

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Azetyl-  
salizylsäure:  
THROMBO  
ASS  
(A)  
TIATRAL  
(CH)

Azetyl-  
salizylsäure  
+ Dipyri-  
damol:  
ASASAN-  
TIN  
(A, CH)

Clopidogrel:  
PLAVIX  
(A, CH)

samt 1.736 Frauen oder 35%. Das Intention-to-treat-Prinzip wird somit eklatant verletzt. Die Verzerrungsmöglichkeiten aufgrund einer so hohen Ausschlussrate, noch dazu in offenen Studien, sind so groß, dass die Daten unseres Erachtens nicht verwertbar sind. Im Abstract der Publikation wird der Leser über den Sachverhalt getäuscht: Hier heißt es, dass die Frauen, die die zweijährige Tamoxifentherapie abgeschlossen hatten, randomisiert wurden, und genannt ist in diesem Zusammenhang nur die Zahl der ausgewerteten, nicht aber die Zahl der tatsächlich randomisierten Teilnehmerinnen.<sup>9</sup>

Nach spärlichen und inkonsistenten Angaben scheint auch bei den in die Auswertung aufgenommenen 3.224 Frauen die Nachbeobachtung unvollständig zu sein. Auf der Basis dieser Daten errechnen die Autoren, dass sich durch Wechsel auf Anastrozol das Risiko eines lokoregionalen oder distalen Rezidivs oder eines erneuten Karzinoms in der kontralateralen Brust im Verlauf von 28 Monaten auf 4,1% verringert im Vergleich zu 6,8% unter Fortführung von Tamoxifen (HR 0,60; 95% CI 0,44-0,81). Mehr noch: Bei gepoolter Analyse dieser beiden Studien und einer dritten, italienischen Studie (ITA\*)<sup>10</sup> mit 448 Patientinnen soll sich durch Wechsel auf Anastrozol nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifentherapie im Verlauf von 30 Monaten erstmals eine signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit ergeben haben.<sup>11,12</sup> Diese Metaanalyse wurde Ende vergangenen Jahres auf einem Kongress vorgestellt. Von den ursprünglich randomisierten Frauen aus den österreichisch-deutschen Studien werden hier etwa 300 weitere mit ausgewertet.<sup>12</sup> Es fehlen somit aber immer noch rund 30%. Bei der italienischen Untersuchung handelt es sich ebenfalls um eine offene Studie ohne verblindete Endpunkterfassung, die auf der Basis zweier ungeplanter Zwischenanalysen vorzeitig abgebrochen wird.<sup>10</sup> Wie auch immer die bislang nicht vollständig veröffentlichte Metaanalyse vorgenommen wurde, schon allein die Datenbasis erscheint für valide Aussagen völlig unzureichend.

■ In der adjuvanten hormonellen Therapie des Brustkrebses senken Aromatasehemmer im Vergleich mit dem Standard Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) die Rezidivrate.

■ Für Anastrozol (ARIMIDEX) und Letrozol (FEMARA) ist dies dokumentiert, wenn sie von Anfang an alternativ zu Tamoxifen eingenommen werden, für Exemestan (AROMASIN) und Letrozol bei Anschlussbehandlung nach zwei- bis dreijähriger bzw. beendeter viereinhalb- bis sechsjähriger Tamoxifentherapie.

■ Die gepoolten Auswertungen von Studien zur Sequenztherapie mit Anastrozol bleiben wegen grober methodischer Mängel ohne Aussagekraft.

■ Ein günstiger Einfluss von Aromatasehemmern auf die Lebenserwartung der Frauen ist nicht belegt. Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall soll durch Anschlussbehandlung mit Letrozol nach beendeter Tamoxifentherapie die Sterblichkeit sinken. Die Validität dieses Befundes ist jedoch zweifelhaft. Er bedarf der Bestätigung.

■ Tamoxifen ist daher u.E. nach wie vor Mittel der Wahl zur adjuvanten hormonellen Brustkrebstherapie auch nach der Menopause. Eine Indikation für einen Aromatasehemmer sehen wir nur bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Tamoxifen. Nach standardgemäß abgeschlossener Tamoxifentherapie kann im Einzelfall bei Lymphknotenbefall und hohem Rezidivrisiko Anschlussbehandlung mit Letrozol erwogen werden. Die Frauen sind über die Unsicherheit der Datenlage aufzuklären.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Early Breast Cancer Trialists' Collab. Group: Lancet 2005; 365: 1687-717
- R 2 The ATAC Trialists' Group: Lancet 2002; 359: 2131-9
- R 3 GOSS, P.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1793-802
- R 4 COOMBES, R.C. et al.: N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1081-92
- R 5 ATAC Trialists' Group: Lancet 2005; 365: 60-2
- R 6 GOSS, P.E. et al.: J. Nat. Cancer Inst. 2005; 97: 1262-71
- 7 TU, D.: Schreiben vom 23. und 27. Jan. und 3. Febr. 2006
- R 8 The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2747-57
- R 9 JAKESZ, R. et al.: Lancet 2005; 366: 455-62

\* ITA = Italian Tamoxifen Anastrozole

- R 10 BOCCARDO, F. et al.: J. Clin. Oncol. 2005; 23: 5138-47
- 11 Scrip 2005; Nr. 3116: 19
- 12 NIERENGARTEN, M.B.: Medscape Medical News vom 12. Dez. 2005
- 13 Pharmacia & Upjohn: US-am. Fachinf. AROMASIN, Stand Okt. 2005

## Korrespondenz

### ▼AGGRENOX NACH SCHLAGANFALL? LEITLINIEN UND STANDARD

In der Münchner Medizinischen Wochenschrift war zu lesen, dass die Leitlinien der Neurologen den Einsatz von AGGRENOX bei Patienten mit erhöhtem Insultrisiko vorsehen. Meiner Ansicht nach ist kein sicherer Vorteil gegenüber Azetylsalizylsäure (ASS, ASPIRIN u.a.) in Standarddosierung erkennbar. Wie beurteilen Sie die forensische Bedeutung, wenn man dieser Leitlinie nicht folgen würde und ein Patient unter 100 mg ASS einen Insult erleidet und einen verklagen würde? Man hört ja oft, dass zwar einerseits Therapiefreiheit besteht, aber im Einzelfall das Abweichen von aktuellen Leitlinien als Kunstfehler gewertet werden kann, da Juristen diese oft (ob berechtigt, sei dahingestellt) als allgemeinen State of the Art heranziehen würden.

Dr. med. T. FRENZEL (Facharzt für Innere Medizin)  
D-97828 Marktheidenfeld  
Interessenkonflikt: keiner

Grundlage für die Empfehlung der Kombination von Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN u.a.) plus retardiertem Dipyridamol (in ▼AGGRENOX) in der Sekundärprophylaxe nach ischämischen Insult oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) ist nach wie vor allein die **ESPS\*-2-Studie**.<sup>1</sup> Die Kombination senkt hier bei Patienten mit kurz zurückliegendem ischämischen Schlaganfall oder TIA das Risiko eines (erneuten) Schlaganfalls im Vergleich mit ASS allein innerhalb von zwei Jahren signifikant von 12,9% auf 9,9%. Hinsichtlich der Sterblichkeit findet sich kein Unterschied.<sup>1</sup> Neben anderen Mängeln ist der wichtigste Einwand gegen die Validität der ESPS-2-Studie, dass AGGRENOX mit ASS in einer Tagesdosis von zweimal 25 mg verglichen wird. Die Äquivalenz dieser Dosis mit der zur Thrombozytenaggregationshemmung besser dokumentierten ASS-Dosis von mindestens täglich 75 mg ist nicht hinreichend nachgewiesen.<sup>2</sup> Hinzu kommt, dass die ESPS-2-Studie auch knapp zehn Jahre nach Publikation isoliert dasteht, der Befund also bislang nicht bestätigt wurde (vgl. a-t 2002; 33: 64).<sup>3</sup> Auch die kardiale Sicherheit von Dipyridamol (in AGGRENOX) ist unseres Erachtens bislang nicht hinreichend nachgewiesen.

**Leitlinien:** Trotz dieser unzureichenden Evidenz hat AGGRENOX Eingang gefunden in nationale und internationale Leitlinien,<sup>4,9</sup> die sich allerdings in ihren Empfehlungen beträchtlich unterscheiden:

In der neuen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird AGGRENOX mit „mittlerer Empfehlungsstärke“ (B) für Schlaganfallpatienten mit hohem Rückfallrisiko empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf einer nachträglichen Subgruppenanalyse der ESPS-2-Studie, die mit einem bislang nicht validierten Score definiert wurde. Eine solche retrospektive Subgruppenanalyse ist jedoch ohne Aussagekraft. Mit „hoher Empfehlungsstärke“ (A) wird der Monotherapie mit ASS (50 mg bis 150 mg/Tag) neben AGGRENOX und Clopidogrel (PLAVIX u.a.) Wirksamkeit in der Sekundärprävention des Schlaganfalls attestiert.<sup>\*\*4</sup>

In der aktuellen Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) zur antithrombotischen Therapie nach ischämischen Schlaganfall wird als Grad-1-Empfehlung – eine Empfehlung, die mit großer Sicherheit ausgesprochen werden kann – ein Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen. Low-dose-ASS (50 mg bis 325 mg), AGGRENOX und Clopidogrel werden hierbei (ohne ausdrücklichen Empfehlungsgrad) als akzeptable Optionen der initialen Therapie auf eine Stufe gestellt („are all acceptable options“). Als Grad-2-

\* ESPS = European Stroke Prevention Study

\*\* Obwohl es sich bei dieser Aussage formal um eine Empfehlung handelt – auch in der Auflistung der „wichtigsten Empfehlungen“ taucht sie auf – wird inhaltlich gar keine Empfehlung ausgesprochen, sondern allenfalls die Evidenz beschrieben. Eine solche Inkonsistenz bei der Formulierung einer „Empfehlung“ ist für den Nutzer unbrauchbar.