

Mammakarzinom: neue Daten zu Ribociclib

In der Erstlinientherapie von Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs scheint die Kombination aus Ribociclib und Letrozol besser wirksam als Letrozol allein. Dass dieser Effekt über längere Zeit anhält, zeigt eine aktuelle Auswertung der Studie MONALEESA-2.

Die erste Zwischenauswertung der Phase-III-Studie MONALEESA-2 nach median 15,3 Monaten hatte bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) unter der Erstlinientherapie aus Ribociclib plus Letrozol ergeben als unter Letrozol allein. Die mit der Therapie einhergehenden Toxizitäten erwiesen sich als beherrschbar. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 26,4 Monaten wurden nun die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aktualisiert und exploratorische Biomarkeranalysen durchgeführt.

Bei dieser zweiten Zwischenauswertung war das mediane PFS unter Ribociclib plus Letrozol weiterhin deutlich länger als unter Letrozol plus Placebo (25,3 vs. 16,0 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,568; log rank $p = 9,63 \times 10^{-8}$). Insgesamt sprachen im Kombinationsarm zudem mehr Patientinnen auf die Therapie, an (42,5 % vs. 28,7 %).

Der therapeutische Nutzen von Ribociclib war unabhängig vom PIK3CA- oder TP53-Mutationsstatus, der gesamten Rb-, Ki67- oder p16-Protein-Expression und den mRNA-Spiegeln von CDKN2A, CCND1 und ESR1. Patientinnen mit Wildtyp-Rezeptor-Tyrosinkinase-Genen profitierten stärker von Ribocic-

lib als Frauen mit mutierten Rezeptor-Tyrosinkinase-Genen.

668 postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem rezidivierendem/metastasiertem Brustkrebs hatten randomisiert Ribociclib plus Letrozol oder Placebo plus Letrozol erhalten. Die Daten für das Gesamtüberleben sind noch nicht auswertbar.

Die Ergebnisse zur Sicherheit waren mit den in der ersten Auswertung beobachteten Daten vergleichbar.

Fazit: Bei Frauen mit fortgeschrittenem hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Mammakarzinom hat sich die Kombination aus Ribociclib und Letrozol in der Erstlinie auch über einen Zeitraum von gut zwei Jahren bewährt.

Judith Neumaier

Hortobagyi GN et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:1541-7

Immer wieder Harnwegsinfekte – gemischte Bilanz für dauerhafte Antibiotikaphylaxe

Antibiotische Dauerprophylaxe für Patienten mit intermittierendem Selbstkatheterismus und wiederkehrenden Harnwegsinfekten? Eine randomisierte Studie belegt den Nutzen – die Bedenken ausräumen kann sie jedoch nicht.

Jeder vierte Patient, der sich selbst katheterisiert, leidet an rezidivierenden Harnwegsinfektionen (HWI). Eine kontinuierliche Prophylaxe mit niedrigdosierten Antibiotika führte in Studien bisher zu divergierenden Ergebnissen. In der aktuellen Untersuchung mit Patienten mit intermittierendem Selbstkatheterismus (ISK) fällt das Urteil auf der Nutzen- und Schaden- und Sicherheitsdaten beiseite zwar eindeutig aus, das Schadenpotenzial wird jedoch auch erhärtet.

Randomisiert erhielten 203 Patienten eine Antibiotikaphylaxe (50 mg Nitrofurantoin, 100 mg Trimethoprim oder 250 mg Cefalexin), 201 blieben ohne; das jeweilige Regime sollte ein Jahr befolgt werden; in der Analyse berücksichtigt wurden nur Patienten, die mindestens über sechs Monate Daten beisteuerten (89 % bzw. 90 %). Die Auswertung erfolg-

te unabhängig von Therapiewechseln (17 % bzw. 13 %) entsprechend der ursprünglichen Zuteilung.

In der Präventionsgruppe ereigneten sich pro Person/Jahr 1,3 symptomatische HWI, die eine Antibiotikatherapie nach sich zogen; in der Kontrollgruppe waren es 2,6 Fälle. Adjustiert entsprach dies einer um 48 % verminderten Rate durch die Dauerbehandlung mit Antibiotika. Dieses Ergebnis hatte in diversen Subgruppen Bestand, unabhängig etwa von Alter, Geschlecht, Grund oder Häufigkeit des ISK. Eine Reduktion um 51 % ergab sich, wenn nur die Inzidenz mikrobiologisch bestätigter HWI verglichen wurde (0,7 vs. 1,5 Fälle pro Patient/Jahr). Der Unterschied bei fieberhaften HWI war nicht signifikant (0,11 vs. 0,16 pro Patient/Jahr). Zu HWI-bedingten

Krankenhauseinweisungen kam es bei sechs beziehungsweise acht Patienten.

Im Hinblick auf Antibiotikaresistenzen waren die beiden Gruppen bei Studienbeginn vergleichbar. Im Lauf der Zeit nahm die Resistenzrate in der Prophylaxegruppe beträchtlich zu. In den Monaten neun bis zwölf fanden sich dort signifikant häufiger Isolate mit Resistenzen gegen Nitrofurantoin (24 % vs. 9 %), Trimethoprim (67 % vs. 33 %) und Cotrimoxazol (53 % vs. 24 %). Ansonsten wurde die Dauertherapie gut vertragen. Nur 9 % berichteten über ausschließlich leichte Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, Durchfall und Candidainfektionen.

Fazit: Die Antibiotikaphylaxe halbiert die Rate symptomatischer HWI. Sie bewirkt aber auch einen starken Anstieg von Resistenzen gegen eingesetzte Antibiotika. Deshalb ist sie allenfalls unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung möglich und erfordert regelmäßige Resistenzkontrollen. Dr. Beate Schumacher

Fisher H et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:957-68