenz der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen. Welche Hautreaktionen unter einer EGFR-Inhibitor-Therapie typischerweise auftreten können, ist in **Tabelle 2** angegeben.

Pathogenese der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor wird konstitutiv auf epidermalen Keratinozyten der Basalzellschicht der Epidermis und der äußeren Haarwurzelscheide, ferner auf Talgdrüsen-Epithel, Schweißdrüsen-Epithel, dendritischen antigenpräsentierenden Zellen und verschiedenen anderen Zellen exprimiert. Für die Entwicklung und die Physiologie der Epidermis und der äußeren Schicht der Haarfollikel spielt der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor eine ganz entscheidende Rolle [8, 11–12]. Durch seine Inhibition kommt es zu zahlreichen pathophysiologischen Veränderungen, vor allem zum Wachstumsstillstand und zum Migrationsarrest verbunden mit einer verfrühten Differenzierung der basalen Keratinozyten bei gleichzeitiger Verminderung der Epithelproliferation [11]. Proinflammatorische Moleküle führen zur Entzündungsreaktion, zur gesteigerten Apoptoserate und letztendlich zur Gewebeschädigung. Histopathologisch lassen sich folliculäre Pusteln und entzündliche Infiltrate nachweisen; als Maximalvariante sind perifollikuläre Xanthome beschrieben [13]. Außerdem ist im weiteren Verlauf regelmäßig eine Verschmälerung des Stratum corneum mit Hyperkeratose und Desquamation nachweisbar [11].

Klinische Diagnostik

Die Art der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen variiert typischerweise in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Außerdem lassen sich die Hautveränderungen unterschiedlichen Schweregraden zuordnen. Wichtig für die Behandlung der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen ist daher eine korrekte klinische Diagnose [7, 8, 13–17].

Mit welchen Hautreaktionen ist im Therapieverlauf zu rechnen?

Man unterscheidet EGFR-Inhibitor-induzierte Hautreaktionen der frühen Phase von solchen der späten Phase (**Abb. 1**).

Frühe Phase

Typischerweise treten in den ersten zwei bis drei Therapiewochen vor allem folliculäre und papulopustulöse Exantheme auf, häufig begleitet von einem interfollikulären Erythem und bevorzugt lokalisiert in den seborrhoischen Arealen, das heißt vor allem im Gesicht und an der oberen Thoraxapertur (vordere und hintere Schweißrinne). Bisweilen ist auch die Kopfhaut betroffen. Das akneiforme Exanthem kann unter Umständen mit Juckreiz, Spannungsgefühlen und in der Spätphase auch mit Abschuppung einhergehen. Patienten fühlen sich dadurch oft entsetzt, was unter Umständen gravierende psychologische bzw. psychosoziale Auswirkungen hat. Die Photosensibilisierung kann

Tab. 2. Übersicht über die typischen EGFR-Inhibitor-induzierten Veränderungen an (Schleim-)Haut, Nägeln, Haaren und Augen

Betroffener Bereich	Veränderung
Haut	Erytheme Akneiformes Exanthem Perifollikuläre Xanthome Photosensibilisierung Xerose Ekzeme Fissuren, Rhagaden Pruritus Hyperpigmentierung Teleangiektasien
Schleimhaut	Schleimhauttrockenheit (Mund, Nase) Stomatitis
Nägel	Paronychie
Haare	Trichomegalie Hypertrichose Alopezie
Augen	Konjunktivitis Blepharitis Sicca-Syndrom

Erytheme am gesamten Integument zur Folge haben, beginnend meist an den sonnen- bzw. lichtexponierten Körperregionen, das heißt an der Kopfhaut (bei Alopezie), im Gesicht, an Hals und Dekolleté.

Späte Phase

Im weiteren Verlauf – meist nach mehr als vier Therapiewochen – entwickelt sich zunehmend Hauttrockenheit. Diese Xerosis cutis befällt vor allem die Extremitäten und den Körperstamm; seborrhoische Areale sind eher weniger betroffen [14, 19]. Häufig treten in dieser Phase schmerzhafte Fissuren an den Fingerkuppen und Fersen sowie an den Finger- und Zehengelenken auf. Fissuren entstehen durch die Trockenheit der Haut gerade in den Bereichen, an denen die Epidermis besonders dick ist (Fingerkuppen, Zehen); es kommt zu Einrissen.

Restitutio ad integrum

Nach Beendigung der Therapie heilen die beschriebenen Hautveränderungen in der Regel vollständig und narbenlos ab. Bei Manipulation der Hautveränderungen können allerdings narbige Artefakte entstehen.

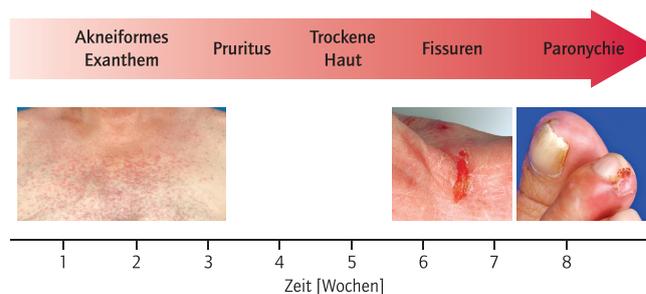


Abb. 1. Kinetik der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen: Frühe und späte Phase [mod. nach 19]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schweregradeinteilung der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen

Die Schweregradeinteilung der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen erfolgt entsprechend der NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria Adverse Events)-Kriterien. **Tabelle 3** zeigt einen Ausschnitt der 2009 aktualisierten Version (4.0) der NCI-CTCAE-Kriterien.

Therapie der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen

Empfehlungen zur Therapie EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen basieren derzeit überwiegend auf Expertenmeinungen und klinischer Erfahrung, nicht jedoch auf kontrollierten, randomisierten klinischen Prüfungen. Wichtig ist, dass die Hautreaktionen erfolgreich behandelt werden können und die EGFR-Inhibitor-Therapie dann meist ohne Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung fortgeführt werden kann. In Deutschland wurden von mehreren Experten aus den Bereichen Onkologie, Dermatologie und Pharmakologie Konsensus-Empfehlungen zum interdisziplinären Management von EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen erarbeitet [21]. Diese Empfehlungen sehen eine phasen- und gradspezifische Therapie vor. Sie basieren auf Stufenschemata zur Behandlung der unterschiedlichen Hautreaktionen. Eine intensive Hautpflege bildet dabei die Grundlage in allen Phasen und bei allen Schweregraden der Hautreaktionen.

Bei Hautreaktionen \geq Grad 3 und in Abhängigkeit von der klinischen Erfahrung des behandelnden Onkologen sollte ein Dermatologe hinzugezogen werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Diagnostik und erfolgreiche Therapie der Hautreaktionen ist entscheidend für die Lebensqualität und die Compliance der Patienten. Die in **Tabelle 4** zusammengefassten Allgemeinmaßnahmen werden ab dem Beginn der EGFR-Inhibitor-Therapie empfohlen.

Phasen- und gradspezifische Therapie

Die Behandlung der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen sollte phasengerecht und in Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgen. Im Folgenden werden Therapieempfehlungen für die unterschiedlichen Phasen der Hautreaktionen mit ihren typischen klinischen Erscheinungsbildern und Schweregraden dargestellt.

Frühe Phase: Akneiformes Exanthem und Pruritus

Lokaltherapeutisch ist in der Frühphase der *akneiformen Reaktion* eine hydrophile, nicht fettende Creme zu bevorzugen. In der Spätphase sollte auf eine rückfettende Salbe oder Lipolotion umgestellt werden.

Bei moderaten bis schweren akneiformen Reaktionen können orale Tetracycline eingesetzt werden (**Abb. 2**). Die Empfehlung der frühzeitigen Gabe von systemischen Tetracyclinen bereits ab Grad 2 des akneiformen Exanthems

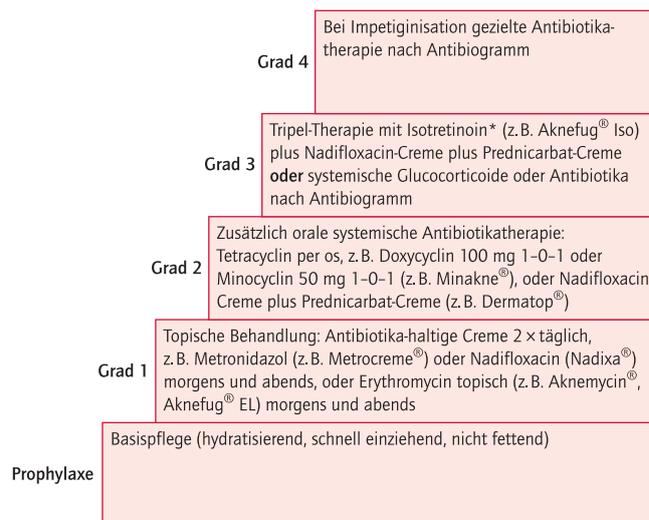
Tab. 3. Einteilung der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen in Schweregrade entsprechend den NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 (Übersetzung und Modifikation nach [20])

Reaktion	Schweregrad			
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Akneiformer Hautausschlag	Papeln und/oder Pusteln bedecken < 10% der Körperoberfläche, mit oder ohne Pruritus und Gespanntheit	Papeln und/oder Pusteln bedecken 10–30% der Körperoberfläche, mit oder ohne Pruritus und Gespanntheit, psychosoziale Auswirkungen, Einschränkung komplexer instrumenteller Alltagsaktivitäten ²	Papeln und/oder Pusteln bedecken > 30% der Körperoberfläche, mit oder ohne Pruritus und Gespanntheit, lokale Superinfektionen, lokale Antibiotika indiziert, Einschränkung basaler Alltagskompetenzen ¹	Papeln und/oder Pusteln bedecken die gesamte Körperoberfläche, mit oder ohne Pruritus oder Schmerzhaftigkeit, extensive Superinfektion, i. v. Antibiose indiziert
Hauttrockenheit	Bedeckt < 10% der Körperoberfläche, kein Erythem, kein Pruritus	Bedeckt 10–30% der Körperoberfläche, geht mit Erythem oder Pruritus einher, Einschränkung komplexer instrumenteller Alltagsaktivitäten ²	Bedeckt > 30% der Körperoberfläche, geht mit Pruritus einher, Einschränkung basaler Alltagskompetenzen ¹	–
Pruritus	Leichter Juckreiz oder lokal begrenzt, topische Intervention indiziert	Stark oder ausgedehnt, intermittierend, Hautveränderungen durch Kratzen (z. B. Ödem, Papelbildung, Hautabschälung, Lichenifikation, nässend/verkrustend), Einschränkung komplexer instrumenteller Alltagsaktivitäten ² , orale Intervention indiziert	Stark oder ausgedehnt, konstant, Einschränkung basaler Alltagskompetenzen ¹ oder Schlafstörungen, orale Glucocorticoide oder immunsuppressive Therapie indiziert	–
Paronychie	Nagelfalzödem oder Erythem, Risse in der Nagelhaut	Nagelfalzödem oder Erythem mit Schmerzen, verbunden mit Ausfluss oder Nagelablösung, topische Intervention indiziert, Einschränkung komplexer instrumenteller Alltagsaktivitäten ² , orale Intervention indiziert (z. B. antibiotisch, antimykotisch, antiviral)	Einschränkung basaler Alltagskompetenzen ¹ , chirurgische Intervention oder i. v. Antibiotika indiziert	–

¹ basale Alltagskompetenzen: z. B. Körperpflege, an- und auskleiden, essen, Tabletteneinnahme; ² komplexe, instrumentelle Alltagsaktivitäten: z. B. Mahlzeiten zubereiten, einkaufen, telefonieren, Bankangelegenheiten regeln; -: entfällt

Tab. 4. Allgemeine Empfehlungen

<p>Was wird empfohlen?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Waschen mit lauwarmem Wasser - Verwendung von pH5-neutralen Bade-/Duschölen oder Syndets, z. B. Dermowas Seife® - Regelmäßige und konsequente Hautpflege (morgens und abends, insbesondere nach dem Waschen/Duschen): <i>Frühe Phase:</i> Gesicht: Tagescreme (parfümfrei, schnell einziehend, nicht fettend), z. B. Hydroderm® Gesichtsfluid Körper: z. B. Bepanthol® Körperlotion <i>Späte Phase:</i> Gesicht: Tagescreme rückfettend, bei ausgeprägter Trockenheit ggf. Bepanthen® Wund- und Heilsalbe Körper: Körperlotion rückfettend mit 5-10% Urea, z. B. Excipial U Lipolotio®, pH5-Eucerin® Lotion, Allergika Lipolotio® - Konsequenter Lichtschutz: Tagescreme mit LSF ≥ 30, UVA/UVB-Schutz (z. B. Daylong®), entsprechende Kleidung, ggf. Sonnenhut <p>Was sollte gemieden werden?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heißes Föhnen der Haare - Starkes Rubbeln mit dem Handtuch - Direkte Sonneneinstrahlung, Hitze und Feuchtigkeit - Manipulationen (Steigerung der Infektgefahr, Narbenbildung) - Rasieren (Mikrotraumatisierung) - Okklusionseffekte - Zu enges Schuhwerk
--



* Cave: Isotretinoin darf aufgrund der Gefahr eines gefährlichen Anstiegs des Hirndrucks nicht mit oralen Tetracyclinen kombiniert werden!

Abb. 2. Therapie des akneiformen Exanthems in Abhängigkeit vom Schweregrad [mod. nach 19, 21]

basiert vor allem auf ihren immunmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften [22, 23].

Symptomatisch können die Entzündungsreaktionen zusätzlich mit NaCl 0,9%-Kompressen bzw. feuchten Umschlägen oder Schwarztee-Umschlägen behandelt werden. Empfohlen wird eine lokale Anwendung zwei- bis dreimal täglich für jeweils 15 Minuten.

Juckreiz kann gut auf Thesit-haltige Cremes oder/und orale Antihistaminika ansprechen. Gerade die neueren Antihistaminika wie Cetirizin, Levocetirizin oder Desloratadin weisen ein günstiges Neben- und Wechselwirkungsprofil auf. Bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion ist unverzüglich eine bakteriologische Abstrichdiagnostik durchzuführen und, falls positiv, umgehend nach Antibiogramm zu behandeln. Da es sich meist um Infektionen mit Staphylococcus aureus handelt, wird als kalkulierte Antibiotikatherapie Flucloxacillin oder Cefuroxim für etwa 5 bis 10 Tage empfohlen [21]. Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Schweregrad des akneiformen Exanthems sind in **Abbildung 2** zusammengefasst.

Pruritus stellt für die Patienten häufig ein sehr belastendes Symptom dar. Durch eine frühzeitige und konsequente Behandlung kann der Juckreiz deutlich gelindert und damit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. **Abbildung 3** gibt eine Übersicht über die aktuellen Therapieempfehlungen.

Späte Phase: Xerose, Schleimhauttoxizität, Ekzem, Fissuren und Paronychie

Die für die Spätphase charakteristischen Hautreaktionen bedürfen einer anderen Basispflege als die der Frühphase. Einen Überblick über die Möglichkeiten zur Prävention der Xerosis cutis und ihrer Folgeerscheinungen gibt **Tabelle 5**. Wichtig ist, dass frühzeitig feuchtigkeitsspendende, harnstoffhaltige, rückfettende Präparate eingesetzt werden.

Die aktuellen Therapieempfehlungen zu den einzelnen klinischen Erscheinungsbildern der späten Phase der EGFR-Inhibitor-induzierten Hautreaktionen sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

- **Fissuren** der distalen Extremitäten (vor allem Fingerkuppe, Großzehe, Ferse, Finger- und Zehengelenke) heilen in einem feuchten Milieu unter Hydrokolloidverbänden schneller als bei einer „trockenen Wundbehandlung“. Bei hartnäckigen Fissuren kann eine Touchierung mit Silbernitratlösung erfolgen. Cyanoacrylatkleber (Derma-bond®, Truglue®) werden noch experimentell eingesetzt. Nach den bisherigen empirischen Erfahrungen kommt es durch die schnelle Härtung bei Raumtemperatur zu einem raschen, sicheren und unkomplizierten Wundverschluss. Der Kleber bildet eine mikrobielle Barriere und schützt die Fissuren vor Superinfektionen. Der Heilungsprozess vollzieht sich auf diese Weise sicher und vor äußeren Einflüssen geschützt unter dem Cyanoacrylatfilm. Nach der Wundheilung löst sich der Film von selbst ab.
- **Paronychien** treten bei 12 bis über 50% der Patienten auf. Sie entwickeln sich typischerweise 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn. Wichtig ist die Prävention durch geeignete Nagel- und Fußpflege (**Tab. 5**). Sollten doch schmerzhaft Paronychien auftreten, kann ein Therapieversuch

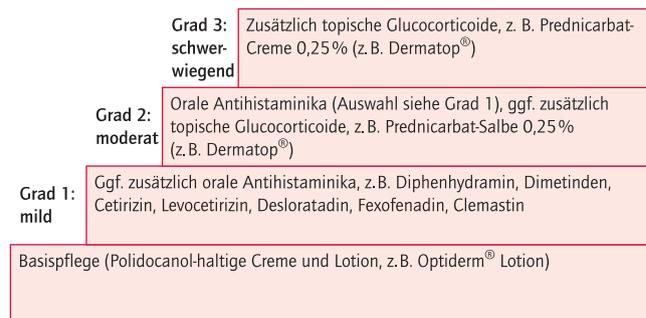


Abb. 3. Therapieempfehlungen bei Pruritus [mod. nach 21]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Basispflege zur Prävention der Xerosis cutis und ihrer Folgeerscheinungen

Prävention von Xerose, Ekzem und Fissuren:
<ul style="list-style-type: none"> - Lauwarmes Wasser - Körperhygiene mit Bade-/Duschöl, z. B. Eucerin® pH5 Duschöl, Balmandol® Ölbad - Feuchtigkeitspendende, rückfettende Hautpflege (Urea 5–10%), z. B. Optiderm® Creme, Bepanthol® Körperlotion, Allergika Lipolotio® Urea 5%, Excipial U Lipolotio®
Prävention von Mukositis/Stomatitis:
<ul style="list-style-type: none"> - Mundhygiene: Zähneputzen mit weicher Zahnbürste, Mundspülung 3-mal täglich, z. B. mit Glandomed® Mundspüllösung - Vermeidung schlecht sitzender Zahnprothesen
Prävention der Paronychien:
<ul style="list-style-type: none"> - Nägel zu Therapiebeginn gründlich untersuchen (Hände, Füße) - Weite Schuhe, Druck vermeiden! - Auf Hygiene achten, z. B. täglich desinfizierende Maßnahmen, z. B. mit Dermomas® Seife, antiseptischen Bädern (Betaisodona®/Octenisept® Lösung)

mit antiseptischen Lokalthérapien (Octenisept®, jodhaltigen Externa) unternommen werden. Die kalkulierte orale Antibiose sollte bei Verdacht auf grampositive Kokken mit Cephalosporinen, bei Verdacht auf gramnegative Erreger mit oralen Chinolonen erfolgen [24]. Bei fehlender Besserung und starker Behinderung des Patienten ist als Ultima ratio auch eine Nagelextraktion zu erwägen.

■ Weitere Komplikationen:

Pyogenes Granulom: Komplizierend können in der xerotischen Phase auch pyogene Granulome auftreten. Hierbei handelt es sich um periunguale sterile Granulationen, meist subepithelial gelegen, die meist auf dem Boden von kleinen Traumata entstehen. Die Benennung als Granuloma pyogenicum ist doppelt irreführend: Weder sind die Läsionen bakteriell bedingt, noch handelt es sich um eine granulomatöse Entzündung. So zeigt das histologische Präparat auch keine Riesenzellen, sondern eine reaktive, kapillarreiche Gefäßproliferation.

Tab. 6. Therapieempfehlungen für Hautreaktionen der späten Phase [mod. nach 21]

Hautreaktion/Schweregrad	Empfohlene Therapie
Xerosis cutis	
Grad 1 (mild)	<ul style="list-style-type: none"> - Gesicht: rückfettende feuchtigkeitspendende Tagespflege - Körper: Feuchtigkeitslotion mit 5–10% Urea, z. B. Eucerin® 10% Urea, Allergika Lipolotio® Urea 5%, Excipial U Lipolotio®
Grad 2 (moderat)	- Bei xerotisch-entzündlichen Veränderungen ggf. zusätzlich topische Glucocorticoide, z. B. Prednicarbat-Salbe 0,25 %
Grad 3 (schwerwiegend)	- Bei xerotischer Dermatis zusätzlich topische Glucocorticoide mit höherem Wirkungspotenzial, z. B. Mometason-Furoat (z. B. Ecural® Salbe bzw. Fettcreme)
Trockenheit der Mundschleimhaut, Stomatitis	
Grad 1 (mild)	<ul style="list-style-type: none"> - Antiphlogistika, z. B. Kamille, Salbeitee - Mundspülung mit Glandomed® Spüllösung - Lokalanästhetika: z. B. Lidocain (z. B. Xylocain® Gel 2 %, Dynexan® Mundgel bzw. Salbe®), Benzocain (z. B. Anaesthesin Lutschtabletten)
Grad 2 (moderat)	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Soor ggf. zusätzlich Antimykotika: z. B. Ampho Moronal® 3-mal täglich oder Fluconazol per os - Bei Schmerzen ggf. systemische Analgetika: z. B. transdermales Fentanyl-Pflaster (z. B. Durogesic® Pflaster, Beginn mit Wirkstärke 12 µg/h)
Ekzem	
	- Topische Glucocorticoide, z. B. Prednicarbat-Salbe 0,25 %
Fissuren	
Grad 1 (mild)	<ul style="list-style-type: none"> - Antiseptische Bäder, z. B. mit Kaliumpermanganat (Verdünnung 1 : 10 000), Octenisept-Lösung - Feuchtes Okklusivmilieu, z. B. Hydrokolloid-Verbände zur Nacht (z. B. mit Varihesive® extradünn), Baumwollhandschuhe - Touchieren mit Silbernitratlösung - Noch experimentell: Cyanoacrylatkleber (z. B. Dermabond®, Truglue®)
Grad 2 (moderat)	- Ggf. zusätzlich orale Antibiotikatherapie, z. B. Doxycyclin 100 mg 1-0-1
Grad 3 (schwerwiegend)	- Zusätzlich orale Antibiotikatherapie, z. B. Doxycyclin 100 mg 1-0-1
Paronychien	
Grad 1 (mild)	- Antiseptische Lokalthérapie (z. B. Octenisept®, Kaliumpermanganat, Braunovidon®)
Grad 2 (moderat)	<ul style="list-style-type: none"> - Bei V. a. mykotische Superinfektion: z. B. Batrafen®-Creme oder -Lösung - Bei V. a. gramnegative Erreger: topische Aminoglykosid-Antibiotika - Ggf. orale Tetracycline (können die Schwere der Paronychie durch immunmodulierende und antientzündliche Effekte mildern) - Bei starken Schmerzen: ggf. symptomatisch nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen, Diclofenac), ggf. Ruhigstellung durch vorsichtiges „Tapen“
Grad 3 (schwerwiegend)	<ul style="list-style-type: none"> - Orale Antibiotikatherapie nach Antibiogramm, kalkuliert orale Cephalosporine oder orale Chinolone [24] - Schienung des Nagels in Röhrentechnik - Ultima ratio: chirurgische Nagelextraktion in Leitungsanästhesie
Grad 4 (lebensbedrohlich)	- i. v. Antibiotika nach Antibiogramm, individuelle Therapie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Viele Granulome sind im Verlauf sekundär entzündlich verändert. Therapeutisch werden 1%ige Silbernitrat-Lösungen empfohlen. Es treten spontane Remissionen nach Absetzen der EGFR-Inhibitor-Therapie auf. In besonders hartnäckigen Fällen muss unter Umständen eine vollständige lokale Exzision durchgeführt werden. **Bakterielle Superinfektion:** Im Fall einer bakteriellen Superinfektion ist unverzüglich eine systemische Antibiotikatherapie nach Antibiogramm einzuleiten [19, 21, 25]. Meist handelt es sich um Staphylococcus-aureus-Superinfektionen; bei schwerer Infektion wird die intravenöse Gabe von Flucloxacillin 3-mal 2 g oder Cefuroxim 2- bis 3-mal 1,5 g empfohlen, ansonsten kann die Antibiose oral appliziert werden.

Dosismodifikationen der EGFR-Inhibitoren beim Auftreten von Hautreaktionen

Beim Auftreten von höhergradigen Hautreaktionen größer als Grad 2 nach NCI-CTCAE-Kriterien ist entsprechend der jeweiligen Fachinformation eine Therapieunterbrechung respektive Dosismodifikation vorzunehmen. Wir verweisen an dieser Stelle auf die entsprechende aktuelle Fachinformation.

Prophylaktische Behandlung der EGFR-Inhibitor-vermittelten Hautreaktionen?

Die aktuellen Daten der STEPP (Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab)-Studie, einer kontrollierten, randomisierten, US-amerikanischen Phase-II-Studie, zeigten kürzlich erstmals, dass die unter Panitumumab-Therapie zu erwartenden Hautreaktionen durch eine prophylaktische Hautbehandlung (Basispflege und medikamentöse Prophylaxe) im Vergleich zu einer ausschließlich reaktiven Behandlung signifikant reduziert werden können [26, 27]. Die Studie wurde bei 95 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die als Zweitlinientherapie entweder Panitumumab in Kombination mit Fluorouracil und Irinotecan oder Panitumumab in Kombination mit Irinotecan allein erhalten hatten. Sie wurden 1:1 entweder in den experimentellen Arm, eine prophylaktische Hautbehandlung, oder in den Standardarm, eine reaktive Hautbehandlung nach Ermessen des Prüfers, randomisiert. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Hautreaktionen \geq Grad 2. Das Regime zur prophylaktischen Hautbehandlung (Tab. 7) wurde ab Tag -1 vor Beginn der Panitumumab-Therapie für insgesamt sechs Wochen angewendet.

Es zeigte sich, dass die prophylaktische Therapie gut verträglich war und dass die Inzidenz höhergradiger Hauttoxizitäten \geq Grad 2 durch die Prophylaxe in über 50% der Fälle im Vergleich zur verzögert begonnenen, reaktiven Therapie verringert werden kann. Allerdings ist hier kritisch anzumerken, dass die Patienten während der Studie entsprechend des Prüfplans nur einmal wöchentlich bis zur Woche 7 hinsichtlich der Hautreaktionen evaluiert wurden und daher davon auszugehen ist, dass Patienten, die reaktiv behandelt wurden, unter Umständen schon einige Tage vor dem Evaluationszeitpunkt ein Exanthem entwickelt haben dürften.

Tab. 7. Regime zur prophylaktischen Hautbehandlung innerhalb der STEPP-Studie [26, 27]

Regime zur prophylaktischen Hautbehandlung	Frequenz
Feuchtigkeitscreme	Täglich morgens
Topisches Glucocorticoid (1 % Hydrocortison-Creme)	Täglich abends
Doxycyclin 100 mg p. o.	2-mal täglich
Sonnenschutz (LSF \geq 15)	Vor Licht-/Sonnenexposition

Die Patienten im prophylaktischen Therapiearm wiesen erfreulicherweise eine deutlich verbesserte Lebensqualität auf, insbesondere in der Zeit zwei bis drei Wochen nach Beginn der Anti-EGFR-Therapie. Diese ermutigenden Daten zeigen, dass die Prophylaxe von großer klinischer Relevanz ist. Heutzutage gilt sie jedoch noch nicht als Standardempfehlung, da diese ersten vielversprechenden Ergebnisse erst noch in weiteren klinischen Prüfungen bestätigt werden müssen.

Therapy and prophylaxis of EGFR-inhibitor induced skin reactions

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors play an increasing role in the treatment of locally advanced, metastatic and relapsed cancer. Skin reactions are the most frequent and often limiting side effect. Despite the benefits, skin toxicities may eventually result in poor patient's compliance, lower adherence to cancer therapy, more dose delays and interruptions or discontinuation of effective antineoplastic therapy. Finally, they can profoundly affect patient's quality of life. Importantly, EGFR inhibitor-induced skin reactions can be effectively treated at all stages and at all grades. Generally, basic skin care combined with specific stage and grade adapted treatment strategies are recommended. Topical antibiotics should be used at the early onset of skin reactions; systemic antibiotics are recommended for grade 2 or higher acneiform rash. In this overview, detailed stage and grade adapted recommendations for all the different clinical symptoms are provided. Additionally, prophylactic treatment strategies seem to be promising, but confirmatory trials are required first in order to recommend prophylactic treatment for routine clinical practice. Importantly, the optimal treatment of skin toxicities may only be achieved by a close cooperation of clinical oncologists and dermatologists.

Key words: EGFR inhibitors, skin reactions, panitumumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib, anti-EGFR antibodies, EGFR „small molecules“, prophylaxis, therapy

Literatur

1. Fachinformation Erbitux[®], August 2009.
2. Fachinformation Vectibix[®], April 2009.
3. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Eur J Cancer Suppl 2009;7:6(Abstract 10LBA).
4. Peeters M, Price T, Hotko Y, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer Suppl 2009;7:10(Abstract 14LBA).
5. Fachinformation Tarceva[®], Juni 2009.
6. Fachinformation Iressa[®], Juli 2009.
7. Segaut S, van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol 2005;16:1425-33.
8. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? J Clin Oncol 2005;23:5235-46.
9. Murillas R, Larcher F, Conti CJ, Santos M, et al. Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure. EMBO J 1995;4:5216-23.
10. Wollenberg A, Kroth J, Hauschild A, Dirschka T. Hautreaktionen unter EGFR-Inhibitoren – Klinik und Management. Dtsch Med Wochenschr 2010;135:149-54.
11. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer 2006;6:803-12.

12. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. Her1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345–56.
13. Eames T, Kroth J, Flaig MJ, Ruzicka T, et al. Perifollicular xanthomas associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Acta Derm Venereol* 2010;90:202–3.
14. Mitchell EP, Perez-Soler R, Van Cutsem E, Lacouture ME. Clinical presentation and pathophysiology of EGFR dermatologic toxicities. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(Suppl 5):4–9.
15. Braun-Falco M, Holtmann C, Lordick F, Ring J, et al. Follikuläre Arzneimittelreaktion auf Cetuximab. *Hautarzt* 2006;57:701–4.
16. Bouché O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, Perceau G, et al. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol* 2005;16:1711–2.
17. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610–21.
18. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:110–7.
19. Segars S, van Cutsem E. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: the European perspective. *Oncology* 2007;21(Suppl 5):22–6.
20. NCI-CTCAE V. 4.0. <http://ctep.cancer.gov> (Letzter Zugriff am 20.01.2010).
21. Potthoff K, Hofheinz RD, Hassel J, Volkenandt M, et al. Interdisciplinary management of EGFR inhibitor induced skin reactions: a German expert opinion. Submitted.
22. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: non-antibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258–65.
23. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin* 2007;25:133–5.
24. Eames T, Grabein B, Kroth J, Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009: Epub ahead of print.
25. LaCouture ME, Cotliar J, Mitchell EP. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: US perspective. *Oncology* 2007;21(Suppl 5):17–21.
26. Mitchell EP, Lacouture M, Shearer H, et al. Final STEPP results of prophylactic versus reactive skin toxicity (ST) treatment (tx) for panitumumab (pmab)-related ST in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract CRA4027.
27. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351–7.

— Bücherforum —

Innovative Arzneiformen

Ein Lehrbuch für Studium und Praxis.

Herausgegeben von Karsten Mäder und Uwe Weidenauer. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. XXII, 401 Seiten, 165 Abbildungen, 59 Tabellen. Softcover. 48,- Euro.*

Mit dem Begriff der Innovation werden bei Arzneimitteln häufig nur neuentwickelte Wirkstoffe assoziiert. Dass auch auf dem Gebiet der pharmazeutischen Technologie viel Innovatives erreicht werden kann, verdeutlicht dieses Buch eindrucksvoll. Mit dem Untertitel „Arzneiformen mit Köpfchen“ will es als weiterführende Ergänzung zu den Lehrbüchern der pharmazeutischen Technologie verstanden werden und richtet sich an Studenten der Pharmazie sowie an Apotheker in den verschiedensten Berufszweigen. Für die einzelnen 20 Kapitel konnten die Herausgeber Koautoren von universitären Einrichtungen und aus der pharmazeutischen Industrie gewinnen. Beginnend mit dem Kapitel „Innovative Arzneiformen und moderne Galenik“ bekommt der Leser einen Überblick über die Gesetze des pharmazeutischen Markts, sowohl aus der Sicht der universitären und industriellen Forschung als auch aus Sicht der Patienten und im weiteren Sinn aus Sicht der therapiefinanzierenden und damit marktbestimmenden Einrichtungen. Die Spezialthemen über „Innovative Hilfsstoffe“, „Perorale

innovative Arzneiformen“, „Freisetzungsmechanismen“, „Parenterale innovative Arzneiformen“, „Pulmonale innovative Arzneiformen“, „Transdermale und ophthalmologische Arzneiformen“ und „Innovative Arzneiformen der letzten 10 Jahre“ werden im Folgenden in den einzelnen 18 Kapiteln behandelt, wobei jedes Kapitel seine eigenen Schwerpunkte festlegt. Schnell wird dem Leser bewusst, dass er sein technologisches und biopharmazeutisches Grundwissen wieder verfügbar haben sollte, um beispielsweise den Kapiteln „Innovative Hilfsstoffe“, „Herstellung fester Arzneiformen durch Extrusion“ oder „Lipidsysteme zur parenteralen Anwendung“ folgen zu können. Erleichtert wird die Thematik durch Bezugnahme auf bekannte, erfolgreiche oder nicht erfolgreiche Handelspräparate. Das Kapitel „Mikroemulsionen zur peroralen Anwendung“ beschäftigt sich beispielsweise mit dem Prinzip der erfolgreichen Formulierung von Sandimmun® Optoral. Nach der näheren Erläuterung der entsprechenden Hilfsstoffe und Grundlagen über Mikroemulsionen werden die physikalischen Aspekte wie Dispersion, Verdauung und Resorption diskutiert, bevor die Themen Technologie, Herstellung, Pharmakokinetik und Therapievorteile dieser SMEDDS (Self-microemulsifying-drug delivery system) einen großen Teil des Kapitels einnehmen. Im Kapitel „Parenteral ver-



abreichte Proteinwirkstoffe“ wird der Schwerpunkt mehr auf den Rohstoff Protein gelegt. Neben biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Aspekten werden aber auch Herstellungsprozesse, Formulierung und Analytik kurz dargestellt. Ganz anders präsentiert sich das Kapitel „Ophthalmika – neue Formulierungskonzepte“. Hier kann der Leser sein technologisches Basiswissen auffrischen und erhält abschließend Einblicke in neuartige Formulierungsoptionen auf dem Gebiet der Ophthalmika. Der Titel des Buchs lässt nicht unbedingt erraten, dass sich hier nicht nur für Studenten und den technologisch vorbelasteten Apotheker viele faszinierende Informationen verbergen, sondern dass auch der Apotheker in Arzneimittelinformation und Beratung interessante Hintergrundinformationen in Text und Abbildung finden kann, die es in Zukunft bei der Bewertung und Auswahl von Präparaten zu berücksichtigen gilt.

Cornelia Bruns, Bremen

Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen

Fragen zum Thema

1. Welcher Arzneistoff ist kein selektiver hochspezifischer EGFR-(HER1-/ErbB1-)Inhibitor?

- A Panitumumab
- B Erlotinib
- C Cetuximab
- D Trastuzumab

2. Welche Aussage zur Inzidenz EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen ist korrekt?

- A Hautreaktionen treten bei bis zu 60% der mit EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten auf
- B Bei etwa 30% der mit EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten treten Hautreaktionen vom Grad 3 oder 4 auf
- C Nach aktuellen Daten der STEPP-Studie lässt sich die Inzidenz höhergradiger Hautreaktionen durch prophylaktische Maßnahmen senken
- D Die Inzidenz höhergradiger Hautreaktionen ist unter allen EGFR-Inhibitoren gleich

3. Welche Aussage zu den Hautreaktionen der frühen Phase der EGFR-Inhibitor-Therapie ist falsch?

- A In den ersten Therapiewochen treten typischerweise follikuläre und papulopustulöse Exantheme auf
- B Bevorzugte Lokalisationen der Hautreaktionen in der Frühphase sind Gesicht und obere Thoraxapertur
- C Die Kopfhaut kann betroffen sein
- D Trockenheit der Mundschleimhaut gehört zu den häufigsten Symptomen in der Frühphase der Therapie

4. Welche Veränderung tritt nicht typischerweise in der Spätphase der EGFR-Inhibitor-Therapie auf?

- A Fissur
- B Erythem
- C Paronychie
- D Xerosis cutis

5. Was ist nicht Teil der allgemeinen Empfehlungen zur Prophylaxe?

- A Phasenaadaptierte Basis-Hautpflege
- B Verwendung einer Tagescreme mit mindestens Lichtschutzfaktor 8
- C Vermeidung von engem Schuhwerk
- D Waschen mit lauwarmem Wasser

6. Welche Aussage zur Therapie des akneiformen Exanthems ist korrekt?

- A In der Frühphase sollten rückfettende Salben verwendet werden
- B Zur Prophylaxe sollte zusätzlich zur Basispflege eine topische Behandlung mit Antibiotika-haltigen Cremes angewendet werden

- C Bereits frühzeitig (ab Grad 2) werden orale Tetracycline empfohlen
- D Isotretinoin sollte bei Grad 3 zusätzlich zu oralen Tetracyclinen angewendet werden

7. Welche Aussage zur Behandlung von Pruritus ist falsch?

- A Zur Basispflege werden Polidocanol-haltige Cremes empfohlen
- B Orale Antihistaminika können Linderung verschaffen
- C Bei moderatem Juckreiz werden topische Glucocorticoide empfohlen
- D Bei schwerem Juckreiz sollten orale Antibiotika verabreicht werden

8. Fissuren – welche Aussage ist falsch?

- A Sie entstehen v. a. in Bereichen mit besonders dünner Epidermis
- B Ein feuchtes Okklusivmilieu begünstigt die Heilung
- C Touchieren mit Silbernitratlösung kann hilfreich sein
- D In schweren Fällen ist eine orale Antibiotikatherapie erforderlich

9. Paronychien – welche Aussage ist korrekt?

- A Sie treten bei etwa 80% der mit EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten auf
- B Orale Tetracycline können die Schwere durch immunmodulierende/antientzündliche Effekte mildern
- C Bei Grad-1-Paronychien sollte umgehend ein orales Antibiotikum verabreicht werden
- D Zur Prävention werden zweimal wöchentlich desinfizierende Maßnahmen empfohlen

10. Pyogene Granulome – welche Aussage ist falsch?

- A Sie können komplizierend in der xerotischen Phase auftreten
- B Histologisch zeigt sich eine reaktive, kapillarreiche Gefäßproliferation
- C Die Läsionen sind bakteriell bedingt
- D Zur Therapie wird 1%ige Silbernitratlösung empfohlen

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 4/2010:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

EGFR-Inhibitor-induzierte Hautreaktionen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002041970019; 1.1.–31.12.2010) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010)

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonentennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juni 2010 bis
15. Juli 2010)

⌈
⌋
┌
└
 AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Juli 2010** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Steigende Inzidenz von ESBL-Bildnern – die neue Gefahr?

Ertapenem, eine geeignete Therapieoption

Franz-Josef Schmitz, Minden

Die Zahl der Enterobacteriaceae, die Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) bilden können und dadurch gegenüber vielen Standardantibiotika resistent geworden sind, nimmt auch in Deutschland kontinuierlich zu. Da eine inadäquate empirische Initialtherapie von ESBL-Infektionen eine signifikant höhere infektionsbedingte Letalität zur Folge haben kann, ist neben krankenhaushygienischen Maßnahmen eine wirksame empirische First-Line-Therapie, die ESBL-bildende Erreger erfasst, bei Patienten mit Risikofaktoren von besonderer Bedeutung. Hierdurch kann auch eine weitere Ausbreitung und Übertragung auf andere Patienten verhindert werden. Bei Infektionen durch ESBL-produzierende *E.coli* oder *Klebsiella spp.* führte die Behandlung mit Carbapenemen zu sehr guten Ergebnissen hinsichtlich Überlebensrate und bakterieller Eradikation. Ertapenem ist als eine wichtige Therapieoption für die empirische Initialtherapie zu bewerten. Während die Zahl ESBL-bildender Erreger und die damit einhergehende Resistenz gegenüber vielen Antibiotikaklassen zunimmt, erweist sich Ertapenem im Verlauf der Jahre aufgrund seiner hohen In-vitro-Wirksamkeit, die auch klinisch bestätigt wurde, als eine konstant gute und verlässliche Therapieoption.

Arzneimitteltherapie 2010;28:201-9.

Weltweit wird über einen Resistenzanstieg bei bakteriellen Infektionserregern berichtet. Hierdurch werden langjährige Standardantibiotika in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt und können bei bestimmten Risikopatienten nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden. Während in den vergangenen Jahren die Angst vor multiresistenten grampositiven Erregern die Forschungsaktivitäten dominierte und diese sich vor allem auf die Entwicklung neuer Substanzen mit guter Wirksamkeit bei Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA und MRSE) konzentrierten, bereiten heute vor allem multiresistente gramnegative Erreger Grund zur Sorge. Therapieprobleme können vor allem durch multiresistente Enterobacteriaceae verursacht werden. Hierbei kommt den Bakterien, die die Antibiotikawirksamkeit durch Bildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) beeinträchtigen, aufgrund steigender Inzidenzen eine besondere Bedeutung zu. Darüber hinaus erhöht auch das vermehrte Vorkommen von Fluorchinolon-Resistenzen bei *E. coli* das Risiko einer ineffizienten empirischen Initialtherapie. Cephalosporin-Resistenz durch ESBL und Fluorchinolon-Resistenz, die häufig auf demselben Resistenzplasmid lokalisiert sind, schränken die für die Infektionstherapie geeigneten Antibiotikaoptionen zunehmend ein [28, 30, 49].

Resistente Enterobacteriaceae und die Vielfalt der ESBL

Verschiedene gramnegative Erreger aus der Familie der Enterobacteriaceae können ESBL bilden und sich so durch

Ausbildung einer sogenannten ESBL-Resistenz der Antibiotikawirkung entziehen. ESBL wurden bisher am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* und *E.coli* isoliert [30, 33, 45, 46, 49].

Wie alle Beta-Lactamasen inaktivieren ESBL Beta-Lactam-Antibiotika (Cephalosporine und Penicilline) durch Spaltung des Beta-Lactam-Rings. Wie der Begriff „Extended-Spectrum“ zum Ausdruck bringt, richtet sich die inaktivierende Wirkung gegen eine erweiterte Gruppe von Beta-Lactam-Antibiotika, inklusive Cephalosporine der Gruppen 3 und 4 sowie Penicilline einschließlich Inhibitor-Kombinationen [28]. Ausnahme innerhalb der Beta-Lactam-Antibiotika sind die Carbapeneme (Ertapenem [INVANZ®], Imipenem [z. B. Zienam®], Meropenem [Meronem®], Doripenem [Doribax®]), die bei Infektionen mit ESBL-Bildnern als ein Mittel der Wahl empfohlen werden [26, 33, 34, 64].

TEM- und SHV-Beta-Lactamasen sind die häufigsten plasmidkodierten Beta-Lactamasen bei Enterobacteriaceae (z. B. TEM1, TEM2, SHV 1). TEM1-Beta-Lactamasen kommen zu einem hohen Prozentsatz bei *E. coli* vor, SHV-Beta-Lactamasen findet man vor allem auch bei *Klebsiellen*. ESBL der Klassen A und D sind Mutanten der plasmidkodierten TEM- und SHV-Beta-Lactamasen (durch einzelne oder mehrere Aminosäuresubstitutionen) und kommen bevorzugt bei *Klebsiella spp.* vor, können aber auch bei anderen En-

Prof. Dr. med. Franz-Josef Schmitz, Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Transfusionsmedizin und Umweltmedizin, Klinikum Minden, Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden, E-Mail: franz-josef.schmitz@klinikum-minden.de

terobacteriaceae nachgewiesen werden [33, 34]. Mehr als 100 ESBL-TEM1-Mutanten und über 60 SHV-Varianten sind mittlerweile bekannt. Diese Enzyme hydrolysieren bevorzugt Oxyimino-Cephalosporine wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim.

Durch das vermehrte Vorkommen von ESBL des CTX-M-Typs, die zwar in erster Linie bei Enterobacteriaceae in der Klinik auftreten, aber auch Isolate im ambulanten Bereich erreichen, hat sich die Resistenzentwicklung durch ESBL weiter ausgebreitet [33, 34, 66]. Etwa im Jahr 2000 kam es erstmals zu einer Verbreitung von CTX-M-ESBL in Europa, die sich mittlerweile mit steigender Tendenz zu den am weitesten verbreiteten ESBL entwickelt haben [33]. ESBL des CTX-M-Typs kommen bevorzugt bei E. coli vor. Zwischenzeitlich wurden verschiedene CTX-M-Beta-Lactamase-Typen isoliert, die als CTX-M-1, -2, ..., -9 usw. bezeichnet werden [33, 34, 51, 67]. CTX-M-14, CTX-M-3 und CTX-M-2 sind die am weitesten verbreiteten CTX-M-Beta-Lactamasen, CTX-M-15 ist die zurzeit häufigste CTX-M-Beta-Lactamase bei E. coli im UK und wird häufig auch im ambulanten Bereich isoliert [67]. Infektionen durch Enterobacteriaceae, deren Resistenz durch die Bildung von ESBL bedingt ist, stellen somit eine zunehmende Herausforderung dar, insbesondere bei Patienten auf Intensivstationen, in Alten- und Pflegeheimen sowie in Rehabilitationseinrichtungen. Darüber hinaus steigt die Häufigkeit ESBL-bildender Infektionserreger auch bei ambulant erworbenen Infektionen, wie epidemiologische Untersuchungen bestätigen [33, 57].

Inzidenz von Infektionen mit ESBL-Bildnern in Deutschland steigt weiter

Weltweit wird seit Jahren über eine besorgniserregende Zunahme an gramnegativen ESBL-Bildnern berichtet, eine Entwicklung, die auch durch die Ergebnisse der aktuellen SMART-Studie (Study for monitoring antimicrobial resistance trends) bestätigt wird [1]. **Abbildung 1** zeigt die Inzidenzen ESBL-bildender E.-coli-Isolate weltweit und aufgeschlüsselt nach Regionen. Für Europa liegt der Anteil bereits im zweistelligen Bereich, bei 14,5%. Auch in Deutschland wird eine über die Jahre kontinuierliche Zunahme ESBL-bildender Enterobacteriaceae beobachtet. Dies bestätigen die Ergebnisse der im Abstand von jeweils drei Jahren durchgeführten Resistenz-Surveillance-Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) [49]. Während die ESBL-Raten in der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2001 im Durchschnitt noch sehr niedrig waren und ESBL-Ausbrüche in erster Linie in einzelnen Zentren

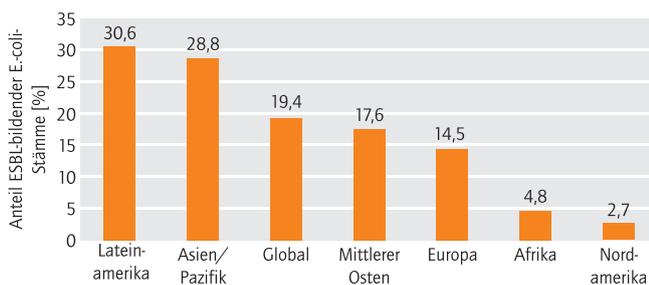


Abb. 1. SMART 2008: Anteil ESBL-bildender Stämme bei E. coli [mod. nach 1]

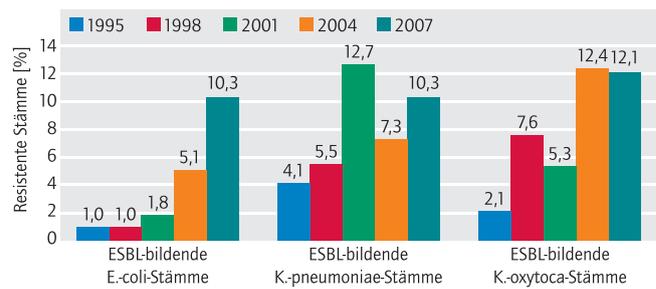


Abb. 2. Prävalenz von ESBL-Bildnern in Deutschland im Verlauf der Jahre (Ergebnisse der PEG-Resistenz-Surveillance-Studien [49])

vorkamen, erhöhte sich die ESBL-Rate in der PEG-Resistenzstudie von 2004 erheblich, bei E. coli fast um das Dreifache. Die PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2007 ergab erneut eine starke ESBL-Zunahme und zeigte auch in Deutschland eine besorgniserregende Ausbreitung ESBL-bildender E.-coli-Stämme, deren Anteil sich von 2004 auf 2007 nochmals verdoppelt hatte und 2007 mit 10,3% ebenso hoch war wie bei Klebsiella pneumoniae (Abb. 2) [30, 49].

Vergleich MRSA - ESBL-Bildner

Gibt es eine Parallele in der Entwicklung?

Vergleicht man die Zunahme ESBL-bildender E. coli im Verlauf der Jahre, so lässt sich – zeitversetzt – eine Parallele zur Entwicklung der MRSA (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus)-Häufigkeit feststellen (Abb. 3). Auf zunächst – auch im internationalen Vergleich – niedrige MRSA-Raten in Deutschland folgte ein stetiger Anstieg, der im Jahr 2007 einen Wert von insgesamt 20,3% erreicht hatte [49], auf Intensivstationen jedoch im Bundesdurchschnitt bei etwa 35% lag [5].

Besondere Gefahren, mögliche "Vorteile"?

Im Vergleich zu MRSA ist die Gefahr der Verbreitung ESBL-bildender Erreger deutlich erhöht. Das genetische Merkmal für die Fähigkeit, ESBL zu bilden, ist plasmidkodiert und die Erbinformation kann in vielfacher Kopie in einer Bakterienzelle vorliegen. Eine Übertragung kann darüber hinaus nicht nur innerhalb einer Art, also zum Beispiel von E. coli auf andere E.-coli-Stämme, sondern auch zwischen unterschiedlichen gramnegativen Bakterienarten innerhalb

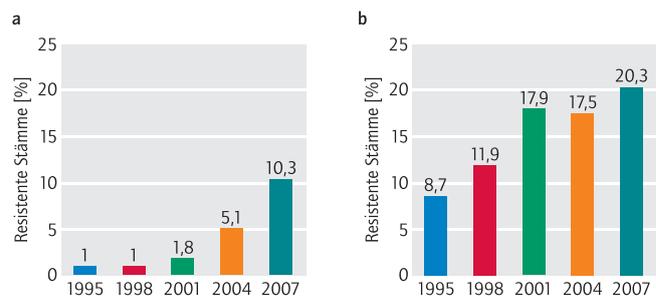


Abb. 3. Zeitlicher Verlauf der ESBL-Prävalenz bei E. coli (a) im Vergleich zur MRSA-Entwicklung in Deutschland (b) (Ergebnisse der PEG-Resistenz-Surveillance-Studien [49])

der Enterobacteriaceae übertragen werden. Auch Pseudomonas-Stämme, die ESBL bilden, sind isoliert worden.

So nähert sich die Prävalenz ESBL-bildender Klebsiella pneumoniae-Stämme in europäischen Staaten, in denen das ESBL-Problem bereits seit längerer Zeit besteht, insbesondere in Osteuropa, der 50%-Marke. Auch in West- und Südeuropa kann die Rate bereits bei 25% liegen [44, 45].

Die Übertragung erfolgt in erster Linie über die Hände (vom Patienten auf das Personal beziehungsweise vom Personal auf den Patienten). Krankenhaushygienische Maßnahmen (vor allem Händedesinfektion) sind daher besonders wichtig, um die Ausbreitung zu verhindern [5]. Bei Patienten mit Risikofaktoren für Infektionen durch ESBL-bildende Bakterien (siehe unten) ist neben krankenhaushygienischen Maßnahmen die wirksame empirische First-Line-Therapie von besonderer Bedeutung. Hierdurch kann einer raschen Weiterverbreitung (und Übertragung) entgegengesteuert werden, da die Erreger eliminiert werden können. Hierin liegt ein Unterschied – und Vorteil – im Vergleich zu MRSA, wo der Patient meist kolonisiert bleibt.

Problematik der Multiresistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika-Klassen

Viele Antibiotika-Resistenzgene werden zwischen Bakterien mittels Genkassetten übertragen. Genkassetten sind kleine, mobile, genetische Elemente. Integrons (*intI*), auf dem Chromosom oder auf Plasmiden lokalisierte genetische Strukturen, können fremde Resistenzgene in das Genom des Wirtsorganismus integrieren. Voraussetzung hierfür ist, dass eine entsprechende Anheftungsregion vorhanden ist, die die Resistenzgene an passende spezifische Anheftungssequenzen innerhalb der Genkassetten bindet [17, 18, 21, 22, 58, 59]. Es gibt drei Hauptklassen (Klasse 1, 2 und 3) von Multi-Resistenz-Integrons (MRI), die in die Übertragung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen involviert sind [3].

ESBL-bildende Enterobacteriaceae mit Parallelresistenzen

ESBL-bildende Enterobacteriaceae verfügen neben ihrer Resistenz gegenüber nahezu allen Beta-Lactam-Antibiotika (Ausnahme Carbapeneme) häufig über zusätzliche Kreuzresistenzen gegenüber anderen Antibiotika-Klassen, beispielsweise gegenüber Fluorchinolonen und/oder Aminoglykosiden. Kaase et al. untersuchten ESBL-bildende *E. coli* (n=102) und *K. pneumoniae* (n=75) mittels Puls-Feld-Gelelektrophorese und führten bei ausgesuchten Stämmen eine weitere Plasmid-Charakterisierung durch. Hierbei stellte sich heraus, dass bei den in Deutschland isolierten ESBL-Stämmen die Fluorchinolon-Resistenz-Determinante *aac(6)-Ib-cr* auf dem gleichen Plasmid liegt wie das CTX-M-Gen, das für die ESBL-Produktion verantwortlich ist, wodurch die Parallelresistenz zu erklären ist [28]. Die Ergebnisse wurden durch weitere internationale Untersuchungen bestätigt, wobei die CTX-M-ESBL-bildenden Stämme häufig neben der Cephalosporin-, Penicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor- und Fluorchinolon-Resistenz weitere Resistenzen, beispielsweise gegenüber Trimethoprim und/oder Aminoglykosiden, aufwiesen [29, 49, 51].

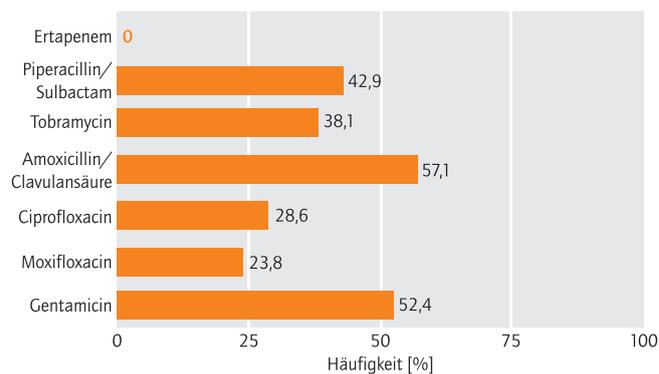


Abb. 4. Parallelresistenzen – zusätzlich zu Cephalosporinen – bei ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* [mod. nach 29]

Aufgrund der bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae häufig vorliegenden Multi-Drug-Resistenz (MDR) gegenüber verschiedenen Antibiotika-Klassen werden die Therapiemöglichkeiten immer weiter eingeschränkt [28, 34]. Das Risiko einer inadäquaten Initialtherapie, die ESBL-bildende Enterobacteriaceae nicht im Spektrum beinhaltet, steigt [17]. Ergebnisse zur Parallelresistenz bei ESBL-bildenden Isolaten von *Klebsiella pneumoniae* in Deutschland, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie isoliert und getestet worden sind, zeigt **Abbildung 4** [29].

Fluorchinolon-resistente *E. coli* mit Parallelresistenz

E. coli galt über viele Jahre als ein Infektionserreger, der gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika hoch empfindlich war und daher keine besonderen Herausforderungen an die Therapie stellte. Mittlerweile hat sich die Situation allerdings gravierend verändert. Neben multiresistenten ESBL-bildenden Enterobacteriaceae einschließlich *E. coli* stellen Fluorchinolon-resistente *E. coli*-Stämme heute ein besonderes Therapieproblem dar [49].

Grund sind auch hier die mit einer Fluorchinolon-Resistenz einhergehenden Parallelresistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika-Klassen (**Abb. 5**) [29, 49]. Hierbei ist zu beachten, dass die Parallelresistenzen genetisch auf verschiedenen Resistenzmechanismen beruhen, die aber nebeneinander auftreten und durch den Antibiotikaverbrauch selektiert werden. Wie bereits erwähnt, sind Fluorchinolon-Resistenz und ESBL-Bildung häufig auf demselben Plasmid lokalisiert [28].

Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen in Deutschland stieg bei *E. coli* von 22% im Jahr 2004 auf 26% im Jahr 2007, der Anteil Fluorchinolon-resistenter *Klebsiella pneumoniae*-Stämme erhöhte sich von 8% auf 12% [30, 49].

Ciprofloxacin/Moxifloxacin-resistente *E. coli*-Isolate erwiesen sich zu 100% als empfindlich gegenüber dem getesteten Carbapenem-Antibiotikum Ertapenem (**Abb. 5**). Insgesamt waren Ciprofloxacin/Moxifloxacin-resistente *E. coli* häufiger gegen Antibiotika anderer Substanzklassen resistent als Ciprofloxacin/Moxifloxacin-sensible Isolate (**Abb. 5**) [29].

Die hohen Fluorchinolon-Resistenzraten bei *E. coli* wurden auch in anderen Ländern bestätigt. Campos et al. berichteten über einen Anstieg der *E. coli*-Resistenz bei Blutkulturisolaten (n=23 885) in Spanien von 16,7% im Jahr 2001 auf 33% im Jahr 2008 (p < 0,001) [8].

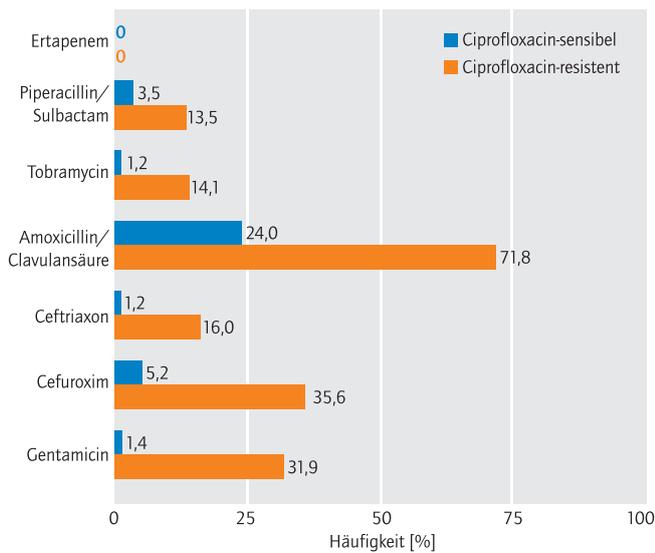


Abb. 5. Parallelresistenzen bei Fluorchinolone-resistenten E. coli [mod. nach 29]

Risikofaktoren für die ESBL-Selektion und -Kolonisation

Patienten- oder klinikspezifische Risikofaktoren für Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae wurden in verschiedenen Untersuchungen analysiert und sollten bei der Therapieentscheidung entsprechend berücksichtigt werden (Tab. 1).

Salvia et al. berichten aktuell über ein ESBL-Screening bei 430 Patienten, die nach einem Klinikaufenthalt in Rehabilitationseinrichtungen aufgenommen wurden. Es zeigte sich, dass es einen großen Anteil an Patienten gab, bei denen ESBL im Rektalabstrich nachgewiesen werden konnten. Risikofaktoren hierfür waren noch bestehende Infektionen, antibiotische Behandlung über die Einlieferung in die Rehabilitationseinrichtung hinaus, Beeinträchtigungen des Bewusstseins sowie vorangegangene chirurgische oder invasive Eingriffe innerhalb eines Jahres [57]. Auch bei Patienten, die sich in (Urlaubs-)Ländern mit besonders hoher ESBL-Prävalenz aufgehalten haben (z. B. Osteuropa, Griechenland), ist bei Infektionen an ESBL-Bildner zu denken.

Cephalosporine und Fluorchinolone als ESBL-Treiber

Durch die Antibiotikatherapie kann es zur Selektion von Antibiotika-resistenten Erregern und der unerwünschten Entwicklung einer Kolonisation oder Infektion kommen. Retrospektive Analysen von Interventionsstudien oder Auswertungen epidemiologischer Daten haben gezeigt, dass nicht alle Antibiotika über ein gleich hohes Potenzial für die Selektion resistenter Erreger verfügen.

Das in diesem Zusammenhang genannte Phänomen des ökologischen Kollateralschadens („Collateral damage“) durch die Selektion multiresistenter ESBL-bildender Enterobacteriaceae wurde vor allem bei häufigem Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 und beim Einsatz von Fluorchinolonen gefunden. Cephalosporine und Fluorchinolone gelten daher als wichtige Risikofaktoren für die ESBL-Selektion [8, 34, 44, 55, 65].

Nach den in der Literatur beschriebenen Daten selektieren Cephalosporine mit einer Oxyimino-Gruppe, wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim, (häufig und über einen längeren Zeitraum gegeben) Resistenzen bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae [26, 32, 34, 53, 56]. Dies gilt auch für die immer mehr an Bedeutung gewinnenden CTX-M-Beta-Lactamase-Bildner, wie in einer prospektiven Kohortenstudie an 22 spanischen Kliniken gezeigt werden konnte [54]. Kruger et al. berichteten über eine Analyse der Risikofaktoren für eine Infektion mit ESBL-Bildnern bei 104 Patienten mit Bakteriämien durch ESBL-bildende K. pneumoniae. Hierbei ergab die univariate Analyse, dass neben einer antibiotischen Vorbehandlung mit Cephalosporinen der Gruppe 3 (hier Ceftriaxon) auch eine Vorbehandlung mit Cefepim (Cephalosporin der Gruppe 4) ein signifikanter Risikofaktor war ($p < 0,05$) [31].

Notwendigkeit der ESBL-Identifizierung im Labor (ESBL-Screening)

Es ist von klinischer Bedeutung, im mikrobiologischen Labor Klebsiellen und E. coli auf ihre Fähigkeit, ESBL zu bilden, zu testen. Diese ESBL-Bildner sollen – nach wie vor – auch dann als resistent gegenüber Cephalosporinen und Aztreonam betrachtet werden, wenn die MHK-Werte (minimale Hemmkonzentration) im sensiblen Bereich liegen. Obwohl Cephalosporine durch ESBL hydrolysiert werden, zeigen sich einige Erreger, die ESBL bilden, innerhalb der In-vitro-Testung gegenüber Cephalosporinen empfindlich, dies gilt aber nur in vitro.

In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurden die Ergebnisse von 32 Patienten ausgewertet, die eine Bakteriämie mit ESBL-Bildnern hatten und mit Cephalosporinen therapiert worden waren. Bei vier von vier Patienten, deren MHK-Wert im intermediären Bereich lag, wurde ein Therapieversagen festgestellt. Bei 28 Bakteriämie-Patienten lag die minimale Hemmkonzentration für Cephalosporine im sensiblen Bereich, dennoch trat bei 15 dieser Patienten ein Therapieversagen auf. Aufgrund dieser Daten weisen die Autoren auf die Notwendigkeit hin, dass

Tab.1. Risikofaktoren für die Kolonisation oder Infektion mit ESBL-produzierenden Erregern [15, 31, 44, 57, 65]

Patienten aus Pflegeheimen
Aufenthalt in Rehabilitationseinrichtungen
Vorangegangene Krankenhausaufenthalte
Antibiotische Vorbehandlung
Aufenthalt in (Urlaubs-)Gebieten mit hoher ESBL-Prävalenz
Langer Klinikaufenthalt
Längere Verweildauer auf der Intensivstation
Maschinelle Beatmung
Zentraler Venenkatheter/Hämodialyse
Abdominelle Notfallchirurgie
Hohes Lebensalter
Begleiterkrankungen → hoher „Charlson comorbidity Index“ (= Score zur Vorhersage des relativen Risikos, an Komorbiditätsfaktoren zu versterben)

ESBL-Bildner auch dann als resistent gegenüber Cephalosporinen betrachtet werden, wenn die MHK-Werte im sensiblen Bereich liegen [46].

Unter Berücksichtigung dieser Daten hat die Änderung der CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)-Breakpoints (MHK-Werte unterhalb bzw. oberhalb derer Erreger als sensibel bzw. resistent eingestuft werden) für Cephalosporine bei der Präsentation im Rahmen der ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 2009 in San Francisco deutliche Kritik hervorgerufen [60]. Wenngleich die Breakpoints für Cephalosporine der Gruppe 3 nach CLSI und EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) jetzt niedriger sind als zuvor, ziehen Experten folgende kritische Schlussfolgerung: Durch die neuen CLSI-Breakpoints wird eine signifikante Anzahl an ESBL nicht erkannt, so dass diese ESBL-produzierenden Erreger möglicherweise als empfindlich gegenüber einigen Antibiotika, insbesondere Cephalosporinen, ausgewiesen werden, während sie vorher als ESBL-Bildner immer als Cephalosporin-resistent eingestuft wurden und eine solche Therapie demnach keinesfalls empfohlen worden wäre [2, 60, 61]. Hierdurch besteht die erhöhte Gefahr für Therapieversager wie die oben beschriebene Untersuchung von Paterson zeigt [46].

Eine Untersuchung und Identifizierung ESBL-bildender Enterobacteriaceae unter Einsatz der entsprechenden Methoden (ESBL-Screening) ist auch nach Änderung der CLSI- und EUCAST-Breakpoints notwendig [2, 6, 37]. Dies ist sowohl für die Erhebung epidemiologischer Daten, als auch für die Therapieempfehlung von besonderer Bedeutung [2].

Signifikant höhere Letalität bei inadäquater Initialtherapie von ESBL-Infektionen

Goff et al. zeigten in einer retrospektiven Untersuchung, dass die Letalität bei Patienten mit Infektionen durch ESBL-positive Enterobacteriaceae, die keine adäquate empirische First-Line-Therapie erhalten hatten, signifikant höher war als in der Patientengruppe, die von Anfang an adäquat therapiert wurde (25% vs. 19%; $p=0,01$) [24].

Tumbarello et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohorten-Studie, inwieweit eine inadäquate empirische Initialtherapie Auswirkungen auf die Letalität von Patienten hat, bei denen ESBL-bildende Enterobacteriaceae in der Blutkultur nachgewiesen wurden. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 186 Patienten mit ESBL-bildenden *E. coli* ($n=104$), *Klebsiella pneumoniae* ($n=58$) und *Proteus mirabilis* ($n=24$) ausgewertet. Bei initial inadäquat therapierten Patienten (89/186) wurde eine dreimal so hohe Letalität dokumentiert im Vergleich zu initial adäquat therapierten Patienten (59,5% vs. 18,5%, $p<0,001$) (Abb. 6) [62].

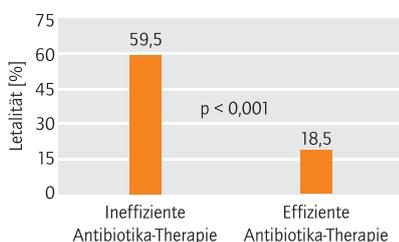


Abb. 6. Signifikant erhöhte Letalität bei inadäquater empirischer Initialtherapie von ESBL-Infektionen (Erregernachweis in der Blutkultur) [mod. nach 62]

Geringere ESBL-Rate und Kosteneinsparung durch frühzeitige adäquate Therapie

Nachdem Cephalosporine in verschiedenen Untersuchungen als Risikofaktoren für eine ESBL-Selektion identifiziert worden waren, haben einige Kliniken ihren Cephalosporin-Verbrauch drastisch reduziert, wodurch auch ein signifikanter Rückgang der ESBL-Rate erzielt werden konnte [34, 44, 48, 52]. In Interventionsstudien konnte dies zum Beispiel durch den Wechsel auf ein gegen ESBL-Bildner gut wirksames Carbapenem-Antibiotikum erreicht werden [36].

Zwar erscheint ein breiter Cephalosporin-Einsatz zunächst als preiswert, allerdings verursachen ESBL-Selektion beziehungsweise die Weiterverbreitung ESBL-bildender Infektionserreger enorme Zusatzkosten u. a. durch potenzielle Therapieversager, erforderliche Patientenisolierung und Bettensperrung.

Vorteile der Carbapeneme bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae

Bei Infektionen durch ESBL-produzierende *E. coli* oder *Klebsiella* spp. führte die Behandlung mit Carbapenemen zu sehr guten Ergebnissen hinsichtlich Überlebensrate und bakterieller Eradikation [7, 16, 26, 44, 65]. Ceftriaxon, Cefotaxim und Ceftazidim oder ein Fluorchinolon führten häufiger zu Therapieversagen, auch wenn die Erreger in vitro als empfindlich ausgewiesen worden waren [7, 16, 34, 48]. Die Arbeitsgruppe Patterson et al. untersuchte im Rahmen einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie die klinischen Ergebnisse verschiedener Antibiotika-Regime im direkten Vergleich bei nachgewiesenen Bakteriämien durch ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae*-Stämme [41, 48]. Eine Monotherapie mit Carbapenemen führte innerhalb der ersten fünf Tage zu einer signifikant niedrigeren Letalität im Vergleich zu anderen Antibiotika (Fluorchinolonen, Cephalosporinen u. a.) [46, 48]. Die Autoren folgerten daraus, dass ein Therapieversagen bei Infektionen durch ESBL-produzierende *K. pneumoniae* mit einer hohen Letalität verbunden und die Wahl des richtigen Antibiotikums für das Überleben des Patienten entscheidend ist [48].

Aus der Gruppe der Carbapeneme stehen zurzeit vier Antibiotika zur Verfügung, die nach der Einteilung der Paul Ehrlich-Gesellschaft (PEG) als *Carbapeneme der Gruppe I* mit *Pseudomonas*-Wirksamkeit (Imipenem, Meropenem und Doripenem) und *Carbapeneme der Gruppe II* ohne *Pseudomonas*-Wirksamkeit (Ertapenem) klassifiziert werden [64].

Gute klinische Wirksamkeit und geringes Resistenzselektionspotenzial von Ertapenem

Nur wenige neue Substanzen mit guter Wirksamkeit bei gramnegativen Erregern, einschließlich Nonfermentern wie *P. aeruginosa*, sind in absehbarer Zeit zu erwarten.

Andererseits zeigen die Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2007, dass die Resistenzraten gegenüber den *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika Imipenem, Cefotaxidim und Piperacillin-Tazobactam kontinuierlich angestiegen sind und Werte um die 30% erreichen [30, 49]. Um die Resistenzentwicklung nicht unnötig weiter zu fördern, sollte der Einsatz *Pseudomonas*-wirksamer Antibiotika

Tab. 2. Indikationsgebiete für Carbapeneme der Gruppe II (Ertapenem) auf Normal- und Intensivstation [59]

Schwere, ambulant erworbene Pneumonie: - Ältere Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (Grunderkrankungen) - Patienten aus Alten- und Pflegeheimen - Alkoholiker
Nosokomiale Pneumonien, wenn keine Risikofaktoren für eine mögliche Pseudomonas-Infektion vorliegen
Aspirationspneumonie/erwartete Anaerobier-Infektion, Patienten mit neurologischer Beeinträchtigung und Schluckbeschwerden
Intraabdominelle Infektionen: - Schwere ambulant erworbene intraabdominelle Infektionen bei Patienten mit Organdysfunktion, die Inotropika benötigen, mit einem APACHE-II-Score >20 oder einer erforderlichen Aufnahme auf die Intensivstation - Patienten mit einem Risiko für ESBL-produzierende Enterobakterien und/oder Fluorchinolon-resistenten Erregern, zum Beispiel Patienten aus Pflegeheimen - Nachweis polymikrobieller Infektionen oder ESBL
Infektionen in der Gynäkologie
Infektionen der Haut und Weichgewebe
Infektionen des diabetischen Fußes

daher vor allem den Patienten zugutekommen, die besondere Risikofaktoren für diesen Erreger aufweisen. Bei Infektionen mit Verdacht auf ESBL-bildende Enterobacteriaceae, bei denen eine Pseudomonas-Beteiligung unwahrscheinlich ist, und bei nachgewiesenen ESBL-Infektionen, stellt Ertapenem als Carbapenem der Gruppe II eine wichtige Therapieoption dar, die Vorteile bietet. Weitere Indikationsgebiete sind in **Tabelle 2** angegeben.

Lye et al. untersuchten im Rahmen einer retrospektiven Studie die klinische Wirksamkeit von Ertapenem bei 47 Patienten mit Bakteriämien durch multiresistente gramnegative Erreger (überwiegend *K. pneumoniae* und *E. coli*), davon 79% ESBL-Bildner. Ein Therapieerfolg konnte bei 96% der Patienten erzielt werden [37a]. Über vergleichbare Erfolgsraten (92%) berichten Teng et al. bei einer Auswertung von 50 Ertapenem-Behandlungen innerhalb eines Zeitraumes von 13 Monaten. Alle Patienten hatten Infektionen mit gramnegativen Erregern, überwiegend ESBL-Bildnern, bei 33% lag eine Bakteriämie vor. Die Autoren bewerten Ertapenem als eine wichtige Therapieoption für die Behandlung von ESBL-Infektionen [61a].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der vermehrte Einsatz von Ertapenem nicht zu einem Anstieg

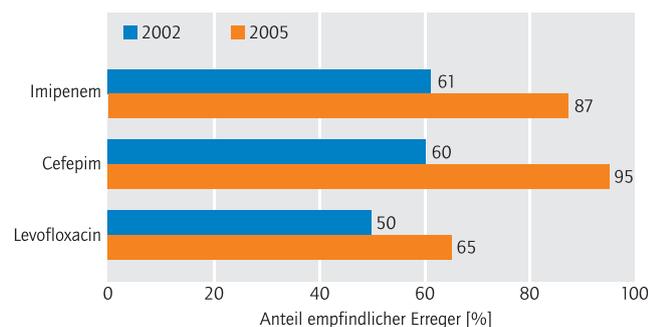


Abb. 7. Anstieg der Empfindlichkeit nach Aufnahme von Ertapenem ins Antibiotika-Portfolio [mod. nach 25]

der Resistenzrate gegenüber Imipenem und Meropenem bei Erregern nosokomialer Infektionen, speziell bei *Pseudomonas aeruginosa*, führte. Vielmehr sank nach Aufnahme von Ertapenem ins Antibiotika-Portfolio die Resistenz bei *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens* und *P. aeruginosa* gegenüber Imipenem, Piperacillin-Tazobactam, Levofloxacin und Cefepim oder blieb zumindest konstant. Die Autoren folgern, dass der verstärkte Einsatz von Ertapenem keinen negativen Effekt auf die Empfindlichkeiten gramnegativer „Problemkeime“ (einschließlich *P. aeruginosa*) gegenüber Imipenem, Cefepim, Levofloxacin und Piperacillin-Tazobactam hat, sondern die Empfindlichkeitsraten günstig beeinflussen kann (Abb. 7) [14, 23–25, 36, 59, 69].

Wirkungsspektrum von Ertapenem und aktuelle Resistenzraten

Ertapenem ist breit wirksam gegen grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich Anaerobier. Das Wirkungsspektrum beinhaltet im grampositiven Bereich Pneumokokken einschließlich Penicillin- und Makrolid-resistente Stämme und Beta-Lactamase-bildende Methicillinempfindliche Staphylokokken. Ertapenem ist mit Ausnahme von Metallo-Beta-Lactamasen und Carbapenemasen (KPC), weitgehend Beta-Lactamase-stabil, so dass gramnegative „Problemkeime“ wie ESBL-bildende Enterobacteriaceae und Fluorchinolon-resistente *E. coli* sicher erfasst werden [10, 25, 27, 29, 42, 43, 49].

Die gute Wirksamkeit konnte auch klinisch bei Patienten mit ESBL-Infektionen belegt werden [36]. In einer multizentrischen Studie in Deutschland mit insgesamt 3 063 Isolaten zeigte Ertapenem im Vergleich zu den anderen getesteten Substanzen die stärkste antibakterielle Aktivität bei *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und Enterobacteriaceae. Die Überlegenheit in der Wirksamkeit wurde vor allem bei ESBL-Bildnern (n=40) deutlich [63] (Abb. 8).

Ertapenem-Ergebnisse der SMART-Studie 2008

Die SMART-Studie ist eine fortlaufende, weltweite Studie zur Überwachung von mikrobiologischen Resistenzentwicklungen bei klinischen Isolaten (Study for monitoring antimicrobial resistance trends) [13]. Ziel der Untersuchungen ist ein Vergleich der Sensibilität verschiedener Enterobacte-

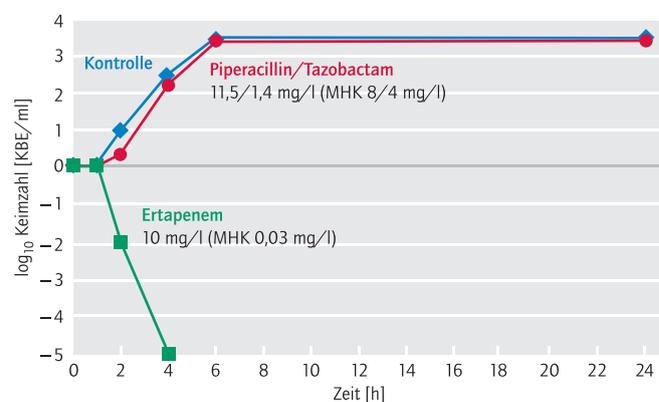


Abb. 8. Bakterizide Wirkung von Ertapenem im Vergleich; Absterbekinetik ESBL-bildender *E. coli* im In-vitro-Modell [mod. nach 63]
KBE: koloniebildende Einheiten; MHK: minimale Hemmkonzentration

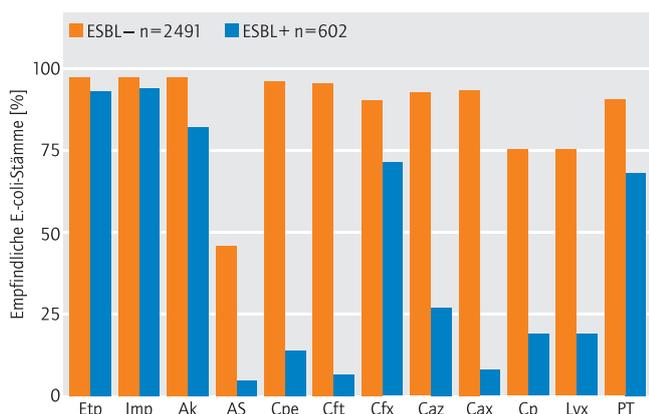


Abb. 9. Hohe Empfindlichkeit von E. coli einschließlich ESBL-bildender Isolate gegenüber Ertapenem (Ergebnisse SMART 2008 weltweit [mod. nach 1])
 Etp: Ertapenem; Imp: Imipenem; Ak: Amikacin; AS: Ampicillin/Sulbactam; Cpe: Cefepim; Cft: Cefotaxim; Cfx: Cefoxitin; Caz: Ceftazidim; Cax: Ceftriaxon; Cp: Ciprofloxacin; Lvx: Levofloxacin; PT: Piperacillin/Tazobactam

riaceae gegenüber einer Reihe häufig bei Klinikinfektionen eingesetzter Antibiotika. Im Rahmen des SMART-Surveillance-Programms wurden 2008 weltweit 3093 E.coli-Isolate in 116 Labors in 44 Ländern auf ihre Empfindlichkeit untersucht [1]. In Europa wurden insgesamt 1331 E.coli-Stämme getestet, von denen 14,5% ESBL-positiv waren [1]. **Abbildung 9** zeigt die In-vitro-Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei E. coli weltweit. Unter den getesteten Antibiotika waren nur gegenüber Ertapenem und Imipenem mehr als 90% aller Stämme empfindlich [1].

Ertapenem-Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie 2007

Unter den im Rahmen der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2007 getesteten Beta-Lactam-Antibiotika zeigte Ertapenem eine konstant hohe Empfindlichkeit bei Enterobacteriaceae. E. coli (n=648) – auch ESBL-Bildner und Fluorchinolone-resistente Stämme – erwiesen sich zu 100% als empfindlich. Gleiches gilt für Klebsiella pneumoniae (n=273) mit einer Ertapenem-Empfindlichkeit von 99,6% und Klebsiella oxytoca (n=149) mit einer Empfindlichkeit von 99,3% [30, 49]. Ertapenem sollte bevorzugt dort eingesetzt werden, wo mit ESBL-bildenden „Problemkeimen“ gerechnet werden muss, P. aeruginosa aber nicht zu erwarten ist. Da viele ESBL mittlerweile auch im ambulanten Bereich vorkommen können, ist dies bei der Therapie von Risikopatienten besonders zu beachten.

Fazit

Ein verantwortungsvoller Antibiotikaeinsatz und eine verbesserte Infektionskontrolle sind wichtige Voraussetzungen für die Reduzierung einer weiteren Resistenzselektion und des damit einhergehenden vermehrten Vorkommens schwer therapierbarer multiresistenter Infektionserreger. Steigende Resistenzraten gegenüber den im Krankenhaus verwendeten Standardantibiotika wie Fluorchinolonen und Cephalosporinen der Gruppe 3 erhöhen den Bedarf an Breitspektrumantibiotika mit hoher Beta-Lactamase-Stabilität, breitem Wirkungsspektrum bei grampositiven und gramnegativen Erregern und geringem Resistenzselektionspotenzial [33, 34]. Insbesondere die in den letzten Jahren

stark angestiegene Zahl ESBL-bildender Enterobacteriaceae schränkt die Auswahl der geeigneten Therapieoptionen ein, wie auch die in Deutschland durchgeführten Resistenz-Surveillance-Studien belegen.

Das Carbapenem-Antibiotikum Ertapenem ist daher als eine wichtige Therapieoption für die empirische Initialtherapie zu bewerten. Während die Zahl ESBL-bildender Erreger und die damit einhergehende Multiresistenz gegenüber vielen Antibiotika-Klassen zunimmt, erweist sich Ertapenem im Verlauf der Jahre aufgrund seiner nach wie vor exzellenten In-vitro-Wirksamkeit, die auch klinisch bestätigt wurde, als eine konstant gute und verlässliche Therapieoption.

Eine nicht adäquate empirische initiale Behandlung von ESBL-Infektionen kann eine signifikant höhere infektionsbedingte Letalität zur Folge haben. Neben krankenhaushygienischen Maßnahmen ist die wirksame empirische First-Line-Therapie, die ESBL-bildende Erreger erfasst und eine weitere Ausbreitung und Übertragung verhindert, bei Patienten mit Risikofaktoren somit von besonderer Bedeutung. Hierdurch können kostenintensive Maßnahmen wie Patientenisolierung und Bettensperrung, die bei ESBL-Ausbrüchen erforderlich sind, verhindert werden. Eine Erregerelimination ist möglich.

ESBL-producing Enterobacteriaceae - a new challenge in antibiotic treatment

In Germany resistance against standard antibiotic regimens in hospital due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) is increasing. Inappropriate antibacterial therapy of infections caused by ESBL-producing pathogens is associated with significantly increased mortality. Timely empirical antibiotic therapy with highly effective agents could minimize the emergence of resistance and prevent the spread of resistance to other patients. Carbapenems are drugs of choice with excellent treatment results regarding clinical success and bacterial eradication in patients with ESBL infections. The carbapenem antibiotic ertapenem is recommended as an important treatment option for empirical first line therapy in patients with risk factors for infections caused by ESBL-producing organisms. Although the number of drug resistance against many antibiotics is increasing ertapenem preserves an excellent in vitro activity and shows reliable clinical success rates.

Key words: ESBL, Enterobacteriaceae, resistance, treatment options, carbapenems, ertapenem

Literatur

1. Badal R, Bouchillon S, Johnson A, et al. Global susceptibility pattern of E. coli from intra-abdominal infections to ertapenem and comparators – SMART 2008. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Poster E-1477.
2. Badal R, Hawser S, Bouchillon S, et al. Evaluation of EUCAST and CLSI cephalosporin breakpoints vs. ESBL⁺ and ESBL⁻ E. coli, K. pneumoniae and K. oxytoca in the SMART study. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Poster E-204.
3. Barraud O, Martinez Izquierdo S, Denis F, et al. High prevalence of integrons among ESBL-enterobacteria in a French hospital. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract C2-692.
4. Bogaerts P, Sel E, Berhin C, et al. Evaluation of a DNA-based low density microarray method for the detection and identification of ESBL in Enterobacteriaceae. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract D-723.
5. Breier A, Sohr D, Geffers C, Gastmeier P. Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstation. Intensivmed 2009;46:220–7.
6. Buiting B, Willemsen I, Kluytmans J. Evaluation of a selective agar with AmpC inhibition for detection of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract D-720.
7. Burgess DS, Hall RG II, Lewis JS II, et al. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2-year period. Pharmacotherapy 2003;23:1232–7.
8. Campos J, Cuevas O, Lá Zaro E, et al. Rapid increase of ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in blood iso-

- lates of *Escherichia coli* in relation to antibiotic consumption (Spain, 2001–2008). 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract C2-101.
9. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585–90.
 10. Cunha BA. Ertapenem: a review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Drugs Today* 2002;38:195–213.
 11. DeChamps C, Rouby D, Guelon D, et al. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. *J Hosp Infect* 1991;18:5–13.
 12. DuBin, Chen D, Liu D, et al. Restriction of third generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. *Crit Care Med* 2003;31:1088–98.
 13. DiNubile M, Satishchandran V, Harvey C, Tepler H. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns among *E. coli* causing intra-abdominal infections (IAI): Results from SMART 2003. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, USA 2004: Poster C2-1329.
 14. DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:443–9.
 15. Doernberg SB, Winston LG. Risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract K-277.
 16. Endimiani A, Luzzaro F, Pirelli M, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum β -lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004;38:243–51.
 17. Fernández-Cruz A, Eworo A, Alcalá L, et al. Delay in administration of adequate antimicrobial therapy correlates with a worse prognosis in an unselected population with bloodstream infection (BSI). 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, Sept. 12–15, 2009: Poster K-257.
 18. Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super integrons. *Clin Microb Infect* 2004;10:272–88.
 19. Fluit AC, Schmitz FJ. The use of molecular techniques to detect antimicrobial resistance in clinical bacterial isolates. *Microbiol Today* 2001;28:14–5.
 20. Frank UK, Meyer E, Kaier K. Epidemiology and econometrics: Using time-series analysis to observe the impact of bed occupancy rates on the spread of multi drug-resistant bacteria. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract K-530.
 21. Geisel R, Schmitz FJ. Aufbau, Funktion und Verbreitung von Integrons als mobile Überträger von Antibiotikaresistenzgenen. *Der Mikrobiologe* 2000;10:201–7.
 22. Geisel R, Schmitz FJ. Mobile genetische Resistenzdeterminanten – eine Herausforderung für die Krankenhaushygiene. In: Knoll KH (eds.). Supplementheft 14 der Buchreihe: Angewandte Krankenhaushygiene – Mitteilungen zur Realisierung von Hygienemaßnahmen in Gesundheitseinrichtungen. Marburg: Institut für Krankenhaushygiene, 2004:141–54.
 23. Goff DA, Mangino J. Ertapenem: effect on gram-negative pathogens 7 months after formulary addition. 44th ICAAC, Washington, DC, Oct 30 – Nov 2, 2004: Abstract K-343.
 24. Goff DA, Mangino JE. Impact of effective initial antibiotic therapy on clinical outcomes of patients with extended spectrum β -lactamases (ESBL)-infections. 46th ICAAC San Francisco, 2006: Abstract K-1520.
 25. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2389–94.
 26. Höfken G, Lorenz J, Kern W, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen, unteren Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Update 2009. *Chemother J* 2009;18:189–251.
 27. Jones RN. In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. *J Chemother* 2001;13:363–76.
 28. Kaase M, Groß A, Szabados F, et al. The fluoroquinolone resistance determinant *aac(6)-Ib-cr* is carried on the same plasmid as CTX-M genes in ESBL isolates from Germany. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract C2-714.
 29. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J. Resistenz bei häufig isolierten Enterobacteriaceae gegenüber Breitspektrumantibiotika. *Chemother J* 2006;15:178–90.
 30. Kresken M. Highlights der PEG-Resistenzstudie 2007. *Chemother J* 2008;5:232.
 31. Kruger M, Terreri MA, Gortz LW, et al. Cefepime is a risk factor of EXBL-Klebsiella pneumoniae bacteremia (ESBL-KB) in a hospital with high incidence. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract K-273.
 32. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003;53:39–45.
 33. Livermore D: ESBL-types, mechanism, and detection in routine laboratories. Königswinter: PEG/BSAC-Bad Honnef Symposium, 2007: Abstract.
 34. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005;5:450–9.
 35. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:331–44.
 36. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:306–11.
 37. Luper D, Brasso W, Fortune V, et al. EUCAST vs. CLSI cephalosporin breakpoints: Resistance detection in ESBL-producing Enterobacteriaceae using BD Phoenix with the BDxpert System. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract D-733.
 - 37a. Lye DC, Wijaya L, Chan J, et al. Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing and multidrug-resistant gram-negative bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:831–4.
 38. Marchaim D, Lidji S, Carmeli Y, et al. National multi-center study of risk factors and outcomes of ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteremia upon hospital admission. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract K-274.
 39. Mebis J, Goossens H, Bruyneel P, et al. Decreasing antibiotic resistance of Enterobacteriaceae by introducing a new antibiotic combination therapy for neutropenic fever patients. *Leukemia* 1998;12:1627–9.
 40. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353–8.
 41. Munoz LS, Hvssepian M, Snyderman DR, et al. Ertapenem for the treatment of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) producing organisms. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, USA, 2004: Abstract K-1591.
 42. Overbye KM, Kong L, Mordekhay D, et al. Activity of MK-0826 against clinical strains of cephalosporin resistant Enterobacteriaceae, including strains bearing extended-spectrum β -lactamases (ESBL). ICAAC Toronto, 2000: Abstract 380.
 43. Pankuch GA, Davies TA, Jacobs MR, et al. Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:42–6.
 44. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341–5.
 45. Paterson DL, Ko WC, von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 2004;39:31–7.
 46. Paterson DL, Ko WC, von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206–12.
 47. Paterson DL, Ko WC, von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26–32.
 48. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455–8.
 49. www.p-e-g.org
 50. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233–7.
 51. Redondo sr. CF, Chalbaud A, Alonso G. Diversity and prevalence of CTX-M- β -lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Caracas, Venezuela. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract C2-674.
 52. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118–24.
 53. Rice LB, Hutton-Thomas R, Lakticova V, et al. β -lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2005;189:1113–8.
 54. Rodríguez-Baño J, Díaz MA, Serrano L, et al. Nosocomial extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBLEC) in the CTX-M era: A prospective, multicenter cohort. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009: Abstract K-279.

55. Saely S, Kaye KS, Fairfax M, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL): A focus on previous antibiotic exposure (PAE). 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009; Abstract K-278.
56. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002;136:834–44.
57. Salvia A, Balice M, Vidal Samsó J, et al. Risk factors for ESBL carriage at admission to rehabilitation centers. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009; Abstract K-281.
58. Schmitz FJ, Geisel R, Schulze-Röbbecke R, Idel H. Einfluss von Hygienemaßnahmen auf die Prävalenz von MRSA und Klasse 1 Integrons in Enterobacteriaceae. *Hygiene Med* 2001;26:379–84.
59. Schmitz FJ. Ertapenem als Therapieoption. Eine mikrobiologische Bestandsaufnahme vor dem Hintergrund steigender Antibiotika-Resistenz. *Chemother J* 2006;15:57–68.
60. Sharp S, Bennett K, Coover A. CLSI modified cephalosporin breakpoints will not detect all ESBL-producing Enterobacteriaceae as compared to currently recommended CLSI confirmatory testing. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009; Abstract D-734.
61. Smith Moland E, Black JA, Hanson ND, et al. Concerns about ESBL testing in 2010. 49th ICAAC, San Francisco, CA, USA, September 12–15, 2009; Abstract D-728.
- 61a. Teng C, Chen H, Chan J, et al. Ertapenem for the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:356–9.
62. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1987–94.
63. Ullmann U, Shah PM. Vergleich der In-vitro-Aktivität von Ertapenem mit fünf anderen Beta-Lactam-Antibiotika – Ergebnisse einer deutschen multizentrischen Studie. *Chemother J* 2005;14:79–83.
64. Vogel F, Bodmann KF und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004;13:46–105.
65. Weber DJ. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. *Int J Infect Dis* 2006;10(Suppl 2):S17–24.
66. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 2002;34:135–46.
67. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in York, UK. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:735–43.
68. Woodford N, Ward E, Kaufmann ME, et al. “Molecular characterisation of *Escherichia coli* isolates producing CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in the United Kingdom” (PDF). Health Protection Agency. http://www.hpa.org.uk/cfi/armr/ARMRL_posters/Woodford%20ECCMID%202004%20poster.pdf. Retrieved 2006-11-19.
69. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027–52.

— Bücherforum —

Supportivtherapie in der Onkologie

Herausgegeben von Petra Feyer und Petra Ortner. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS). Urban & Vogel, München 2009. 272 Seiten. Broschiert. 28,95 Euro.

Die beiden Herausgeberinnen Prof. Dr. med. Petra Feyer, Vorsitzende der ASORS, und Dr. rer. nat. Petra Ortner konnten für dieses Buchprojekt 30 weitere Autoren, die in den unterschiedlichsten Bereichen bei der Betreuung onkologischer Patienten tätig sind, gewinnen. Das Buch hat den Anspruch, einen möglichst vollständigen, aktuellen Überblick über das gesamte Spektrum der Supportivtherapie in der Onkologie zu bieten und dabei als praktischer Ratgeber und Leitfaden zu dienen. In 22 Kapiteln wird nicht nur auf die klassischen Themen wie Übelkeit und Erbrechen und weitere Toxizitäten unter Chemotherapie eingegangen, sondern auch rehabilitative Maßnahmen und psychosoziale Themen nehmen einen Teil des Buchs ein.

Beim Durcharbeiten des Buchs hatten auch die Kollegen aus unterschiedlichen Fachdisziplinen, die ich für diese Buchbesprechung zu Rate gezogen habe, einen zwiespältigen Eindruck:

Bei den klassischen Themen werden weitgehend nur die – den meisten hoffentlich sowieso bekannten – Leitlinien wiedergegeben. Es fehlen aber oft die wichtigen konkreten, praktischen Beispiele. Der Bezug zwischen den einzelnen Kapiteln ist nur selten zu finden und etliche Fehler trüben das Gesamtbild. Nach den ersten 110 Seiten hätte ich das Buch am liebsten weggelegt, so schwach sind die meisten Kapitel bis dahin. Zum Glück habe ich weitergelesen, denn danach kommen einige sehr gute Kapitel! Herausragendes Beispiel ist sicherlich das Kapitel über Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen. Hier ist es der Autorin auf relativ wenigen Seiten gelungen, nicht nur einen groben Überblick zu bieten, sondern auch eine Fülle von praktischen Details zusammenzustellen. Die Artikel, die sich mit den Nebenwirkungen in der Radioonkologie beschäftigen, waren für mich eine Bereicherung, da ich mit dieser Thematik bislang weniger zu tun hatte. Das Thema „Komplementäre und alternative Methoden“ erfreut in seiner Sachlichkeit genauso wie die engagiert geschriebenen Einblicke in die Palliativmedizin und in ethische Fragestellungen. Insgesamt hätte ich mir in vielen Artikeln noch mehr Informationen



gewünscht. Die häufigen Hinweise auf vertiefende Literatur kommen dem aber schon entgegen. Gerade hierbei wird aber deutlich, dass ein so knappes Buch dem Anspruch „praktischer Ratgeber und Leitfaden“ zu sein, nicht gerecht werden kann. In nahezu allen Bereichen ist das Studium vertiefender Literatur für den dort Tätigen unabdingbar. Um einen Blick über den Tellerrand der eigenen Disziplin zu ermöglichen, ist das Buch gleichwohl nützlich.

Dem Buch wünsche ich bei nachfolgenden Auflagen eine bessere Vernetzung der unterschiedlichen Themenbereiche, weil gerade das gemeinschaftliche Betreuen onkologischer Patienten die wichtigste Herausforderung für alle in diesem Bereich Tätigen ist.

Mathias Nietzsche, Dortmund

Aus Forschung und Entwicklung

Lungenkarzinom

Signaltransduktionshemmung – was gibt es Neues?

Die Zukunft der Behandlung des Lungenkarzinoms gehört – zumindest zum Teil – neuen zielgerichteten Therapien, die auf unterschiedliche Weise auf die verschiedensten Signaltransduktionswege einwirken. Neue Targets sind beispielsweise IGFR und c-Met.

Zum genauen Wirkungsmechanismus von Signaltransduktionshemmern ist relativ wenig bekannt, die klinische Wirksamkeit, beispielsweise bei Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), ist jedoch nachgewiesen. Zur Behandlung bei Resistenz gegen EGFR-Hemmer werden derzeit drei Prinzipien verfolgt, und zwar

- Hemmung des Insulinwachstumsfaktor-Rezeptors (IGFR)
- EGFR-Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation
- c-Met-Inhibitoren

IGFR-Hemmer

Der EGFR moduliert sein Proliferations-signal über eine ganze Reihe von Transduktionswegen. Daneben gibt es den IGFR, der ebenfalls bei Patienten mit Bronchialkarzinom überexprimiert wird und der ähnliche Signaltransduk-

tionswege hat. Der IGFR ist möglicherweise Modulator für einen Escape-Mechanismus, um die Tumorzelle weiter proliferieren zu lassen, wenn der EGFR therapeutisch gehemmt wird.

Der IGFR kann – wie der EGFR – durch monoklonale IGF-Antikörper oder durch kleinmolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) gehemmt werden. Die TKI sind meist noch in der präklinischen Phase, zwei Antikörper sind in Phase III der klinischen Prüfung (Tab. 1). Mit Figitumumab (CP-751-871) war in einer Phase-II-Studie die Ansprechrate von 78% bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen beeindruckend. Die dann gestartete Phase-III-Studie Advigo wurde Ende 2009 zunächst aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Die Ergebnisse stehen noch aus, aber der primäre Endpunkt Gesamtüberleben scheint nicht erreicht worden zu sein.

Tab. 1. IGF1-Rezeptor-Antikörper in klinischer Entwicklung [nach Reck] (AK = Antikörper)

Substanz	Firma	Klasse	Status
IMC-A12	Imclone	Humaner IgG1-AK	Phase II
AMG-479	Amgen	Humaner AK	Phase II
SCH-717454	Bayer-Schering	Humaner AK	Phase II
AVE-1642	Sanofi Aventis	Humanisierter AK	Phase II
MK-0646	MSD Sharp & Dohme	Humaner IgG-AK	Phase III
R1507	Roche	Humaner IgG-AK	Phase II
CP-751871	Pfizer	Humaner IgG2-AK	Phase III

Zweitgenerations-TKI

Lapatinib und BIBW 2992 (Abb. 1) sind Beispiele für Zweitgenerations-TKI, die bei Tumorzellen mit Resistenz-vermittelnder Mutation des EGFR eine hohe Aktivität zeigen. BIBW 2992 ist ein dualer irreversibler Hemmer der Tyrosinkinasen EGFR und HER2, der sich der-

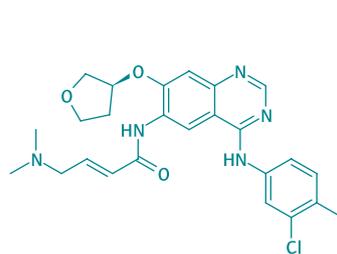


Abb. 1. BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim): Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation

EML4-ALK

EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4

ALK: anaplastic lymphoma kinase

EML4-ALK ist ein Fusionsgen, das durch Translokation (Inversion) eines kleinen Abschnitts von Chromosom 2p entsteht. Das dadurch kodierte Protein EML4-ALK, eine onkogene Tyrosinkinase, wird bei 5 bis 7% der NSCLC-Patienten gefunden.

zeit in Phase III der klinischen Prüfung bei Patienten mit Lungenkarzinom befindet.

c-Met-Inhibitoren

c-Met ist eine Rezeptortyrosinkinase, die durch direkte Aktivierung eines Signaltransduktionsweges unabhängig von EGFR an der Regulation von Zellproliferation, Invasion und Metastasierung beteiligt ist. Sie ist bei Patienten mit NSCLC in 60 bis 80% der Fälle überexprimiert. Mehr als zehn c-Met-Hemmer befinden sich derzeit in klinischer Prüfung, meist in Kombination mit EGFR-TKI. Ein Beispiel ist der c-MET- und ALK-TKI PF-02341066 (Abb. 2). Er ist bei einer Translokation des ALK-Proteins besonders wirksam, nämlich bei der EML4-ALK-Fusion (s. Kasten), die bei Lungenkarzinom mit einer Häufigkeit von 5 bis 7% auftritt. Bei vorbehandelten Patienten mit EML4-ALK-Fusion wurde mit PF-02341066 eine Ansprechrate von 53% (10/19 Patienten) erreicht, normalerweise würde man höchstens 10% erwarten. Nach acht Wochen war die Erkrankung noch bei 15/19 Patienten (79%) kontrolliert. In die A808005-Studie werden derzeit Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem

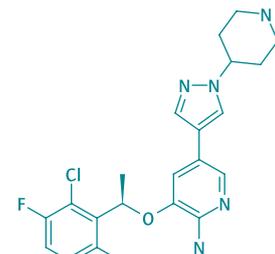


Abb. 2. c-MET- und ALK-Tyrosinkinasehemmer PF-02341066 (Pfizer)

NSCLC aufgenommen, bei denen vor Randomisierung das Target, also eine ALK-Translokation nachgewiesen sein muss. Damit wird die Studie sehr aufwendig, denn mindestens 100 Patienten

müssen gescreent werden, um einen für die Studie geeigneten Patienten zu finden. Diese werden dann randomisiert mit PF-023451066 oder Pemetrexed/Docetaxel behandelt.

Quelle

Reck M. Inhibition der Signaltransduktion. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 26. Februar 2010.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Therapiehinweise

Schlaganfallprävention

Dronedaron verhindert Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern

Eine Post-hoc-Analyse der ATHENA-Studie ergab, dass eine Behandlung mit dem Antiarrhythmikum Dronedaron (Multaq®) in der Lage ist, bei Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern ischämische Insulte zu verhindern.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Menschen mit Sinusrhythmus. Das Schlaganfallrisiko kann durch eine orale Antikoagulation um 70 bis 80% reduziert werden. Patienten mit Kontraindikationen gegen Antikoagulanzen werden mit Acetylsalicylsäure behandelt, was zu einer relativen Risikoreduktion um 20% führt. Eine weitere Option wäre eine medikamentöse Therapie, durch die ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern verhindert werden könnte. Es gibt verschiedene Antiarrhythmika, die erneutes Vorhofflimmern verhindern oder zumindest das Wiederauftreten verzögern, allerdings wurde bisher noch für keines dieser Antiarrhythmika gezeigt, dass es in der Lage ist, bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle zu verhindern.

Das seit November 2009 in Europa zugelassene Dronedaron (Multaq®) ist wie Amiodaron ein Benzofuran-Derivat, es ist allerdings nicht jodiert, wodurch unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Schilddrüse vermieden werden sollen. Der Mehrkanalblocker (Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionenkanäle) bewirkt unter anderem eine Verlängerung von Aktionspotenzial und Refraktärzeit. In zwei klinischen Phase-III-Studien mit 1237 Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern (EURIDIS und ADONIS) war Dronedaron im Vergleich zu Plazebo effektiver in der Aufrechterhaltung eines Sinus-

rhythmus und erzielte eine bessere Frequenzkontrolle bei erneutem Vorhofflimmern. In der ATHENA-Studie konnte unter Dronedaron bei Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor eine signifikante Senkung der Rate an kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalten und der kardiovaskulären Mortalität festgestellt werden [1].

Studiendesign

Die ATHENA-Studie war eine Plazebo-kontrollierte doppelblinde Parallelgruppenstudie, die insgesamt 4628 Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern einschloss [1]. Die Patienten erhielten entweder 2-mal 400 mg Dronedaron pro Tag (n=2301) oder Plazebo (n=2327). Neben dem Vorhofflimmern musste mindestens ein weiterer der folgenden Risikofaktoren bestehen: Alter ≥75 Jahre oder Alter ≥70 Jahre plus Hypertonie, Diabetes mellitus, vorangegangenes vasculäres Ereignis (Schlaganfall, TIA, systemische Embolie), Größe des linken Vorhofs ≥50 mm oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤40%. Die Beobachtungsdauer betrug im Mittel 21 ± 5 Monate.

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine Post-hoc-Analyse der Patienten, die während des Studienzeitraums einen Schlaganfall erlitten [2]. Da in früheren Studien keines

der Antiarrhythmika zu einer Reduktion der Schlaganfallrate geführt hatte, war dieser Endpunkt nicht prospektiv erfasst worden. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 72 Jahre, der CHADS₂-Score (Tab. 1; [3]) betrug in beiden Gruppen im Mittel 2. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 45% der Patienten, die in die Plazebo-Gruppe randomisiert wurden, und 46% der Patienten, die der Dronedaron-Gruppe zugeteilt wurden, orale Antikoagulanzen, 14% (Plazebo) bzw. 15% (Dronedaron) nahmen orale Antikoagulanzen in Kombination mit einem Thrombozytenfunktionshemmer und 33% (Plazebo) bzw. 31% (Dronedaron) nur Thrombozytenfunktionshemmer ein. Die restlichen Patienten (je 8%) erhielten keine antithrombotische Therapie.

Ergebnisse

In der Plazebo-Gruppe wurden insgesamt 70 Schlaganfälle, in der Dronedaron-Gruppe 46 Schlaganfälle beobachtet (Hazard-Ratio [HR] 0,66; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,46–0,96; p=0,027). Die Einnahme von Dronedaron ging somit mit einer relativen Risikoreduktion für einen Schlaganfall um 34% einher. Dieses Ergebnis war in erster Linie durch die

Tab.1. CHADS₂-Score

CHADS ₂ -Risikofaktoren	
C	Congestive heart failure (klinisch manifeste Herzinsuffizienz)
H	Hypertonie
A	Alter > 75 Jahre
D	Diabetes mellitus (behandelt)
S ₂	Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (2 Punkte!)

Jeder der ersten 4 Faktoren wird mit 1 Punkt bewertet, ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämischen Attacke in der Vorgeschichte mit 2 Punkten. Die Summe ergibt den CHADS₂-Score.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Senkung der Inzidenz ischämischer Insulte bedingt (HR 0,68; 95%-KI 0,44–1,05; $p=0,081$). Für hämorrhagische Insulte ergab sich kein Unterschied. Für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom oder kardiovaskulär bedingtem Tod ergaben sich 216 Fälle unter Plazebo und 147 unter Dronedaron. Dieser relative Unterschied von 32% war ebenfalls statistisch signifikant ($p<0,001$). Die Wirksamkeit von Dronedaron war unabhängig davon, ob Patienten antikoaguliert wurden oder nicht. Außerdem war die Wirksamkeit von Dronedaron umso besser, je höher das Schlaganfallrisiko der Patienten gemessen anhand des CHADS₂-Scores war [2].

Kommentar

Die ATHENA-Studie war eine der wichtigsten Studien zu Antiarrhythmika in den letzten Jahren. Sie zeigte, dass es mit Dronedaron möglich ist, Todesfälle und Krankenhausaufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen

signifikant zu reduzieren [1]. Ganz unerwartet war das Ergebnis, dass es unter Dronedaron auch zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen kam. Das Ergebnis wird dadurch plausibel, dass nur ischämische Insulte, nicht jedoch zerebrale Blutungen reduziert wurden. Interessant ist auch die Beobachtung, dass Dronedaron umso wirksamer war, je höher das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern war. Die Wirkung von Dronedaron kann allerdings nicht ausschließlich durch die antiarrhythmische Wirkung erklärt werden. Es ist bekannt, dass Dronedaron auch eine leichte blutdrucksenkende Wirkung hat und dass es zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz führt. Hohe Herzfrequenzen sind Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Eine Überlegenheit von Dronedaron fand sich auch bei den 616 Patienten, die beim Einschluss in die Studie bereits eine TIA oder

einen Schlaganfall erlitten hatten. Dronedaron ist daher in Zukunft eine wichtige Behandlungsoption auf der Stroke-Unit für Patienten mit Vorhofflimmern. Der Einsatz sollte allerdings mit den mitbehandelnden Kardiologen abgesprochen werden.

Quellen

1. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
2. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, et al. for the ATHENA Investigators. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174–80.
3. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Initiale HIV-Therapie

Abacavir-Lamivudin vs. Tenofovir-Emtricitabin

Bei HIV-Patienten mit initialen HIV-1-RNS-Werten von 100 000 Kopien/ml oder mehr versagte eine Therapie mit Abacavir-Lamivudin signifikant schneller als die Behandlung mit Tenofovir-Emtricitabin und führte rascher zu Nebenwirkungen. Dieses Ergebnis einer Zwischenauswertung der randomisierten Äquivalenzstudie A5202 war Anlass, die Studie für Patienten mit hohen Ausgangs-HIV-RNS-Werten vorzeitig zu entblenden.

Für die initiale Therapie bei einer Infektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) wird die Kombination aus zwei nucleosidischen/nucleotidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmer empfohlen. Die NRTI *Abacavir-Lamivudin* (Kivexa®) sowie *Tenofovir-Emtricitabin* (Truvada®) können einmal täglich verabreicht werden, besitzen eine starke antivirale Wirkung und gehen nur selten mit toxischen mitochondrialen Effekten, Lipotrophie oder Neuropathie einher. In einer vierarmigen, randomisierten, verblindeten Studie wurden beide

Therapien – in Kombination mit dem NNRTI *Efavirenz* (Sustiva®) oder dem Proteasehemmer *Atazanavir* (Reyataz®) plus niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®) – bei therapie-naiven Patienten in Bezug auf antivirale Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit verglichen. Die Studie wurde unter Federführung des US-amerikanischen National Institute of Allergy and Infectious Diseases durchgeführt.

Studiendesign

In die Studie wurden 1 858 therapie-naive HIV-positive Patienten im Alter von mindestens 16 Jahren aufgenommen. Die Studieneinschlussphase lief von September 2005 bis November 2007. Die Studientherapie bestand aus

- 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin + 600 mg Efavirenz + Plazebo,
 - 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin + 300 mg Atazanavir + 100 mg Ritonavir + Plazebo,
 - 200 mg Emtricitabin/300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat + 600 mg Efavirenz + Plazebo oder
 - 200 mg Emtricitabin/300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat + 300 mg Atazanavir + 100 mg Ritonavir + Plazebo
- jeweils einmal täglich für geplant 96 Wochen.

Die Randomisierung wurde entsprechend den HIV-1-RNS-Werten, die beim Screening vor Studieneintritt gewonnen wurden, stratifiziert ($\geq 100\,000$ vs. $< 100\,000$ Kopien/ml).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum virologisch nachweisbaren Therapieversagen, definiert als HIV-1-RNS-Wert von ≥ 1000 Kopien/ml 16 bis 24 Wochen nach Therapiebeginn oder ≥ 200 Kopien/ml nach 24 Wochen oder später.

Studienergebnis

In einer Interimsanalyse durch ein unabhängiges Expertenteam zeigten sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die NRTI-Therapie für die 797 Pa-

tienten mit einem HIV-1-RNS-Screeningwert von 100 000 Kopien/ml oder mehr. Für diese Patienten wurde die Studie deshalb entblindet.

Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 0 und 112 Wochen (im Median 60 Wochen) beobachtet worden. In diesem Zeitraum wurde in der Abacavir-Lamivudin-Gruppe bei 57 Patienten (14%) ein virologisch nachweisbares Therapieversagen registriert, im Vergleich zu 26 Patienten (7%) mit Tenofovir-Emtricitabin. Dementsprechend war die Zeit bis zu einem virologisch nachweisbaren Therapieversagen im Abacavir-Lamivudin-Arm wesentlich kürzer als im Tenofovir-Emtricitabin-Arm (Abb. 1). Signifikant kürzer war unter Abacavir-Lamivudin außerdem die Zeit bis zum Auftreten der ersten therapiebedingten Nebenwirkung vom Grad 3 oder 4 (Hazard-Ratio 1,89; 95%-KI 1,43–2,50; $p < 0,001$). Insgesamt traten bei 24 Patienten unter Abacavir-Lamivudin und bei 13 Patienten mit Tenofovir-Emtricitabin Nebenwirkungen vom Grad 4 auf.

In Bezug auf die Zeit bis zum Studienabbruch, einem weiteren primären Verträglichkeitsendpunkt, gab es keine Unterschiede.

Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen wurden hinsichtlich des immunologischen Ergebnisses festgestellt. Nach 48 Wochen lag die CD4-Zellzahl in der Abacavir-Lamivudin-Gruppe um 194 Zellen/mm³ und in der Tenofovir-Emtricitabin-

Gruppe um 199 Zellen/mm³ über dem Ausgangswert (gemessen bei jeweils 248 Patienten).

Die Patienten mit initialen HIV-RNS-Werten über 100 000 Kopien/ml wurden über ihre Gruppenzugehörigkeit in Bezug auf die NRTI informiert und konnten diese Therapie fortsetzen oder verändern. Sie werden weiter beobachtet. Für die 1061 Patienten mit initial niedrigeren HIV-RNS-Werten wurde die Studie unverändert doppelblind fortgesetzt.

Fazit

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie erwies sich die Kombination aus Abacavir-Lamivudin gegenüber der Kombination Tenofovir-Emtricitabin, jeweils in Kombination mit Efavirenz oder Atazanavir/Ritonavir, bei HIV-Patienten mit hohen HIV-1-RNS-Werten als unterlegen: Obwohl die Erfolgsraten beider Behandlungsregime mit nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren hoch waren, hatten Patienten unter Abacavir-Lamivudin ein mehr als zweifach höheres Risiko für ein virologisch nachweisbares Therapieversagen als mit Tenofovir-Emtricitabin. Auch die Zeit bis zum Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen war in der Abacavir-Lamivudin-Gruppe wesentlich kürzer. In mehreren Therapierichtlinien wird deshalb inzwischen empfoh-

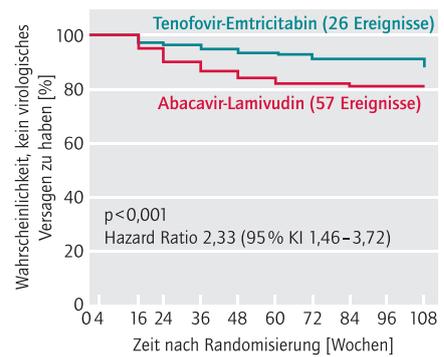


Abb. 1. Zeit bis zum virologischen Versagen [nach Sax et al.]

len, dieses Studienergebnis bei der Auswahl von nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren zu berücksichtigen, insbesondere bei Patienten mit hohen HIV-1-RNS-Werten, die zuvor noch keine antiretrovirale Medikation erhalten hatten. Die deutsche Leitlinie empfiehlt zurzeit, bei Behandlung mit Abacavir-Lamivudin konsequente und unter Umständen häufigere Kontrollen der Viruslast vorzunehmen.

Quellen

Sax PE, et al. Abacavir-Lamivudin versus Tenofovir-Emtricitabin for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med 2009;361:2230–40. www.clinicaltrials.gov (NCT00118898) (Zugriff am 01.04.2010). Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. http://leitlinien.net (Zugriff am 01.04.2010).

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapierelevanten Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungsverlust von Clopidogrel durch Amlodipin?

Clopidogrel ist ein Prodrug, das durch Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme, insbesondere über CYP2C19, in seine aktive Form überführt wird. Außerdem ist es ein Substrat von P-Glykoprotein (Pgp), so dass die intestinale Absorption von Clopidogrel theoretisch durch Arzneistoffe verändert werden kann, die P-Glykoprotein hemmen. In der vorliegenden Studie wurde un-

tersucht, inwieweit die Wirkung von Clopidogrel auf die Thrombozytenaktivität durch gleichzeitige Gabe von Calciumantagonisten verändert werden kann.

Studiendesign

Es wurden die Daten von insgesamt 623 Patienten ausgewertet, die nach einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clo-

pidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) erhielten.

Die Thrombozytenaggregation wurde mittels Licht-Transmissions-Aggregometrie unter Zugabe von 5 und 20 mM Adenosindiphosphat (ADP) bestimmt. Ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel wurde als über 70%ige Thrombozytenaggregation nach Gabe von 20 mM ADP definiert.

Insgesamt 222 Patienten (35,6%) wurde gleichzeitig zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung ein Calciumantagonist verordnet. Darunter waren 98 Patienten, die einen Calciumantagonisten mit P-Glykoprotein-inhibierenden Eigenschaften (Verapamil, Nifedipin, Diltiazem, Barnidipin) erhielten; 124 Patienten nahmen Amlodipin ein, das P-Glykoprotein nicht hemmt.

Ergebnisse

Die adjustierte mittlere ADP-induzierte Thrombozytenaggregation lag bei den Patienten, die einen Calciumantagonisten erhielten, höher als bei den Patienten, die keinen Calciumantagonisten einnahmen ($p < 0,05$). Allerdings ging lediglich die gleichzeitige Gabe von Amlodipin mit einem signifikant um das 2,3-Fache erhöhten Risiko für ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel einher.

Fazit

Die gleichzeitige Anwendung von P-Glykoprotein hemmenden Calciumantagonisten schwächte die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung ab. Dass ein signifikant verschlechtertes Ansprechen auf Clopidogrel jedoch nur unter Amlodipin festgestellt wurde, könnte nach Meinung der Autoren darauf schließen lassen, dass die Interaktionen zwischen Clopidogrel und Amlodipin von größerer klinischer Relevanz sind als die zwischen Clopidogrel und den anderen getesteten Calciumantagonisten. Da Amlodipin kein CYP-Hemmstoff ist, kann die Interaktion auch nicht über diesen Mechanismus erklärt werden.

Quelle

Harmsze AM, et al. The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting calcium channel blockers is associated with clopidogrel poor-response. *Thromb Haemost* 2010;103:920–5.

Klinisch relevante Interaktion zwischen Voriconazol und Glimepirid

Voriconazol, ein Triazol-Antimykotikum, wird vor allem bei immungeschwächten Patienten häufig zur Therapie von invasiven Pilzinfektionen eingesetzt. Voriconazol kann als Inhibitor von CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4, ähnlich wie andere Azol-Antimykotika, zu zahlreichen Interaktionen mit weiteren Arzneistoffen führen. In einem Fallbericht wurde eine solche Arzneimittelinteraktion zwischen Voriconazol und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid beschrieben, der in der Leber vor allem durch das Enzym CYP2C9 metabolisiert wird:

Bei einem 69-jährigen Diabetiker mit myelodysplastischem Syndrom mit Progress in eine akute myeloische Leuk-

ämie, der seit 7 Monaten Glimepirid einnahm und damit eine gute Blutzuckerkontrolle erreichte, entwickelte sich eine febrile Neutropenie. Daraufhin wurde eine Therapie mit 2×400 mg Voriconazol an Tag 1 und nachfolgend 2×200 mg pro Tag begonnen. Kurz nach Einnahme der ersten 200 mg-Dosis an Tag 2 der Behandlung entwickelte der Patient eine letztlich über 48 Stunden anhaltende prolongierte Hypoglykämie.

Fazit

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten der Symptome und der Einnahme von Voriconazol ist eine Arzneimittelinteraktion sehr wahrscheinlich, zudem verschwand die Hypoglykämie nach Absetzen von Voriconazol.

Aufgrund des hohen Interaktionspotenzials der Azol-Antimykotika ist bei jeder neuen Verschreibung eine Prüfung auf mögliche Interaktionen vorzunehmen und auf unerwünschte Wirkungen zu achten.

Quelle

Shobha JC, et al. Interaction between voriconazole and glimepiride. *J Postgrad Med* 2010;56:44–5.

Mögliche schwere Toxizitätssteigerung von Methotrexat bei gleichzeitiger Gabe von PPI

Eine verzögerte Ausscheidung von Methotrexat (MTX), die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, wird unter anderem mit der gleichzeitigen Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPI) in Verbindung gebracht. Als Ursache wird eine Hemmung der renalen Kalium-Protonen-ATPase durch die PPI angenommen. Dieses Enzym soll mit der H^+/K^+ -ATPase des Magens strukturverwandt sein. Da ein protonenabhängiger Mechanismus in die renale Elimination von Methotrexat involviert zu sein scheint, könnte eine Hemmung der H^+/K^+ -ATPase zu einer verzögerten Elimination führen. Ein weiterer diskutierter Mechanismus ist eine Hemmung von BRCP, eines Transportproteins, das an der Ausscheidung von MTX mitbeteiligt ist. In beiden Fällen lässt sich ein möglicher Klasseneffekt für das renale Interaktionspotenzial der PPI ableiten.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Ursachen einer verzöger-

ten Elimination von Methotrexat bei 6 Patienten (mittleres Alter: 30 Jahre) untersucht, die beim Auftreten einer Methotrexat-Toxizität eine „Rescue-Therapie“ mit Glucarpidase erhalten hatten. (Glucarpidase [rekombinante Carboxypeptidase G₂] zersetzt Methotrexat zu inaktiven Metaboliten. Die Substanz ist noch in der klinischen Entwicklung, kann aber als „Rescue-Therapie“ für einzelne Patienten abgegeben werden.)

Die verzögerte Elimination von Methotrexat ging mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einher und trat bei vier der Patienten nach dem ersten Zyklus, bei den anderen beiden Patienten nach der 2. bzw. 8. Gabe von Methotrexat auf. Als mögliche Ursachen der verzögerten Ausscheidung wurden unzureichende Flüssigkeitszufuhr ($n=1$) und Arzneimittelinteraktionen ($n=5$) vermutet. Bei den potenziellen Arzneimittelinteraktionen konnte die gleichzeitige Gabe von Piperacillin/Tazobactam ($n=1$) und Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, $n=3$; Esomeprazol, $n=2$) ermittelt werden. Ohne gleichzeitige Gabe von PPI wurde diese Toxizität weder in vorangegangenen noch in nachfolgenden Zyklen beobachtet.

Fazit

Die Autoren raten aufgrund ihrer Daten und zahlreicher anderer Fallberichte aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit zum Verzicht auf die Gabe von PPI bei einer Methotrexat-Therapie. Hierdurch lässt sich unter Umständen auch der Einsatz der hochpreisigen Glucarpidase einschränken. Die Autoren haben diese Einschränkung in ihrer Klinik in Straßburg umgesetzt.

Quelle

Santucci R, et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res* 2010;30:963–5.

Lebertoxizität bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib und Ginseng

In einem Fallbericht wurde eine durch gleichzeitige Einnahme von Ginseng induzierte Hepatotoxizität von Imatinib bei einem Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) beschrieben. Der 26-jährige Mann, der 400 mg Imatinib täglich über sieben Jahre

ohne Komplikationen eingenommen hatte, berichtete über Schmerzen im rechten Oberbauch. Im Labor zeigten sich stark erhöhte Leberwerte (ALT: 1069 U/l; AST: 481 U/l), die Leberbiopsie ergab eine akute lobuläre Hepatitis, die eine arzneimittelinduzierte Ätiologie nahelegte. Diagnostiziert wurde daher eine Imatinib-induzierte Hepatotoxizität. Nachforschungen ergaben, dass der Patient seine Gewohnheiten lediglich dahingehend geändert hatte, dass er drei Monate vor der Diagnose damit begonnen hatte, Energy-Drinks mit Panax ginseng einzunehmen. Imatinib und Ginseng wurden abgesetzt, und der Patient wurde für kurze Zeit mit Glucocorticoiden behandelt. Die Imatinib-Therapie wurde später in der

ursprünglichen Dosierung wieder eingenommen, ohne dass es zu einer erneuten Hepatotoxizität kam.

Kommentar

Hepatotoxische Nebenwirkungen unter Imatinib sind bekannt und stellen sich für gewöhnlich innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Therapiebeginn, im Median nach 100 Tagen, ein. Vom Phytopharmakon Ginseng sind keine solchen Nebenwirkungen bekannt. Man weiß jedoch, dass Ginseng-Inhaltsstoffe in vivo CYP3A4 hemmen, das wichtigste Enzym in der Metabolisierung von Imatinib. Insofern ist eine Interaktion, die auf dieser Enzymhemmung beruht, wahrscheinlich.

Dieser Fallbericht zeigt nach Ansicht der Autoren deutlich, wie wichtig ein kontinuierliches Monitoring der Leberfunktion während einer Imatinib-Therapie ist. Außerdem sollten Patienten unbedingt darauf hingewiesen werden, Ginseng und andere pflanzliche OTC-Arzneimittel zu meiden, die mit Imatinib zu interagieren vermögen.

Quelle

Bilgi N, et al. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010;44:926–8.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,
Wiesbaden

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Mukoviszidose

Aztreonam als neues inhalierbares Antibiotikum

Bei Patienten mit Mukoviszidose besteht die Notwendigkeit für neue antibiotische Therapiestrategien gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Mit dem inhalierbaren Aztreonam steht jetzt ein Antibiotikum zur Verfügung, welches im Rahmen klinischer Studien die Zeit bis zu einer erneut notwendigen antibiotischen Therapie verlängerte und respiratorische Symptome linderte. Auch die *Pseudomonas-aeruginosa*-Keimdichte im Sputum wurde reduziert. Die Studiendaten wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Gilead Sciences im Rahmen des 51. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. am 18. März in Hannover vorgestellt.

Mukoviszidose, auch zystische Fibrose genannt, ist eine genetisch bedingte, chronische, lebensbedrohliche Erkrankung, die sowohl das respiratorische als auch das Verdauungssystem betrifft. In Deutschland sind etwa 8000 Patienten betroffen. Komplikationen dieser Erkrankung sind chronische Infektionen der Atemwege, die für die Lebensqualität und Lebenserwartung entscheidend sind. Hervorgerufen werden diese unter anderem durch *Pseudomonas aeruginosa*.

Cayston® (Wirkstoff: Aztreonam) wurde von der European Medicines Agency zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch

Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 18 Jahren zugelassen und ist in Deutschland seit dem 1. April 2010 auf dem Markt. Es wird dreimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen im Wechsel mit 2-wöchigen Pausen angewandt. Die Substanz wird mithilfe eines speziellen Verneblersystems (Altera®-Vernebler) appliziert.

Aztreonam, das bereits Anfang der 80er-Jahre als parenteral applizierbares Antibiotikum eingeführt wurde, ist ein Monobactam aus der Reihe der Beta-Lactam-Antibiotika. Das antimikrobielle Wirkungsspektrum umfasst ausschließlich gramnegative Bakterien,

so dass es bei schweren bakteriellen Infektionen unklarer Genese praktisch nur in Kombination mit anderen, hauptsächlich gegenüber grampositiven Bakterien wirksamen Antibiotika eingesetzt wird. Es handelt sich um ein echtes Reserveantibiotikum. Die Substanz ist gegenüber Beta-Lactamasen stabil und es treten keine Kreuzallergien zu Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen auf. Aztreonam ist nicht Magensäure-stabil und kann deshalb nur parenteral oder lokal verabreicht werden, wie in diesem Fall als Lysin-Salz zur Inhalation.

Zur inhalativen Therapie bronchopulmonaler Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose ist es auch für die antibiotische Monotherapie geeignet, und zwar als Alternative zu den bei diesem Krankheitsbild häufig inhalativ eingesetzten Aminoglykosiden (z.B. Tobramycin), zumal sich bei dieser Antibiotika-Gruppe zunehmend Resistenzentwicklungen zeigen.

Studiendaten

Im Rahmen zweier klinischer Placebo-kontrollierter Studien, an denen insgesamt 375 Patienten mit Mukoviszidose teilnahmen, wurde die Wirksamkeit von Aztreonam belegt.

In der AIR-CF₂-Studie (CP-AI-005-Studie) wurde die zwei- oder dreimal tägliche

Inhalation von 75 mg Aztreonam gegenüber Placebo verglichen. Die Intention-to-treat-(ITT-)Population umfasste 211 Patienten mit einem Lebensalter von mindestens sechs Jahren und einem FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) zwischen 25% und 75% des Sollwerts. Darüber hinaus musste *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum oder Rachenabstrich nachweisbar sein, und die Patienten hatten bereits drei Zyklen Tobramycin i.v. oder inhalativ innerhalb der letzten 12 Monate erhalten. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum erneut notwendigen Einsatz eines i.v. oder inhalativ zu verabreichenden Antibiotikums. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Veränderungen der Atemwegssymptomatik (gemessen als Wert des CFQ-R-Fragebogens [CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; beinhaltet Fragen zu verschiedenen Gebieten, Ergebnisse werden für jedes Gebiet auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben]), der Lungenfunktion (gemessen als FEV₁) und der *Pseudomonas-aeruginosa*-Keimdichte im Sputum. Die Studiendauer betrug 84 Tage, die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte jedoch bis zu 100 Tagen.

Durch Aztreonam konnte die Zeit bis zum erneuten Einsatz eines anderen Antibiotikums signifikant von im Median 71 Tagen auf 92 Tage verlängert werden (p=0,02), und auch in den sekundären Endpunkten war die Behandlung mit Aztreonam der Placebo-Behandlung überlegen (Tab. 1).

In die *AIR-CF₁-Studie* (CP-AI-007-Studie) wurden 164 Patienten mit einem Alter von mindestens sechs Jahren und einer FEV₁ zwischen 25% und 75% des Sollwerts aufgenommen, und zwar dann, wenn aktuell eine *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion vorlag oder innerhalb der letzten zwei Jahre solche Infektionen aufgetreten waren. Die Substanz wurde dreimal täglich über 28 Tage inhaliert. Primärer Endpunkt war eine Veränderung der klinischen respiratorischen Symptome nach 28 Tagen, gemessen als lungenbezogener Wert des CFQ-R-Fragebogens. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Lungenfunktion (FEV₁), der *Pseudomonas-aeruginosa*-Keimdichte im Sputum und Veränderungen in den nicht-lungenbezogenen Skalen des CFQ-R.

Nach dem 28-tägigen Therapieintervall fand sich eine signifikante Verbesserung bezüglich der respiratorischen Symptome (Tab. 2). In den nicht-lungenbezogenen Skalen des CFQ-R zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität. Außer Husten mit Auswurf ergab sich bei den unerwünschten Ereignissen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

In der *AIR-CF₂-Studie* (CP-AI-006-Studie), die eine offene Fortsetzungsstudie der beiden anderen Studien darstellt, wurden die Behandlungsergebnisse weiter verfolgt und nach 18 Monaten analysiert. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung sowohl des FEV₁-Werts als auch des CFQ-R-Werts über die gesamte Beobachtungszeit. Dazu kam noch eine signifikante Gewichtszunahme bei den mit Aztreonam behandelten Patienten.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Aztreonam waren pfeifendes Atemgeräusch, Husten, pharyngo-laryngeale Schmerzen, Nasenschleimhautschwellung und Fieber. Insgesamt ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Doch sollte das Medikament nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine allergische Reaktion gegenüber Aztreonam vermutet wird.

Bislang wurde unter der Inhalationstherapie mit Aztreonam kein klinisch bedeutsamer Anstieg resistenter Erreger beobachtet. Eine Resistenzentwicklung könnte aber die verfügbaren Therapiemöglichkeiten während akuter Exazerbationen einschränken. Bei Patienten, die mehrere Behandlungszyklen erhalten hatten, war eine erhöhte Prävalenz von Pilzinfektionen (*Candida*, *Aspergillus*) zu beobachten.

Fazit

Aztreonam ist eine neue inhalative antibiotische Therapiestrategie gegen *Pseudomonas aeruginosa* bei Mukoviszidose-Patienten. In klinischen Studien zeigten sich unter dieser Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität und der Lungenfunktion und eine Zunahme der Zeitdauer bis zu einer erneut notwendigen antibiotischen Therapie.

Tab. 1. Sekundäre Endpunkte der AIR-CF₂-Studie: Ergebnisse und Vergleich zwischen den gepoolten Behandlungen (je zwei- oder dreimal tägliche Inhalation von Placebo bzw. 75 mg Aztreonam) [Quelle: EMA]

Sekundäre Endpunkte (Veränderungen gegenüber Tag 0)	Placebo-Inhalation gepoolt (n=76)	Aztreonam-Inhalation gepoolt (n=135)
Lungenfunktion		
- Mittlere prozentuale Veränderung der FEV ₁ an Tag 28	-2,4	+3,9
- Mittlere prozentuale Veränderung der FEV ₁ an Tag 42	-5,0	+0,9
Klinische Symptome		
- Mittlere Veränderung des lungenbezogenen CFQ-R-Werts an Tag 28	-0,66	+4,34
Keimdichte im Sputum		
- Mittlere Veränderung der <i>Pseudomonas-aeruginosa</i> -Dichte an Tag 28 [log ₁₀ koloniebildende Einheiten]	+0,225	-0,434

Tab. 2. Endpunkte der AIR-CF₁-Studie: Ergebnisse und Vergleich der verschiedenen Behandlungen [Quelle: EMA]

Endpunkte (Veränderungen gegenüber Tag 0)	Placebo-Inhalation 2 x tägl. (n=84)	Aztreonam-Inhalation 2 x tägl. 75 mg (n=80)
Klinische Symptome		
- Mittlere Veränderung des lungenbezogenen CFQ-R-Werts an Tag 28*	-2,63	+7,08
Lungenfunktion		
- Mittlere prozentuale Veränderung der FEV ₁ an Tag 28	-2,4	+7,9
Keimdichte im Sputum		
- Mittlere Veränderung der <i>Pseudomonas-aeruginosa</i> -Dichte an Tag 28 [log ₁₀ koloniebildende Einheiten]	+0,069	-1,384

* Primärer Endpunkt (p=0,0005)

Quellen

Prof. Dieter Adam, München, Dr. Manfred Keller, Starnberg, Dr. Florian Abel, München, Priv.-Doz. Rainald Fischer, München, Pressekonferenz „Cayston® für CF-Patienten – eine Therapielücke wird geschlossen“, veranstaltet von Gilead Sciences GmbH im Rahmen des 51. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Hannover, 18. März 2010.

Quittner AL, et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009;135:1610–8.

Fachinformation Cayston® 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler, Stand 03/2010.

European Medicines Agency. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009 (www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cayston/H-996-en6.pdf).

Mukoviszidose mit P.-A.-Infektion: Therapielücke geschlossen. *Ärztzeitung* 2010; 62 (6.4.)18.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

HIV-Infektion

Neue Langzeitdaten zu Raltegravir

Der Integrasehemmer Raltegravir (Isentress®) ist seit Dezember 2007 in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten zur Behandlung erwachsener vorbehandelter HIV-Patienten und seit September 2009 auch zur Behandlung therapienaiver HIV-Patienten zugelassen. Bei einem Satellitensymposium der Firma MSD Sharp & Dohme im Rahmen der Münchner AIDS-Tage im März 2010 wurden für Raltegravir-haltige Therapieregime Langzeitdaten für einen Einnahmezeitraum von über drei Jahren vorgestellt, nach denen die Therapie langfristig die Viruslast senkt und gut verträglich ist.

Raltegravir hemmt die virale Integrase, eines der Enzyme, die für die Vermehrung der viralen DNS notwendig sind. Die Hemmung der Integrase verhindert den Einbau der viralen DNS in die menschliche DNS. Andere Wirkstoffe, die die Virusreplikation oder den Eintritt der Viren in die Wirtszelle verhindern, sind nucleosidische, nucleotidische und nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI, NNRTI), Proteasehemmer, Fusionshemmer und Chemokin-Korezeptor-5-(CCR5-)Antagonisten.

Raltegravir bei bisher unbehandelten Patienten

Dass eine Erstlinientherapie, bestehend aus dem Integrasehemmer und zwei NRTI, langfristig wirksam ist, belegen Ergebnisse einer noch laufenden Dosisfindungs-Studie (Protokoll 004). In dieser Studie erhielten 198 zuvor nicht behandelte Patienten die ersten 48 Wochen 2-mal täglich 100, 200, 400 oder 600 mg Raltegravir oder 1-mal täglich 600 mg Efavirenz (Sustiva®, NNRTI), jeweils kombiniert mit den beiden NRTI Tenofovir und Lamivudin (Viread® und Epivir®). Nach Woche 48 erhielten alle Patienten der Raltegravir-Gruppen 2-mal täglich 400 mg des Integrasehemmers.

In Woche 192 hatten unter beiden Therapieregimen 74% der Patienten eine Viruslast von <50 Kopien/ml (Abb. 1).

In der Raltegravir-Gruppe stieg die CD4⁺-Zellzahl im Verlauf der gut drei Jahre um 295 Zellen/µl und in der Efavirenz-Gruppe um 274 Zellen/µl [2].

In der noch laufenden Phase-III-Studie STARTMRK (Kasten) waren beide Therapieregime in Woche 96 virologisch nahezu gleich wirksam: eine Viruslast <50 Kopien/ml hatten 81% beziehungsweise 79% der Patienten (Raltegravir- bzw. Efavirenz-Gruppe). Unter der Therapie mit Raltegravir stieg die Zahl der CD4⁺-Zellen um 240 Zellen/µl, unter der Therapie mit Efavirenz um 225 Zellen/µl.

Raltegravir bei vorbehandelten Patienten

In Woche 156 der BENCHMRK-Studien (Kasten) war Raltegravir plus optimierte Basistherapie (OBT) gegenüber Placebo plus OBT virologisch signifikant überlegen: 50% (Raltegravir+OBT) versus 22% (Placebo+OBT) der Patienten hatten eine Viruslast <50 Kopien/µl (p<0,001). Auch immunologisch war das Therapieregime mit Raltegravir signifikant überlegen: die CD4⁺-Zellzahl stieg in der Raltegravir-Gruppe um 164 Zellen/µl versus 63 Zellen/µl in der Placebo-Gruppe (p<0,001) [4].

Fazit

In der Erstlinientherapie war die Kombination mit Raltegravir einer Kombination mit Efavirenz

Es stand in der AMT

HIV-Infektion
Integrase-Hemmer Raltegravir für verschiedene Patientengruppen
Arzneimitteltherapie 2009;12:402–3.
Abonnenten finden diesen Beitrag auch auf der **AMT-Homepage** und auf der **AMT-CD!**

STARTMRK-Studie

(Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial)

Als initiale Therapie erhielten die Patienten 2-mal täglich 400 mg Raltegravir (n=281) oder 1-mal täglich 600 mg Efavirenz (n=282), jeweils kombiniert mit dem nucleosidischen und dem nucleotidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer Tenofovir und Emtricitabin (Truvada®); Ergebnisse nach Woche 48.

BENCHMRK-Studien

(Blocking integrase in treatment experienced patients with a novel compound against HIV: Merck, MK-0518)

In den beiden identisch angelegten Studien wurden insgesamt 699 intensiv vorbehandelte Patienten im Verhältnis 2:1 mit 2-mal täglich 400 mg Raltegravir oder Placebo zusätzlich zu einer optimierten Basistherapie (vom jeweiligen Prüfarzt auf der Grundlage genotypischer/phänotypischer Resistenztests sowie der vorbestehenden antiretroviralen Therapie ausgewählte Therapie) behandelt; Ergebnisse nach Woche 96.

virologisch und immunologisch nicht unterlegen. Die zusätzliche Gabe von Raltegravir zu einer optimierten Basistherapie bei vorbehandelten Patienten erwies sich verglichen mit der zusätzlichen Gabe von Placebo als besser wirksam. Bei bestehenden kardiovaskulären Risiken und Lipid-Abnormalitäten bietet sich der Integrasehemmer an, beispielsweise als Alternative für einen Proteasehemmer, und bei psychiatrischen Erkrankungen und Suchtverhalten

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

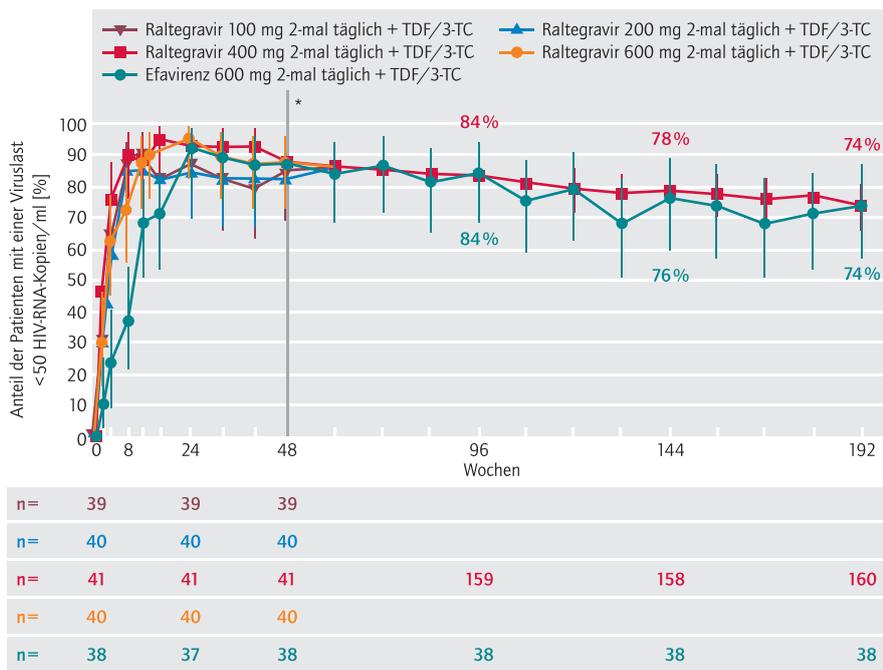


Abb. 1. Phase-II-Studie (Protokoll 004; Intention-to-treat-Analyse; Therapieabbruch wurde als -versagen gewertet); Auch nach 192 Wochen ist die Kombinationstherapie (TDF/3-TC: Tenofovir/Lamivudin) mit Raltegravir virologisch der Kombinationstherapie mit Efavirenz nicht unterlegen [nach 2]

* ab Woche 48 erhielten alle Patienten, die zuvor Raltegravir in verschiedenen Dosierungen erhalten hatten, 400 mg Raltegravir 2-mal täglich

ten – aus Sorge um ZNS-Nebenwirkungen – als Alternative für Efavirenz.

Raltegravir wird in der Leber glucuronidiert (durch die Uridindiphosphat-5-Glucuronosyltransferase). Es hat keinen relevanten Einfluss auf die Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme. So kann Raltegravir gut eingesetzt werden, wenn andernfalls Interaktionen mit der Begleitmedikation zu erwarten sind, beispielsweise bei Kombination mit Antazida, Statinen oder Antikonvulsiva.

Quelle

1. Prof. Dr. med. Matthias Stoll, Hannover, Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn, Satellitensymposium „Raltegravir – früher oder später?“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen der Münchner AIDS-Tage, München, 5. März 2010.
2. Gotuzzo E et al. CROI 2010, Poster #514.
3. DeJesus E et al. CROI 2010, Poster #150.
4. Eron JJ et al. CROI 2010; Poster #515.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-, Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen 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 Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft 2008

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