

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 SCHWABE, U., PAFFRATH, D. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2004“, Springer, Berlin 2005, Seite 791
- R 2 LIEBERMAN, J.A. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 1209-23
- M 3 WAHLBECK, K. et al.: Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. The COCHRANE Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4, Stand Juli 1999
- 4 DOSE, M.: Arzneiverordnung in der Praxis 2003; **30**: 5-6
- 5 GARDNER, D.M. et al.: CMAJ 2005; **172**: 1703-11
- 6 Novartis: Fachinformation LEPONEX, Stand März 2003
- 7 STROUP, T.S. et al.: Schizophrenia Bull. 2003; **29**: 15-31
- M 8 GEDDES, J. et al.: BMJ 2000; **321**: 1371-6
- M 9 HUNTER, R.H. et al.: Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. The COCHRANE Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4, Stand Feb. 2003
- M 10 LEUCHT, S. et al.: Schizophr. Res. 1999; **35**: 51-68
- M 11 DUGGAN, L. et al.: Olanzapine for schizophrenia. The COCHRANE Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4, Stand Feb. 2005
- M 12 LEUCHT, S. et al.: Lancet 2003; **361**: 1581-9
- M 13 DAVIS, J.M. et al.: Arch. Gen. Psychiatry 2003; **60**: 553-64
- M 14 LEUCHT, S. et al.: Am. J. Psychiat. 2002; **159**: 180-90
- M 15 TUUNAINEN, A. et al.: Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. The COCHRANE Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4, Stand Feb. 2000
- 16 FREEDMAN, R.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 1286-8

## ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE BEI CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTER NEUTROPENIE

Bakterielle Infektionen sind gefürchtete Komplikationen bei Neutropenien im Rahmen chemotherapeutischer Behandlungen maligner Erkrankungen. Der Nutzen einer Antibiotikaprophylaxe zur Minderung der Infektionsrate wird seit Jahren kontrovers beurteilt und scheint von der Art der malignen Erkrankung sowie von Ausmaß und Dauer der Neutropenie abzuhängen. Wegen begrenzter Effektivität, möglicher Störwirkungen und der Gefahr von Resistenzentwicklung wird in Leitlinien von einer generellen Prophylaxe abgeraten.<sup>1,2</sup>

Jetzt werden die Ergebnisse zweier methodisch valide durchgeführter randomisierter, doppelblinder plazebokontrollierter Studien mit Levofloxacin (TAVANIC) aus Großbritannien und Italien mitgeteilt. Es sind die bisher größten zu dieser Fragestellung durchgeführten Untersuchungen. In die *britische Studie*<sup>3</sup> werden 1.565 Patienten mit soliden Tumoren (Mammakarzinom 35%; Lungenkarzinom 23%; Hodentumor 14%) und Lymphomen (13%) eingeschlossen. Die im Median 55 Jahre alten Patient(innen) erhalten gängige Zytostatikaregime mit bekanntem Risiko für Neutropenien, davon 44% als adjuvante Chemotherapie. Beginnend mit der Neutropeniephase erhalten sie sieben Tage lang täglich 500 mg Levofloxacin oder Scheinmedikament.

Mindestens eine febrile Episode (primärer Endpunkt) tritt unter Levofloxacin während aller Chemotherapie-Zyklen bei 10,8% der Patienten auf gegenüber 15,2% unter Plazebo (absolute Risikoreduktion [ARR] 4,4%,  $p = 0,01$ ). Somit müssen gut 20 Patienten behandelt werden, um bei einem febrilen Episoden zu verhindern (Number needed to treat [NNT]); bezogen auf einen Behandlungszyklus sind es sogar 70 Patienten. Wahrscheinliche Infektionen, klinisch diagnostiziert anhand von sehr unscharf definierten Infektzeichen wie fokalen Symptomen, Tachykardie, Hypothermie und Antibiotikagebrauch (34,2% vs. 41,5%;  $p = 0,004$ ) und stationäre Aufnahmen wegen Infektionen (15,7% vs. 21,6%;  $p = 0,004$ ) nehmen unter Levofloxacin ebenfalls ab. Schwere und/oder tödlich verlaufende Infektionen bleiben dagegen unbeeinflusst (1% vs. 2%;  $p = 0,15$ ). Exantheme und gastrointestinale Störwirkungen sind unter dem Antibiotikum numerisch häufiger.

In die *italienische Studie*<sup>4</sup> werden 760 im Mittel 48 Jahre alte Patienten aufgenommen, stratifiziert nach akuten Leukämien (49%) bzw. soliden Tumoren und Lymphomen (51%). Nahezu 90% der Patienten mit Lymphom oder solidem Tumor erhalten Stammzell-Transplantationen und somit eine intensive Chemotherapie mit einem im Vergleich zur britischen Studie höheren Risiko für Neutropenien. Die Patienten erhalten schon mit Beginn der Chemotherapie täglich 500 mg Levofloxacin oder Plazebo. Die Prophylaxe wird bis zum Ende

der Neutropenie 15 (Lymphom-Gruppe) bzw. 26 Tage lang (Leukämie-Gruppe) fortgesetzt.

Febrile Episoden (primärer Endpunkt) treten unter Levofloxacin bei 65% und unter Plazebo bei 85% der Patienten auf (ARR 20%; 95% Konfidenzintervall [CI] 14-26; NNT = 5). Der Effekt ist in der Leukämie- und der Lymphom-Gruppe nahezu identisch. Auch mikrobiologisch dokumentierte Infektionen nehmen unter Levofloxacin ab (22% vs. 39%, ARR 17%; 95% CI 10-24, NNT = 6), während klinisch dokumentierte Infektionen (9% vs. 10%) und Fieber unklarer Ursache (34% vs. 37%) unbeeinflusst bleiben. Die Ergebnisse für die Subgruppen weichen nur unwesentlich von denen im Gesamtkollektiv ab. Die Mortalität wird weder in der gesamten Studie (3% vs. 5%,  $p = 0,15$ ) noch in den Subgruppen vermindert. Unter Antibiotikaprophylaxe entwickeln sich bei gram-negativen (77% vs. 17%) wie auch bei gram-positiven Keimen (91% vs. 64%) häufiger als unter Plazebo Resistenzen gegen Levofloxacin.

■ In zwei großen randomisierten plazebokontrollierten Studien senkt eine Antibiotikaprophylaxe bei Chemotherapie-induzierter Neutropenie die Rate fieberhafter Episoden. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch fraglich.

■ Die Reduktion der Infektionsrate lässt einen gewissen klinischen Nutzen erkennen bei allerdings weichen Diagnosekriterien in der britischen Studie. Die Mortalität wird nicht beeinflusst.

■ Der Nutzen ist von der Infektionsrate und damit der Intensität der Chemotherapie abhängig. Wegen beobachteter Resistenzentwicklungen ist es sinnvoll, die Prophylaxe auf lang anhaltende und schwere Neutropenien zu beschränken.

(R = randomisierte Studie)

- 1 BADEN, L.R.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 1052-4
- 2 HUGHES, W.T. et al.: Clin. Infect. Dis. 2002; **34**: 730-51
- R 3 CULLEN, M. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 988-98
- R 4 BUCANEVE, G. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 977-87

## Kurz und bündig

**Senkung des Augeninnendrucks zur Prophylaxe und Therapie des Glaukoms:** Das Offenwinkelglaukom geht mit Verlust retinaler Ganglienzellen und Atrophie des Sehnervs einher und kann zu Blindheit führen. Erhöhter Augeninnendruck ist zwar ein wichtiger Risikofaktor, führt jedoch nur bei einer Minderheit zur Entwicklung des „grünen Stars“. Andererseits kann der Augeninnendruck bei manifestem Glaukom auch im Normbereich liegen. Therapeutisch wird unabhängig vom Ausgangswert eine Senkung des Augeninnendrucks empfohlen (WEINREB, R.N., KHAW, P.T.: Lancet 2004; **363**: 1711-20). Bis vor wenigen Jahren gab es für den Nutzen der Drucksenkung allerdings hauptsächlich indirekte Belege (a-t 2002; **33**: 27-30). Eine systematische Übersicht untersucht jetzt die Daten zum Einfluss dieser Maßnahme auf Neuentwicklung oder Fortschreiten typischer glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle oder Sehnervschäden. Berücksichtigt werden nur randomisierte Studien über mindestens ein Jahr, die eine Drucksenkung gegen Nichtbehandlung prüfen. Fünf Studien mit insgesamt 2.326 Patienten untersuchen den **prophylaktischen Effekt** auf die Entwicklung glaukomatöser Schäden bei erhöhtem Augeninnendruck. In drei Studien wird Timolol (CHIBRO-TIMOPTOL u.a.) verwendet, in den übrigen beiden verschiedene Augeninnendruck-senkende Mittel. Mehr als 1.600 Patienten stammen aus einer einzigen Untersuchung, die ausschließlich Patienten mit deutlicher Erhöhung des Augeninnendrucks (über 24 mmHg) einschließt. Etwa 20% der unbehandelten Patienten entwickeln innerhalb von fünf Jahren ein Glaukom. Die Drucksenkung mindert das Risiko um 44% (Hazard Ratio [HR] 0,56; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,39-0,81). Etwa

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Levofloxacin:  
TAVANIC (A, CH)

Timolol, als Glaukommittel:  
TIMOPTIC (A, CH)