



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

## Impressum

**Herausgeber:**  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

**Wissenschaftlicher Beirat:**  
Dr. med. J. Bausch,  
Dr. med. K. Ehrenthal,  
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,  
Prof. Dr. med. R. Lasek,  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,  
Prof. Dr. med. U. Schwabe,  
M. Voss, Arzt,  
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

**Chefredakteur:**  
Prof. Dr. med. D. Höffler

**Stellvertretender Chefredakteur:**  
Dr. med. M. Zieschang

**Anschrift der Redaktion:**  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 12 08 64  
10598 Berlin  
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55  
E-Mail: avp@akdae.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

**Realisation und Vertrieb:**  
Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,  
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,  
Telefax: 0228/224511  
Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

**Abonnement:**  
Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission [abo@akdae.de](mailto:abo@akdae.de). Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Angaben des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2010



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

## Editorial

Inakzeptable Preise und die Verrenkungen der Selbstverwaltung – Ein Zwischenruf Seite 118

## Das aktuelle Thema

Probleme der multinationalen Arzneimittel-Herstellung Seite 119

Therapie des Vorhofflimmerns – heute Seite 120

## Therapie aktuell

Antiemetika zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie Seite 123

Bei Diabetikern muss der Blutdruck besonders stark gesenkt werden – oder doch nicht? Seite 127

Thrombozytenfunktionshemmer und chirurgische Eingriffe Seite 128

Die Behandlung der Rosacea – heute Seite 133

## Neue Arzneimittel

Cholestagel® (Colesevelam) – neu zugelassene Indikation Seite 135

Prolia® (Denosumab) Seite 137

## Zitate

Kinder und Jugendliche mit Impfschutz reduzieren die Influenza-Verbreitung Seite 138

## In eigener Sache

Leserbrief: Soll man zu einem Statin bei nicht ausreichend gesenkten Fettwerten Ezetimib hinzugeben? Seite 139

## Inakzeptable Preise und die Verrenkungen der Selbstverwaltung Ein Zwischenruf

Einem maßgeblichen Vertreter der medizinischen Wissenschaften ist der Kragen geplatzt. Professor Ludwig, der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, nennt die Hochpreispolitik der Pharmahersteller in der Onkologie „obszön“. Und der Spiegel (2010, 20, S. 166-171) präsentiert einer breiten Laienöffentlichkeit Zahlen, die dem Kundigen schon längst bekannt sind: Jahrestherapiekosten pro Patient im hohen 5-stelligen Bereich zur Behandlung onkologischer Erkrankungen sind die Norm geworden. Bei manchen Tumorerkrankungen sind sogar 6-stellige Beträge fällig.

Der Nutzen dieser teuren Wirkstoffe ist jedoch (von Ausnahmen abgesehen) leider umgekehrt proportional zu den inakzeptablen Preisen. Schon vor zwei Jahren wurde darauf hingewiesen, dass die Tyrosinkinasehemmer (z. B. Imatinib, Glivex®) und die Angiogeneseinhibitoren (z. B. Bevacizumab, Avastin®) samt den neu entwickelten Antikörpern gegen bestimmte Krebserkrankungen (z. B. Cetuximab, Erbitux®) das größere Aufsehen durch ihre exorbitanten Preise, als durch den Nachweis eines patientenbezogenen Nutzens erregen. Denn der Nutzen von onkologisch wirksamen Substanzen muss sich daran messen lassen, ob eine solche Therapie auch tatsächlich die Gesamtüberlebenszeit bei einer fortschreitenden Metastasierung unter würdigen Lebensbedingungen so erhöht, dass man von einem Fortschritt und einem Nutzen reden kann. Auch wenn es keinen gesellschaftlichen Konsens darüber gibt und geben kann, ab welcher durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit man von einem wirklichen Patientennutzen ausgehen darf, ist alles, was sich in Studien zeigen lässt und weniger als ein halbes „geschenktes“ Lebensjahr ausmacht, mit gesundem Menschenverstand in die Kategorie

„schwach wirksam“ einzustufen. Insbesondere dann, wenn die letzten Lebensmonate therapieinduziert in einer Qualität ablaufen, die eine Qual darstellt. Bei der Verhinderung einer Tumorprogression allerdings liegen die einschlägigen Studienergebnisse günstiger, wenn zu Therapiebeginn noch keine Metastasierung erfolgt ist.

Aber auch wenn die neuen Onkologika bessere Ergebnisse zeigten, sind die in Deutschland geforderten Beträge inakzeptabel und langfristig von den Versicherten nicht bezahlbar. Mit welchem Recht verlangen eigentlich – von niemandem behindert – Hersteller von Onkologika Preise, die jenseits von Gut und Böse sind? Wo ist denn der Unterschied im Ergebnis für einen alten Menschen, ob er an einer Alzheimer'schen Erkrankung verdämmert, oder an einem Krebs stirbt? Im einen Fall haben wir Arzneimittelkosten von etwa 1.000 Euro pro Jahr, bei schlechter therapeutischer Wirksamkeit und geringem Nutzen. Und im anderen Fall werden 60.000 Euro und mehr verbraucht, häufig mit einem ebenso schlechten Ergebnis. Im Vergleich dazu: ein Arzt für Allgemeinmedizin darf z. B. in Berlin im Quartal – in Abhängigkeit vom Versichertenstatus Mitglied/Familienangehöriger bzw. Rentner – 50,33 bzw. 143,92 Euro pro Patient ausgeben.

Jahrhunderte lang, bis zu Beginn des Jahres 2000, konnten Menschen ohne Krankenversicherung aus dem gehobenen Mittelstand, hohe Beamte, selbständige Rechtsanwälte oder Ärzte ihre Apothekenrechnungen bis zu ihrem Tode aus dem laufenden Einkommen bezahlen, ohne das eigene Vermögen angreifen zu müssen. Mit Beginn der modernen Onkologika und der Entwicklung weiterer Biologicals gegen Multiple Sklerose, chronische Hepatitis, Rheuma, Psoria-

sis, M. Bechterew, M. Crohn und Colitis muss man schon Direktor einer Großbank oder Erbmillionär sein, wenn man derartige Wirkstoffe im Krankheitsfall längere Zeit benötigt und sie aus der eigenen Tasche bezahlen will.

Medizinischer Fortschritt ist teuer. Aber kein Rechtfertigungsgrund, eine ganze solidarisch finanzierte Krankenversicherung in die Verarmung zu treiben. Dass in der Bundesrepublik Deutschland der Staat durch seine 19 % Mehrwertsteuer auf Arzneimittel auch noch ein großer Profiteur dieses Vorgangs ist, sei nicht verschwiegen. Polemisch formuliert bedeutet dies nämlich: Der Staat bereichert sich an den überzogenen Arzneimittelpreisen.

Die Krankenkassen und die Selbstverwaltung haben ein Instrumentarium von mehr als 25 Gesetzesregelungen im SGB V in die Hand bekommen, um die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelverordnungen zu steuern. Und mit dem neuen Zauberwort „Nutzenbewertung und Kostensteuerung“ soll nun alles besser werden. Das Ganze hat – ausgenommen die Festbetragsregelmechanik – dazu geführt, dass man mit Hilfe von evidenzbasierter Medizin im G-BA und IQWiG zeitaufwändig und akribisch nach Argumenten sucht, um den Nutzen des Arzneimittels zu hinterfragen und kleinzureden, um dann die vorhandenen Sparinstrumente ansetzen zu können. Ist der Nutzen leidlich gut belegt, sucht man beim Schaden in den Krümeln. Medikamente werden erst dann zum Therapiestandard, wenn sie generisch geworden sind. Vorher waren sie von zweifelhafter Wirksamkeit, nicht ausreichender Beleglage, oder ohne fehlenden Nachweis eines positiven Langzeitergebnisses. Dass jede Studie so zerpfückt werden kann, dass praktisch nichts Positives mehr übrig bleibt, ist klar. Dabei ist das

Grundproblem ein anderes: Kosten und Nutzen von neuen Medikamenten müssten in ein Verhältnis gesetzt werden. Außerdem müsste festgelegt werden, welcher Nutzen welche Mehrkosten rechtfertigt.. Dabei ist das Instrument der Preisverhandlung zwischen Herstellern und „Payern“, wie es jetzt politisch im Gespräch ist, dem einer staatlichen Preisfestsetzung durch ein „Reichspreisfestsetzungshauptamt“ vorzuziehen. Beide Wege sind gangbar. Man schaue sich nur in Europa um. Das Rabattvertragsgeschehen ist mangels Transparenz nicht objektivierbar und scheint im generischen Markt zu problematischen Entwicklungen zu führen.

Professor Ludwig hat mit seinem Adjektiv „obszön“ einen Stein ins Wasser ge-

worfen, der Wellen schlagen wird. Denn wir müssen weg von dem Spiel im G-BA, mit Gutachten, Anhörungen, Sitzungen ohne Ende und der Produktion von Papierbergen zu arbeiten, die keiner mehr lesen kann. Das Ergebnis steht doch von vorne herein fest: Die Preise müssen runter! EBM-Medizin wird missbraucht, um Preise zu regulieren. Und es muss Schluss sein mit Mondpreisen bei Arzneimitteln, die in einem sozialen Rechtsstaat die Solidargemeinschaft verarmen lassen und die sich ohne eine Versicherung niemand leisten kann.

### Interessenkonflikte

Der Autor hat in seinen diversen Funktionen in der Selbstverwaltung Honorar und Reisekosten für Veranstaltungen

zur rationalen und rationellen Pharmakotherapie von der Pharmaindustrie, den KVen und Krankenkassen erhalten.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt/IM  
juergen.bausch@kvhessen.de*

### Anmerkung der Redaktion:

Wir weisen – der guten Ordnung halber – darauf hin, dass es sich hier um die Meinungsäußerung eines Autors handelt, nicht eine offizielle Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir hoffen jedoch, dass dieser „Zwischenruf“ zum Nachdenken und Diskutieren anregt.

Die Redaktion

## Das aktuelle Thema

# Probleme der multinationalen Arzneimittel-Herstellung

Im allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass in einem hochindustrialisierten Land wie dem unsrigen oder den USA die Qualität und die Bioverfügbarkeit von auf den Markt gekommenen Generika derjenigen der Originalpräparate entspricht und somit der Apotheker mehr oder minder problemlos – bei vergleichbarer Tablettenstärke und vergleichbaren zugelassenen Indikationen – einen Austausch im Rahmen der Aut-idem-Regelung vornehmen kann (1). Dennoch gibt es immer wieder Hinweise, dass Generikum nicht gleich Generikum ist, insbesondere dann nicht, wenn der Hersteller, um Kosten zu sparen, den Wirkstoff und die verschiedenen Zusatzstoffe heute von dem einen, morgen von einem anderen Lieferanten bezieht. In diesem Kontext wurde im vergangenen Jahr in einer renommierten amerikanischen Zeitschrift berichtet (2), welche Probleme der Qualitätssicherung durch die „multinationale“ Medizin und die Globalisierung der Arzneimittelherstellung inzwischen entstanden sind. Unter Bezug auf Aussagen von Patien-

ten, die eine Umstellung auf ein Generikum nicht gut vertragen hatten, wird von der Autorin kritisiert, dass die amerikanische Aufsichtsbehörde, also die FDA, mit diesem Problem in den USA nicht adäquat umgehe. Die Behörde erhalte jährlich Tausende diesbezüglicher Beschwerden von Patienten, die aber mangels ausreichender personeller Ausstattung der zuständigen Abteilungen nicht zureichend aufgearbeitet werden könnten. Patienten erhielten meist keine Antwort oder würden mit lapidaren Bemerkungen abgespeist, dass „alle Generika gleich seien...“. Auf dem Hintergrund des Arzneimittelskandals in 2008, wo aus China stammendes, verfälschtes Heparin schwere, teilweise tödliche Zwischenfälle verursacht hatte (3), warnt Susan Okie vor der gegenwärtigen Entwicklung: Patienten erhalten in ihrer Apotheke Präparate, denen sie aufgrund der ihnen bekannten Wirkstoff- oder Herstellernamen keinen Grund haben, zu misstrauen, deren Bestandteile aber irgendwo in der Welt hergestellt werden, teilweise an Orten, zu denen sich gewiss

noch nie ein US-amerikanischer Inspektor hin verirrt hat. „Kaiser Permanente“, ein US-amerikanisches Handelsunternehmen und zugleich eine Health Maintenance Organization (HMO) mit Firmensitz in Oakland, Kalifornien, analysiert laufend, was passiert, wenn die Fa. Kaiser Zehntausende von Patienten plötzlich von einem Präparat auf ein anderes mit gleichem Wirkstoff „umstellt“. 3 – 5 % der Patienten reagieren erfahrungsgemäß mit Beschwerden und möchten wieder ihr früheres Präparat erhalten. Die Apotheken von Kaiser haben Anweisung, tätig zu werden, d. h. die jeweiligen Generika zu überprüfen, Blutspiegelbestimmungen bei den betroffenen Patienten zu veranlassen etc., wenn die Beschwerdehäufigkeit doppelt so hoch ist wie erwartet.

Eine Statistik der bei der FDA zwischen 1999 und 2007 eingegangenen Berichte von „Verbrauchern“ und von im Gesundheitswesen Tätigen zeigt, dass 85 % der Anzeigen zur Arzneimittelqualität sich auf den Verdacht von irgendwelchen

Qualitätsdefiziten bezogen (darunter 10 % auf potentielle Verunreinigungen) und 12 % auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Dies gibt wohl Anlass zum Nachdenken und zu Nachfragen an die Apothekerschaft und an die Politik: wie werden eigentlich in unserem Lande und innerhalb der EU diese Sicherheitsaspekte, die nicht primär in krimineller Absicht vorgenommene Arzneimittelfälschungen bei z. B. im Internet angebotenen Präparaten betreffen, im Rahmen der Pharmakovigilanz berücksichtigt?

## Literatur

1. Gundert-Remy U: Generika und Biosimilars - Ähnlichkeiten und Unterschiede. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 2–4.

2. Okie S: Multinational medicines-ensuring drug quality in an era of global manufacturing. *N Engl J Med* 2009; 361: 737–740.

3. USA: Medikamentenfälschung Ursache der Heparin-Todesfälle?: <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=31613>. *Deutsches Ärzteblatt online* vom 06. März 2008. Zuletzt geprüft: 21. September 2010.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin*  
*bruno.mueller-oerlinghausen@web.de*

## FAZIT

Die derzeitige globalisierte Medikamentenherstellung gibt Anlass zu Sorge und kritischen Nachfragen: Patienten können sich zumindest in den USA bei Bezug eines Generikum-Präparates in der Apotheke nicht unbedingt darauf verlassen, dass die Herstellung seiner Bestandteile an einem ihnen vertrauenswürdig erscheinenden Ort und unter üblicherweise vorauszusetzenden Kontrollen erfolgt ist. Die Bürger in der EU sollten sich deshalb dafür interessieren, ob mit diesem an Bedeutung zunehmenden Problem in den Mitgliedstaaten verantwortungsbewusst und kompetent umgegangen wird.

# Therapie des Vorhofflimmerns – heute

## Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung im klinischen Alltag mit steigender Prävalenz im Alter. Über 10 % der älter als 60-Jährigen sind davon betroffen. Auf Vorhofflimmern sind 10 % aller Aufnahmen in Akut-Krankenhäusern zurückzuführen. Das klinische Bild ist dabei außerordentlich variabel, von asymptomatisch über subjektiv unangenehme Palpitationen bis hin zu deutlicher kardialer Leistungsminderung bei unzureichender Herzfrequenzkontrolle und thromboembolischen Ereignissen als der am meisten gefürchteten Komplikation.

Vorhofflimmern kann paroxysmal (unter 7 Tage), rezidivierend, persistierend und schließlich permanent auftreten, wobei viele Patienten alle Stadien durchlaufen. Grundlage dieser Symptomatik ist meist eine strukturelle Herzerkrankung auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit, von Bluthochdruck, von Kardiomyopathien oder von Herzklappenfehlern. Allerdings findet sich bei nahezu einem Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern keine zugrundeliegende

Herzerkrankung („lone atrial fibrillation“) (1).

## Prinzipien der Therapie

Zur Therapie bieten sich grundsätzlich zwei Strategien an, die Rhythmuskontrolle oder die Frequenzkorrektur. Das gewählte Vorgehen sollte individuell dem Patienten angepasst sein, bestehende Komorbiditäten und die Symptomatik berücksichtigen. Die Rhythmuskontrolle mit Hilfe medikamentöser oder nicht-medikamentöser (Elektrokardioversion, Katheterablation) Therapiemaßnahmen bezweckt eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Hierfür sind insbesondere Patienten mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern, besonders solche ohne strukturelle Herzerkrankung, aber mit belastender klinischer Symptomatik geeignet. Sind die Patienten nicht oder nur mäßig symptomatisch, wird man sich eher zur Frequenzkontrolle entschließen, insbesondere bei manifesten Herzerkrankungen. In der AFFIRM-Studie (2) erwies sich, dass dabei kein grundsätzlicher Unterschied in der Mortalitäts-

oder Schlaganfallrate erkennbar war, was auf unerkannte Vorhofflimmern-episoden auch bei Patienten mit scheinbar wiederhergestelltem Sinusrhythmus und abgesetzter Gerinnungshemmung hinweist. Vor Beginn einer speziellen Therapie sollten kausal behandelbare Ursachen von Vorhofflimmern (z. B. Hyperthyreose, Herzklappenerkrankungen) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Patienten, die nach Alkoholgenuss Vorhofflimmern entwickeln, sollten auf Alkohol verzichten.

## Behandlung akut symptomatischer Patienten

Patienten mit Vorhofflimmern, hoher Kammerfrequenz und akuter Symptomatik benötigen eine rasche Normalisierung der Herzfrequenz, evtl. durch Notfall-Kardioversion im Krankenhaus. Zur medikamentösen Therapie der Tachyarrhythmie ist (ohne das Vorhandensein einer akzessorischen Leitungsbahn) die i. v. Gabe von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ (5 mg Verapamil) oder Beta-Blockern (Metoprolol 2,5 – 5 mg) Mittel der ersten Wahl (3). Bei Patienten



mit Herzinsuffizienz und Tachyarrhythmie ist Digoxin, Digitoxin oder Amiodaron (150 mg i. v.) einzusetzen. Gelingt mit medikamentöser Behandlung keine rasche Frequenzkontrolle, ist eine Elektrokardioversion im Krankenhaus unumgänglich.

## Behandlung bei klinisch stabilem Vorhofflimmern

Bei hämodynamisch stabilen Patienten gilt es, initial die Herzfrequenz zu normalisieren und eine adäquate Antikoagulation zu gewährleisten. Für die Langzeittherapie ist dann die Frage Rhythmus- oder Frequenzkontrolle zu entscheiden und eine begleitende Behandlung von Risikofaktoren, insbesondere eine Hochdruckeinstellung, vorzunehmen. Ein medikamentöser Versuch der Rhythmuskontrolle ist nur in den ersten 7 Tagen sinnvoll. Hierzu eignen sich in erster Linie die Klasse I C – Antiarrhythmika Flecainid bzw. Propafenon sowie das Klasse-III – Antiarrhythmikum Amiodaron (Tab. 1) (3). Neuerdings wird man überlegen, Amiodaron durch Dronedaron zu ersetzen (siehe auch weiter unten). Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung sind Flecainid (2 x 50 – 100 mg/Tag) oder Propafenon (3 x 150 – 300 mg/Tag) Antiarrhythmika der Wahl. Um Flimmerepisoden zu beenden, können auch als „pill-in-the-pocket“ bedarfsorientiert Flecainid und Propafenon als Einmalgabe nahezu ohne Nebenwirkungen eingesetzt werden (1). Zu einer Bereicherung des therapeutischen Spektrums könnte zukünftig Vernakalant beitragen. Die bei uns noch nicht verfügbare Substanz hat eine selektive Wirkung im Vorhof und vermag bei i. v. -Gabe Vorhofflimmern effektiv zu beenden (1). Wegen der recht kurzen Halbwertszeit sind bisher noch keine Studien zur Langzeitwirkung verfügbar. Beta-Blocker und auch Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ sind mit dem Ziel der Frequenzkontrolle zu bevorzugen, da sie unter körperlicher Belastung einen inadäquaten Herzfrequenzanstieg verhindern. Digitalis kann vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewandt werden, sollte aber nur in Begleitung von Betablockern gegeben werden. In Fällen, in denen Betablocker nicht zur

Frequenzkontrolle genügen, ist die Gabe von Amiodaron oder Dronedaron zu erwägen.

## Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus

Viele Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika vermögen das Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu reduzieren, doch alle haben unerwünschte Wirkungen, viele auch eine proarrhythmische Aktivität, und bisher ist für keines der etablierten Antiarrhythmika eine Lebensverlängerung nachgewiesen. Amiodaron erhöht die Sterblichkeit nicht, kann Patienten mit Herzinsuffizienz verabreicht werden und ist wirksamer beim Erhalt von Sinusrhythmus als alle anderen Substanzen (Tab.1). Nachteilig sind aber zahlreiche und manchmal schwerwiegende unerwünschte Wirkungen im Bereich von Augen, Haut, Schilddrüse und Lunge sowie die lange Wirkungs-dauer der Substanz. Eine jetzt verfügbare Alternative ist daher Dronedaron. Wir berichteten darüber in AVP Heft 2/2008 und in Heft 5/2009 (4;5). Es ist ein dem Amiodaron struktur- und wirkungsverwandtes Benzofuranderivat, das nicht jodiert und weniger lipophil ist, sodass die Halbwertszeit auf 24 Stunden verkürzt und die Gewebsanreicherung geringer ist. Es kann erfolgreich zur Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus mit gleichzeitiger Frequenz-kontrollierender Wirkung eingesetzt werden (6), wenn auch aus einer Übersichtsarbeit (7) zu entnehmen ist, dass die Ergebnisse bezüglich einer dauerhaften Rhythmisierung bescheiden sind. In der großen ATHENA-Studie ließ sich zum ersten Mal zeigen, dass ein Antiarrhythmikum die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern / Vorhofflattern signifikant verbessert (6). Bei im Mittel 72-jährigen Patienten konnte bei einer Behandlungsdauer von 21 Monaten mit 2 x 400 mg/Tag Dronedaron der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache und auch die kardiovaskuläre Mortalität signifikant gesenkt werden. Auch die Schlaganfallrate wurde reduziert. Es kann also bei älteren Patienten eingesetzt werden, allerdings nicht bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz. Da es in einer Studie bei Patienten mit einer

Insuffizienz Stad. III und IV zu einer Übersterblichkeit kam (8) ist Dronedaron hier nicht indiziert. Nebenwirkungen können Durchfälle, auch Übelkeit sein sowie ein Anstieg des Serumkreatinin ohne nennenswerte Verschlechterung der Nierenfunktion. Dronedaron wird hauptsächlich durch CYP 3A4 metabolisiert. Daher sollten mögliche Interaktionen mit Induktoren und Inhibitoren von CYP 3A4 beachtet werden.

Eine neue therapeutische Strategie zur Reduzierung von Flimmerepisoden zielt auf molekulare Mechanismen, die dem Einsetzen von Vorhofflimmern vorausgehen, die sog. „Upstream – Therapie“ (1). Vermehrte Fibrose im Vorhof ist eine histologische Basis für die Entstehung von Vorhofflimmern, was möglicherweise durch eine Blockade des Renin-Angiotensin- Aldosteron- Systems reduziert werden kann. Daher erscheint der Einsatz von ACE-Hemmern, Sartanen und Aldosteron-Antagonisten sinnvoll. Auch die antiinflammatorische und antioxidative Wirkung von Statinen und Omega-3-Fettsäuren wird in diesem Zusammenhang diskutiert. Abschließende Urteile zu dieser Therapieform gibt es jedoch nicht.

## Prävention thromboembolischer Komplikationen

Beim Vorhofflimmern ist das Risiko für einen kardiogen verursachten Schlaganfall auf das Sechsfache erhöht. Etwa 20 % aller Schlaganfälle sind hierdurch verursacht. Durch eine ausreichende Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0 – 3,0 kann diese Gefahr deutlich gemindert werden. Hierzu werden Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin eingesetzt. Wegen der damit verbundenen Blutungsgefahr bedarf es einer individuellen Risiko-Stratifizierung. Eine voll wirksame Antikoagulation ist notwendig, wann immer eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion in Betracht kommt. Dies gilt für mindestens 3 Wochen vor und 4 Wochen nach der Intervention. Wenn ein solcher Eingriff nicht vorgesehen ist, kann als einfache alltagstaugliche Hilfe für die Intensität der Gerinnungshemmung bei Patienten mit nicht-val-

vulärem Vorhofflimmern der CHADS-2-Score (Tab. 2) dienen. Bei intermediärem Risiko (1 Punkt) kann die Wahl, Antikoagulation oder Thrombozyten-Aggregationshemmer, wie Aspirin oder auch Clopidogrel zu geben, nach individuellen Gegebenheiten erfolgen. Von 2 Punkten an ist eine Antikoagulation obligat. Zur Problematik des erhöhten Blutungsrisikos unter Vitamin-K-Antagonisten + ASS + Clopidogrel verweisen wir auf die Mitteilung der AkdÄ (9):

[http://www.akdae.de/Arzneimittel\\_sicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2010/20100507.html](http://www.akdae.de/Arzneimittel_sicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2010/20100507.html)

Zu einem Paradigmenwechsel in der Antikoagulation könnten die Ergebnisse der RE-LY-Studie beitragen (10). Sie stellt mit 18.113 Patienten die größte Phase-III-Studie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern dar. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass Dabigatranetexilat, ein direkter Thrombininhibitor, zur Thromboseprophylaxe zugelassen, einer gut kontrollierten Warfarin-Therapie bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit nicht unterlegen ist (11). Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 2 Jahren erhielten je 6.000 Patienten Warfarin oder 2 x täglich 110 oder 150 mg Dabigatran. In der niedrigen Dosierung blieb die Risikoreduktion für thromboembolische Ereignisse vergleichbar mit Warfarin, die Inzidenz schwerer Blutungen aber war um 20 % geringer. Die höhere Dabigatran-Dosis führte zu einer um 15 % niedrigeren vaskulären Mortalität als Warfarin. Beide

Dosierungen waren dem Vitamin-K-Antagonisten bezüglich der Reduktion lebensbedrohlicher und intrakranieller Blutungen überlegen. Der Vorteil dieser Therapie besteht auch darin, dass der hohe Aufwand für regelmäßiges INR-Monitoring entfällt und die vielfältigen Wechselwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten mit Lebensmitteln und anderen Medikamenten weniger bedeutsam sind. Es wird dann gelten, die wesentlich höheren Arzneimittelkosten gegen die Kosten von INR-Kontrollen und das geringere Blutungsrisiko individuell abzuwägen. Weitere Substanzen wie Rivaroxaban werden ebenfalls darauf untersucht, ob sie die Vitamin-K-Antagonisten ablösen können (12). Hier sind die Untersuchungen aber noch nicht abgeschlossen. Jedenfalls dürfte die Zeit der Vitamin-K-Antagonisten in dieser Indikation ablaufen – zugunsten einer einfacheren aber teureren Prophylaxe.

### Nicht-medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern

Die AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver Schrittmacher-Implantation wird bei permanentem, therapierefraktärem, tachyarrhythmischem Vorhofflimmern als palliative Therapie eingesetzt und kann zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führen (3). Bei symptomatischem, mit Medikamenten nicht ausreichend behandelbarem Vorhofflimmern hat sich zur Prävention der Einsatz der Hochfrequenz – Katheterablation mit circumferentieller Pulmonalvenen-Isolation bewährt. Bei perma-

ntem Vorhofflimmern ist diese Methode weniger erfolgreich, eine zusätzliche Substratmodifikation im linken Vorhof und erneute Eingriffe sind häufig erforderlich (1,3).

Bei zunehmender Sicherheit und Effizienz von kurativen Behandlungsmethoden wie der Katheterablation werden diese zukünftig im Rahmen der rhythmuskontrollierenden Techniken eine größere Bedeutung erlangen.

### Literatur

1. Lafuente-Lafuente C, Mahe I, Extramiana F: Management of atrial fibrillation. *BMJ* 2009; 339: b5216.
2. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al.: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1201–1208.
3. Lewalter T, Tebbenjohanns J, Wichter T et al.: Kommentar zu „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary“. *Kardiologie* 2008; 2: 181–205.
4. Hoppe U: Amiodaron: Nutzen-Risiko-Abwägung. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 31–32.
5. Hoppe U: Dronedaron - eine neue Therapiealternative bei Vorhofflimmern? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 113–114.

## FAZIT

Vorhofflimmern führt bei sehr unterschiedlicher Symptomatik zu eingeschränkter Lebensqualität, gehäuften Krankenhausaufenthalten mit Herzinsuffizienz, systemischen Embolien und Schlaganfällen. Das primäre Therapieziel ist die Herzfrequenzkontrolle bei ausreichender gerinnungshemmender Behandlung. Langfristig ist zwischen Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle zu entscheiden, wobei individuelle Voraus-

setzungen wie Symptomatik, Herzerkrankung und Alter zu berücksichtigen sind. Bei der Auswahl antiarrhythmischer Medikamente spielt das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung und die zugrundeliegende Ursache eine wesentliche Rolle. Neue Antiarrhythmika wie Dronedaron oder zukünftige vorhofselektive Substanzen könnten zu vermehrter Therapiesicherheit und Effizienz beitragen. Die antithrombotische Thera-

pie wird bei erhöhtem Schlaganfallrisiko mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt, bei geringem Risiko können auch Thrombozyten-Aggregationshemmer gegeben werden. Neue Perspektiven eröffnen sich durch Substanzen, die keiner ständigen Gerinnungskontrolle bedürfen wie Dabigatran. Die perkutane Katheterablation wird zukünftig als kurative Technik mehr in den Vordergrund rücken.

6. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al.: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.

7. Singh D, Cingolani E, Diamond GA, Kaul S: Dronedarone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1569–1576.

8. Höffler D: Dronedaron-Studie bei schwerer Herzinsuffizienz vorzeitig abgebrochen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 98–99.

9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „UAW-News - Interna-

tional“: Blutungsrisiko bei Patienten mit Myokardinfarkt unter Behandlung mit verschiedenen Kombinationen von ASS, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: A 883–884.

10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.

11. Meyer FP: Orale Antikoagulation mit Dabigatran bei Vorhofflimmern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 32–33.

12. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vita-

min K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340–347.

### Interessenskonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Hans Joachim Gilfrich*  
*j.gilfrich@web.de*

## Therapie aktuell

# Antiemetika zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie

### Einleitung

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den für den Patienten unangenehmsten möglichen Begleiterscheinungen einer Chemotherapie. Sie stellen eine unmittelbare Belastung für ihn dar und vermindern erheblich die Lebensqualität, erfordern gegebenenfalls zusätzliche medizinische Interventionen und können sogar den Therapieerfolg aufgrund mangelnder Compliance gefährden. Insbesondere durch die Entwicklung neuer Antiemetika aber auch neuer antineoplastischer Therapien mit geringerem emetogenem Potential sind in den letzten Jahren große Fortschritte bei der Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie erreicht worden.

Man unterscheidet das akute Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Applikation einer Chemotherapie vom sogenannten Späterbrechen, das erst nach mehr als 24 Stunden eintritt und bis zu 5 Tage andauern kann. Schließlich kann sich nach wiederholten Therapie-

zyklen, insbesondere bei unzureichender Kontrolle des akuten oder verzögerten Erbrechens ein antizipatorisches Erbrechen entwickeln, das bereits vor dem Beginn der Chemotherapie einsetzt.

Ausmaß und Dauer des Erbrechens sind von verschiedenen Risikofaktoren abhängig. Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren gehören ein jüngeres Lebensalter und das weibliche Geschlecht, auch die Erwartungshaltung des Patienten spielt eine gewisse Rolle. Tritt beim ersten Therapiezyklus Erbrechen auf, so ist das Risiko für ein Wiederauftreten bei folgenden Zyklen erhöht, was die Notwendigkeit einer optimalen antiemetischen Prophylaxe beim ersten Therapiezyklus unterstreicht. Das Auftreten von akutem Erbrechen erhöht das Risiko für verzögertes Erbrechen. Eher vermindert ist das Risiko bei Patienten mit höherem Alkoholkonsum. Therapieabhängige Risikofaktoren stellen die Dosis und der Verabreichungsmodus, vor allem aber das substanzspezifische emetogene Potential der einzelnen Medikamente dar.

Der optimale Einsatz von Medikamenten zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen orientiert sich vor allem an der Zuordnung der eingesetzten antineoplastischen Medikamente zu einer Gruppe mit minimaler, niedriger, mäßiger oder hoher Emetogenität (vgl. Tabelle 1). Ebenso muss das Risiko für ein verzögertes Erbrechen beachtet werden, welches vor allem bei Cisplatin, aber auch bei Carboplatin, Cyclophosphamid und Anthrazyklinen auftreten kann.

### Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie

Fortschritte bei der Aufklärung der komplexen pathophysiologischen Vorgänge, die zu Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie führen können, haben in den letzten Jahren einige neue pharmakologische Angriffspunkte erbracht und zur Entwicklung neuer Antiemetika geführt. Die offensichtliche biologische Funktion des Brechreflexes ist der Schutz des Organismus gegen-

über oral aufgenommenen Toxinen. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Erbrechens spielen neuronale Strukturen im Bereich des dorsalen Hirnstamms (Nucleus tractus solitarius und Area postrema), welche auch als dorsaler vagaler Komplex bezeichnet werden, sowie die weiter ventral gelegenen Neurone des eigentlichen Brechzentrums, über das die Effektorfunktionen des Brechaktes gesteuert werden. Emetogene Reize erreichen den dorsalen vagalen Komplex auf zwei Wegen: einerseits über vagale Affenzen aus dem Darmbereich, andererseits durch direkte Einwirkung emetogener Substanzen bzw. ihrer Metaboliten über die Blutbahn oder den Liquor auf die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke am caudalen Ende des IV. Ventrikels gelegene Area postrema, die auch als Chemorezeptor-Triggerzone bezeichnet wird. Insbesondere für das antizipatorische Erbrechen spielen weitere, höher gelegene Zentren im limbischen System und im Cortex eine Rolle. Zahlreiche Neurotransmitter und ihre Rezeptoren sind an der Pathogenese des Erbrechens beteiligt. Für das Chemotherapie-induzierte Erbrechen haben Dopamin, Serotonin und die sog. Substanz P, ein Peptid aus der Gruppe der Tachykinine, die größte klinische Bedeutung.

## Einteilung der Antiemetika

Antiemetika für die klinische Anwendung lassen sich in folgenden Gruppen zusammenfassen. Vorwiegend bei Kinetosen bzw. Reisekrankheit kommen Anticholinergika wie der M1-Muscarin-Rezeptor-Antagonist Scopolamin oder Antihistaminika wie Dimenhydrinat, z. B. Vomex® zur Anwendung. Dopaminantagonisten wie die Benzamide Metoclopramid, z. B. Paspertin® und Alizaprid, z. B. Vergentan®, und Phenothiazine wie Promethazin, z. B. Atosil® und Butyrophenone wie Haloperidol, z. B. Haldol® gehörten zu den ersten mit Erfolg beim Chemotherapie-induzierten Erbrechen eingesetzten Arzneimitteln. Die Gruppe der Antagonisten des Serotonin-Rezeptors (Serotonin = 5-Hydroxytryptamin bzw. 5-HT) vom Typ 3, die sogenannten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (Ondansetron, z. B. Zofran®; Granisetron, z. B. Kevatriil®; Dolasetron, z. B.

Anemet®; Tropisetron, z. B. Navoban® und Palonosetron, Aloxi®) sind heute die wichtigste Substanzgruppe zur Therapie des Chemotherapie-induzierten Erbrechens. Die neueste Substanzklasse stellen die Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten dar (Aprepitant, Emend®; Fosaprepitant, Ivemend®). Die antiemetische Wirkung von Kortikosteroiden (v. a. Dexamethason) wird vor allem in Kombination mit Medikamenten aus den anderen Substanzklassen genutzt. Cannabinoide besitzen ebenfalls eine mäßige antiemetische Wirksamkeit, haben aber keine wesentliche klinische Bedeutung erlangt. Als Komedikation bei nicht ausreichender Antiemese und bei antizipatorischem Erbrechen kommen Benzodiazepine, insbesondere Lorazepam zum Einsatz.

## 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Seit den 1980er Jahren ist die Bedeutung des Serotonins als Neurotransmitter für die Pathogenese des akuten Erbrechen nach Chemotherapie bekannt. Serotonin wird von den chromaffinen Zellen der proximalen Dünndarmmukosa nach Kontakt mit entsprechenden Noxen freigesetzt und bindet an 5-HT-Rezeptoren Typ 3 der afferenten Vagusfasern, die dann den Reiz zum Hirnstamm leiten. Die Unterbrechung dieses Prozesses durch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten hat sich als hochwirksam erwiesen und die Einführung dieser Medikamente in die klinische Praxis Anfang der 1990er Jahre war ein entscheidender Fortschritt in der Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie. Die auf das erste klinisch einsetzbare Präparat Ondansetron folgenden weiteren Vertreter dieser Substanzklasse wie Granisetron, Dolasetron und Tropisetron weisen allesamt nur geringfügige Unterschiede auf und sind im praktischen Einsatz weitgehend austauschbar. Sie werden oral gut resorbiert, die orale und intravenöse Gabe sind gleich effektiv. Die antiemetische Wirkung wird durch eine zusätzliche Gabe von Dexamethason gesteigert. Alle Substanzen haben ein Dosisoptimum, die weitere Steigerung der Dosis führt zu keiner weiteren Wirkungsverstärkung. Die Vertreter der ersten Generation eignen sich

gut zur Prävention der akuten Emesis, die Wirksamkeit beim verzögerten Erbrechen ist allerdings nur mäßig bis gering. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind selten, gelegentlich treten leichte Kopfschmerzen, Transaminaserhöhungen und eine Obstipation auf. Von den bisher genannten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten unterscheidet sich das seit 2005 zur Verfügung stehende Palonosetron durch eine erheblich höhere Bindungsaffinität an den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor und eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von 40 Std.. Eine einmalige intravenöse Gabe von Palonosetron scheint einer Therapie mit den älteren 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zumindest gleichwertig zu sein (1), beim verzögerten Erbrechen scheint Palonosetron eine verbesserte Wirkung gegenüber Granisetron aufzuweisen (2). Offen ist allerdings, ob dies auch für die bei hochemetogener Therapie empfohlene Kombination mit Aprepitant (s. u.) gilt.

## Neurokinin-1-Rezeptor Antagonisten

Ein weiterer wichtiger Neurotransmitter, der in der Pathogenese des Erbrechens eine Rolle spielt, ist das Neuropeptid Substanz P. Rezeptoren für dieses Molekül, die sogenannten Neurokinin-1-(NK-1)-Rezeptoren, finden sich in vielen Arealen des ZNS einschließlich der Area postrema aber auch im Gastrointestinaltrakt. Die Verabreichung von Substanz P kann im Tierexperiment zum Erbrechen führen, die Gabe von NK1-Rezeptor-Antagonisten verhindert das Cisplatin-induzierte Erbrechen, jedoch nur, wenn diese Substanz die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, was auf einen zentralen Mechanismus hinweist. Die klinische Einführung von Aprepitant als erstem Vertreter der Gruppe der NK1-Rezeptor-Antagonisten erweiterte die Möglichkeiten der antiemetischen Prophylaxe insbesondere durch Verminderung des verzögerten Erbrechens. Das nur oral verfügbare Aprepitant bzw. Fosaprepitant als intravenös zu verabreichendes Prodrug sollte zur optimalen Wirkung immer mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und einem Kortikosteroid kombiniert werden. Eine Besonderheit von Aprepitant und Fosapre-



pitant sind mögliche Arzneimittelinteraktionen mit Medikamenten, die über CYP3A4 metabolisiert werden, da dieses Enzym durch Aprepitant bzw. Fosaprepitant mäßig gehemmt wird. So führt eine gemeinsame Gabe von Aprepitant und Dexamethason zu erhöhten Dexamethason-Spiegeln. Die Wirkung hormonaler Antikontrazeptiva kann bei einer Therapie mit Aprepitant vermindert sein.

### Kortikosteroide

Kortikosteroide insbesondere Dexamethason werden bei niedrig emetogener Chemotherapie als Monosubstanz eingesetzt, vor allem aber verstärken sie die antiemetische Wirkung der 5-HT<sub>3</sub>- und Neurokinin1-Rezeptor-Antagonisten, sowohl bei der Prophylaxe des akuten als auch des verzögerten Erbrechens.

### Weitere Antiemetika mit geringerer Wirkung

Unter den schwächer wirkenden Antiemetika werden vor allem Metoclopramid und Alizaprid bei niedrig-emetogenen

Therapien angewendet. Aufgrund des eher ungünstigen therapeutischen Index sind Phenothiazine und Butyrophenone nicht mehr Mittel der ersten Wahl. Als Komedikation bei nicht ausreichender Antiemese und bei antizipatorischem Erbrechen kommen auch Benzodiazepine, insbesondere Lorazepam in Betracht.

### Antiemetische Prophylaxe und Therapie des Chemotherapie-induzierten Erbrechens

Die Empfehlungen für den Einsatz von Antiemetika beim Chemotherapie-induzierten Erbrechen werden in aktuellen Leitlinien (ASCO (3), MASCC) und Übersichtsarbeiten (4) dargestellt und sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei einer hoch-emetogenen Chemotherapie z. B. mit Cisplatin wird die Prophylaxe mit einer Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Aprepitant bzw. Fosaprepitant und Dexamethason vor Chemotherapie empfohlen. Zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens

wird die Therapie mit Aprepitant über zwei weitere Tage nach Chemotherapie fortgeführt und Dexamethason über 3–4 Tage verabreicht.

Bei einer mäßig-emetogenen Chemotherapie besteht die antiemetische Prophylaxe in der Gabe eines 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason vor Chemotherapie. Anschließend über zwei weitere Tage Dexamethason oder ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist zur Prophylaxe eines verzögerten Erbrechens. Abweichend davon empfehlen die Leitlinien bei der Therapie mit einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid die zusätzliche Gabe von Aprepitant basierend auf einer Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom (5).

Bei einem niedrigen Risiko für ein Chemotherapie-induziertes Erbrechen kommt eine einmalige Gabe von Dexamethason oder eines Dopaminrezeptor-Antagonisten wie Metoclopramid in Betracht. Eine Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

**Tabelle 1: Emetogenes Potential verschiedener antineoplastischer Medikamente**

Gruppe 1 (minimales Risiko, <10 %)	Gruppe 2 (niedriges Risiko, 10-30 %)	Gruppe 3 (mäßiges Risiko, 31-90 %)	Gruppe 4 (hohes Risiko, > 90 %)
<b>Intravenös</b> Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cladribin Fludarabin Vinblastin Vincristin Vinorelbin	Bortezomib Cetuximab Cytarabin (≤ 1g/m <sup>2</sup> ) Docetaxel Doxorubicin, liposomal Etoposid 5-Fluorouracil Gemcitabin Lapatinib Methotrexat Mitomycin C Mitoxantron Paclitaxel Pemetrexed Topotecan Trastuzumab	Carboplatin Cyclophosphamid (> 1,5 g/m <sup>2</sup> ) Cytarabin (> 1 g/m <sup>2</sup> ) Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Ifosfamid Irinotecan Oxaliplatin	Carmustin Cisplatin Cyclophosphamid (≤ 1,5 g/m <sup>2</sup> ) Dacarbazin
<b>Oral</b> Chlorambucil Hydroxyurea	Capecitabin	Cyclophosphamid Etoposid Temozolomid Vinorelbin	Procarbazin

Die Prozentangabe gibt den Anteil der Patienten an, bei denen es ohne antiemetische Prophylaxe zu Erbrechen kommt. Modifiziert nach Kris, MG, et al. ASCO guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 2006; 24:2932 und MASCC Guidelines Update 2008

**Tabelle 2: Antiemetische Prophylaxe in Abhängigkeit vom emetogenen Risiko**

Risiko	Antiemetische Prophylaxe	
	vor Chemotherapie	nach Chemotherapie
Hohes Risiko (> 90 %)	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist, Dexamethason und Aprepitant	Aprepitant Tag 2–3 und Dexamethason Tag 2–4
Mäßiges Risiko (31–90 %)	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist und Dexamethason	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist Tag 2–3 oder Dexamethason Tag 2–3
Anthrazyklin/ Cyclophosphamid	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist, Dexamethason und Aprepitant	Aprepitant Tag 2–3 oder Dexamethason Tag 2–3
Geringes Risiko (10–30 %)	Dexamethason oder Metoclopramid	Keine Prophylaxe
Minimales Risiko (< 10 %)	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe

**Tabelle 3: Empfohlene Dosierungen von Antiemetika**

Antiemetikum	Dosierung	Bemerkung
<b>5-HT<sup>3</sup>-Rezeptor-Antagonisten</b>		
Ondansetron (Zofran®)		
oral	24 mg (Tag 1)	bei hoch-emetogener Chemotherapie bei moderat-emetogener Chemotherapie
i.v.	8 mg (Tag 1)	
oral	16 mg (Tag 1)	
i.v.	8 mg (Tag 1)	
Granisetron (Kevatril®)		
oral	2 mg (Tag 1)	bei hoch und moderat-emetogener Chemotherapie
i.v.	1 mg (Tag 1)	
Tropisetron (Navoban®)		
oral/i.v.	5 mg (Tag 1)	bei hoch und moderat-emetogener Chemotherapie
Dolasetron (Anemet®)		
oral/i.v.	100 mg (Tag 1)	bei hoch und moderat-emetogener
Palonosetron (Aloxi®)		
i.v.	0,25 mg (Tag 1)	bei hoch und moderat-emetogener Chemotherapie Ondansetron (Zofran®)
<b>Neurokinin<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist</b>		
Aprepitant (Emend®)		
oral	125 mg (Tag 1) 80 mg (Tag 2, 3)	bei hoch-emetogener Chemotherapie
<b>Dexamethason</b>		
oral/i.v.	12 mg (Tag 1) 8 mg (Tag 2, 3)	plus Aprepitant bei hoch-emetogener Chemotherapie
oral/i.v.	8 mg (Tag 1, 2, 3)	bei moderat-emetogener Chemotherapie

Kommt es trotz optimaler Prophylaxe zu Übelkeit und Erbrechen, kann neben nicht-pharmakologischen Interventionen eine zusätzliche Gabe eines Medikamentes aus der Gruppe der Dopamin-Antagonisten wie MCP, Domperidon, Alizaprid versucht werden. In einzelnen Fällen ist auch ein Wechsel des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder eine zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins hilfreich.

## Literatur

1. Gralla R, Lichinitser M, Van D, V et al.: Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570–1577.

2. Saito M, Aogi K, Sekine I et al.: Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-124.

3. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al.: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–2947.

4. Hesketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482–2494.

5. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al.: Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–2830.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med Christian Sperling, Berlin  
christian.sperling@onkologie-berlin-mitte.de*

## FAZIT

Eine adäquate Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Erbrechen bereits ab dem ersten Therapiezyklus ist essentieller Bestandteil der Supportivtherapie bei der Chemotherapie maligner Erkrankungen. Die Art der Prophylaxe richtet

sich nach dem Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential. Die Gabe von Antiemetika zielt auf die Prophylaxe sowohl des akuten als auch des noch Tage nach der Therapie möglichen verzögerten Erbrechens. Durch Einsatz

der modernen Antiemetika ist der Prophylaxe des Chemotherapie-induzierten Erbrechens in den letzten Jahren entscheidend verbessert worden.

## Bei Diabetikern muss der Blutdruck besonders stark gesenkt werden – oder doch nicht?

Die 1998 veröffentlichte britische UKPD-Studie Nr 33 (1) zur Blutzucker-Senkung hatte ein ernüchterndes Ergebnis ergeben: bei 20 Patienten muss man 10 Jahre lang das HbA1c von 7,9 auf 7,0 % senken, um bei einem einzigen irgendeinen Diabetes-assoziierten Endpunkt zu verhindern – dies allerdings um den Preis wesentlich häufiger auftretender schwerer Hypoglykämien (bei einem von 14 Patienten unter Glibenclamid und sogar bei einem von 9 Patienten unter Insulin). Makrovaskuläre Endpunkte konnten in ihrer Häufigkeit nicht signifikant gesenkt werden. Die im selben Jahr veröffentlichte UKPD-Studie Nr 38 (2) zur Blutdruck-Senkung machte schon mehr Mut: sämtliche Diabetes-assoziierte Endpunkte wurden absolut um 16,4 % verringert (NNT = 6/10 Jahre), ein Diabetes-assoziiertes Todesrisiko konnte absolut um 6,6 % (NNT 15/10 Jahre), ein Schlaganfall um 5,1 % verringert werden (NNT = 20/10 Jahre). Hieraus entstand zu Recht die Empfehlung, bei Diabetikern eher den Blutdruck als den Blutzucker zu normalisieren. Was bei der Darstellung der UKPD-Blutdruck-Studie häufig nicht erwähnt wurde: der Blutdruck wurde hier nur von 154/87 auf 144/82 mm Hg gesenkt – mit dem oben beschriebenen recht beachtlichem Ergebnis. National wie international lauten bislang die Empfehlungen aber, bei Diabetikern den Blutdruck auf unter 130/80 mm Hg abzusenken.

Als Begründung für diese international fast unisono verbreitete Empfehlung wurde die HOT-Studie (3) herangezogen.

Tatsächlich konnte bei den Diabetikern, bei denen der diastolische Blutdruck auf Werte unter 80 mm Hg gesenkt wurde, die Zahl der Herzinfarkte

innerhalb von knapp 4 Jahren von 9,0 % auf 4,4 % gesenkt werden. Basis der Therapie bei praktisch allen Teilnehmern der HOT-Studie war Felodipin – Dihy-

**Tabelle 1: Ergebnisse der ACCORD RR-Studie**

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Baseline-Daten</b>		
Teilnehmerzahl	4.733 Typ-2-Diabetiker	
Ausgangs-HbA1c	8,3 %, durchschnittliche Diabetes-Dauer 10 Jahre	
Ausgangs-Blutdruck	139,2/76,0 mm Hg	
<b>Intervention</b>		
Systolisches Blutdruck-Ziel	< 120 mm Hg	< 140 mm Hg
Anzahl verwendeter Blutdruck senkender Substanzen	Je nach Jahr 3,2 bis 3,5	Je nach Jahr 1,9 bis 2,3
Studiendauer	4,7 Jahre	
<b>Ergebnis</b>		
Erreichter systolischer Blutdruck	119,3 mm Hg	133,5 mm Hg
Primärer Endpunkt (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Insult)	8,8 %	10,0% p 0,20 – nicht signifikant
Gesamtsterblichkeit	6,35 %	6,1 % p 0,55 – nicht signifikant
Insultrate (tödliche und überlebte Schlaganfälle)	1,5 %	2,6 % p 0,01 NNT 476/5 Jahre
Unerwünschte Wirkungen	3,3 %	1,3% – NNH = 50/5 Jahre
Darunter Kreatinin-Anstieg über 1,5 mg/dl bei Männern und über 1,3 mg/dl bei Frauen	12,9 % 10,9 %	8,4% 7,1% p<0,001 p<0,001

dropyridine sind bei Diabetikern aber mit einer erhöhten kardialen Sterblichkeit assoziiert (4-7). Das schlechtere Ergebnis der 90-mm-Hg-Gruppe kann am Gebrauch des Felodipin liegen. Der Gebrauch von ACE-Hemmern, Beta-blockern und Diuretika, von denen man weiß, dass sie bei Diabetikern nützen (8), war in der Gruppe derer mit einem diastolischen Blutdruck unter 80 mm Hg deutlich höher. Gerade bei älteren Diabetikern ist die isolierte systolische Hypertonie mit einem erhöhten Risiko verbunden – ab der Lebensmitte ist der systolische Blutdruck hinsichtlich der Prognose entscheidend (9). In der HOT-Studie wurde aber bei nur wenigen Teilnehmern der systolische Blutdruck unter 130 mm Hg gesenkt (der systolische Blutdruck mit dem niedrigsten kardiovaskulären Risiko lag bei 139 mm Hg, der durchschnittlich am Ende der Studie erreichte systolische Blutdruck bei 139,7 mmHg). Entsprechend blieb die Empfehlung für einen Zielblutdruck < 130/80 mm Hg international propagiert, nicht selten kritisiert und selten tatsächlich umgesetzt.

Eine weitere bislang gültige „Gewissheit“ wurde jetzt mit der ACCORD-Blutdruck-Studie (10) (nach der vorzeitig abgebrochenen Teil-Studie zur Blutzucker-Senkung (11)) in Frage gestellt. Knapp fünf Jahre lang erhielten 4.733 Typ-2-Diabetiker entweder eine intensivere (Ziel-Blutdruck unter 120 mm Hg systolisch) oder eine weniger intensive (systolischer Ziel-Blutdruck < 140 mm Hg) Blutdruck-Senkung. Der primäre Sammel-Endpunkt bestand aus Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Todesfällen. Der systolische Blutdruck wurde in der Interventionsgruppe auf

119,3 mm Hg gesenkt (Kontrollgruppe 133,5 mm Hg). Es wurden dabei „übliche Blutdruckmedikamente“ verwendet (Diuretika, ACE-Hemmer, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Sartane), bei schwer einstellbarer Hypertonie wurde eine initiale Kombination von Diuretika mit Betablockern oder ACE-Hemmern eingesetzt. Im Ergebnis unterschieden sich die Raten für den primären Sammelendpunkt sowie für die Gesamtmortalität nicht signifikant (siehe Tabelle 1).

Die Insult-Rate als prädefinierter sekundärer Endpunkt dagegen konnte signifikant abgesenkt werden – allerdings in so geringem Ausmaß (1,5 vs. 2,6 %), dass hieraus keine eindeutige Empfehlung abgeleitet werden kann. Ernsthafte unerwünschte Wirkungen wurden in der Interventionsgruppe mit 3,3 % signifikant häufiger beobachtet als in der Kontrollgruppe (1,3 %). Darunter fanden sich vor allem zu starke Blutdruck-Abfälle, Synkopen, Bradykardien, Arrhythmien, Hypokaliämien und ein Kreatininanstieg.

Hieraus wurden Schlussfolgerungen gezogen: Etliche Fachgesellschaften haben ihre Empfehlungen spätestens nach Veröffentlichung der ACCORD-RR-Studie modifiziert. So hieß es in den Empfehlungen der European Society of Hypertension (12) bereits 2009, es gebe für ein Blutdruck-Ziel unter 130/80 mm Hg für Diabetiker keine ausreichende Evidenz. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft revidierte im März 2010 ihre bis dahin gültige Empfehlung für eine Blutdruck-Senkung unter 130/80 mm Hg und warnte sogar vor möglichen schädlichen Folgen einer Blutdruck-Senkung unter 120/75 mm Hg.

### Anmerkung:

Aktuell wurde eine weitere Studie (13) zur Behandlung von Diabetikern mit bekannter KHK veröffentlicht. In einer Subgruppen-Analyse von 6.400 Patienten der INVEST-Studie wurde der Blutdruck entweder unter 130/85 mm Hg oder unter 140 mm Hg systolisch, oder die Werte wurden auch über 140 mm Hg belassen. Der Sammelendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt unterschied sich nicht, ob der Blutdruck unter 130 oder unter 140 mm Hg systolisch gesenkt wurde.

### Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

### Interessenkonflikte

Als Kassenarzt hatte ich mit meinem Honorar für die in ihrer Höhe deutlich über meinem Honorar liegenden Verordnungs-Kosten.

Weitere Interessenkonflikte habe ich nicht anzugeben.

*Dr. med. Günter Egidi, Bremen  
familie-egidi@nord-com.net*

### FAZIT

Mit der ACCORD-Blutdruck-Studie ist das Postulat besonderer Blutdruck-Ziele für Diabetiker erledigt. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes unter 130 mm Hg schadet bei Diabetikern offensichtlich mehr, als dass sie nützt.

## Thrombozytenfunktionshemmer und chirurgische Eingriffe

### Einleitung

Bis vor kurzem stand bei der Entscheidung, eine Prophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmer präoperativ zu unterbrechen, das perioperative Blutungsrisiko im Vordergrund. In den letzten Jahren wurde zunehmend deut-

lich, dass das Absetzen dieser Medikamente vor einem Eingriff auch gefährlich sein kann. Es erhöht das Risiko für neue arterielle Gefäßverschlüsse, vor allem für Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Implantation eines Koronarstents. Es gibt kaum prospektiv erhob-

bene Daten, auf deren Grundlage eine klare, evidenz-basierte Empfehlung gegeben werden kann, wie Patienten mit einem hohen Risiko für erneute arterielle Gefäßverschlüsse perioperativ mit anti-thrombozytären Medikamenten behandelt werden sollen.



Im vorliegenden Artikel haben die Ärzte des Greifswalder Gerinnungskonsils den gegenwärtigen Stand des Wissens knapp zusammengefasst und stellen die derzeit am Universitätsklinikum Greifswald gültige Verfahrensweise vor. Eine ausführlichere Übersicht zum perioperativen Management von Patienten mit Koronarstenosen findet sich unter (1)

### Thrombozytenfunktionshemmer:

Die wichtigsten oralen pharmakologischen Substanzgruppen, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Monitoring

Keines der derzeit vorhandenen Laborverfahren zur Testung der Thrombozytenfunktion erlaubt eine quantitative Aussage über das individuelle perioperative Blutungsrisiko des Patienten. Allerdings kann die Thrombozytenfunktionshemmung mit diesen Testen nachgewiesen werden (PFA 100® und Aggregometrie/Multiplate® für ASS, VASP Assay, Verify Now Assay® und Aggregometrie/Multiplate® für Clopidogrel).

### Risikogruppen für arterielle (koronare/cerebrale) Gefäßverschlüsse

Das Risiko für einen erneuten arteriellen Gefäßverschluss ist vom individuellen Risikoprofil des Patienten abhängig. Bei Patienten mit koronaren Stents wird das Risiko vom Stent-Typ, vom Zeitpunkt der Implantation, Anzahl, Lokalisation und Länge der Stents (1) beeinflusst und lässt sich drei Risikogruppen zuordnen (Tabelle 2). Das Risiko einer Stent-Thrombose ist bei Patienten mit kürzlich (< 1 Jahr) erfolgter Implantation eines Drug-Eluting-Stents nach Absetzen von Clopidogrel extrem hoch (Risikoerhöhung um das 161-fache) (2;3). Das Risiko nimmt ab, je länger die Implantation des Stents zurückliegt. Auch bei Patienten mit nicht-kardiogenem ischämischen Insult nimmt das Risiko für ein Rezidiv über die Zeit ab. Das Risiko, einen periinterventionellen arteriellen Gefäßverschluss zu erleiden, ist nicht nur vom Patienten, sondern auch

**Tabelle 1: Orale Thrombozytenfunktionshemmer**

Handels-Name	Freiname	Wirkung	t <sub>1/2</sub> des aktiven Wirkstoffs	Wirkungsdauer auf die Thrombozytenfunktion
z. B. Aspirin®, ASS 100®, Godamed®	Acetylsalicylsäure	Irreversible Hemmung der Cyclooxygenase	2 Std.	5–7 Tage
Aggrenox®	Dipyridamol + Acetylsalicylsäure	Hemmung Adenosin Transport in die Thrombozyten; irreversible Hemmung der Cyclooxygenase	ASS s. o. Dipyridamol 80–150 Min. (ohne enterohepatischen Kreislauf)	5–7 Tage
Plavix®, Iscover®, Clopidogrel-rathiopharm® Weitere Generika	Clopidogrel	Irreversible Hemmung des ADP Rezeptors P2Y <sub>12</sub>	Individuell sehr unterschiedliche Resorption und Metabolisierung in den aktiven Metaboliten. Bis zu 8 Std. nach Einnahme kann noch aktiver Metabolit im Blut vorhanden sein	5–7 Tage
Efient®	Prasugrel	Irreversible Hemmung des ADP Rezeptors P2Y <sub>12</sub>	7,4 Std. (Bereich 2–15 Std.)	5–7 Tage

von der Art des Eingriffes abhängig (Tabelle 3).

### Risikogruppen für Blutungen unter ASS

Für nicht-kardiologische Eingriffe gibt es nur wenige randomisierte kontrollierte Studien. Auf der Grundlage von Beobachtungsstudien steigt durch die Fortführung der ASS-Therapie das Blutungsrisiko bei nicht kardiologischen Eingriffen um den Faktor 1,5 (interquartile range 1,0–2,5). Das Risiko für schwere Blutungen ist im Allgemeinen nicht erhöht (Ausnahmen: intrakranielle Eingriffe, möglicherweise auch transurethrale Prostataktomien und Tonsillektomie (6)), Tabelle 4.

### Blutungsrisiko bei dualer Thrombozyten-Funktionshemmung (ASS + ADP-Rezeptor-Antagonisten)

Es liegen keine kontrollierten Studien vor, die das Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen unter kombi-

nierter Thrombozytenfunktionshemmung quantifizieren. Beobachtungsstudien (8;9) weisen darauf hin, dass das perioperative Blutungsrisiko bei dualer Thrombozyten-Funktionshemmung nicht exzessiv erhöht ist.

### Blutungsrisiko durch andere Medikamente, die die Thrombozytenfunktion hemmen

Nicht nur ASS- und ADP-Rezeptor-Antagonisten hemmen die Thrombozytenfunktion. Beispielsweise führen auch andere nichtsteroidale Antiphlogistika, Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Antiepileptika (Valproat), sowie einige asiatische Gewürze und Nahrungsmittelergänzungstoffe ebenfalls zu einer Einschränkung der Thrombozytenfunktion. Die Komedikation kann daher das periinterventionelle Blutungsrisiko unter Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern erheblich vergrößern und muss bei der Planung des perioperativen Managements unbedingt berücksichtigt werden!

**Tabelle 2: Risiko cerebro- und kardiovaskulärer Ereignisse modifiziert** nach (4)

<b>Niedriges Risiko</b>	Alle Patienten; die Thrombozytenfunktionshemmer zur Primärprophylaxe arterieller Verschlüsse erhalten > 6 Monate nach Bare-metal-stent Implantation; bei zerebralem ischämischen Insult nicht kardialer Genese > 12 Monate nach Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI)**
<b>Mittleres Risiko</b>	> 6 Wochen – 6 Monate nach Bare-metal-stents Implantation; zerebralem ischämischen Insult nicht kardialer Genese 6–12 Monate nach Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) > 12 Monate nach Drug-Eluting-Stent Implantation > 12 Monate nach Implantation multipler Stents*; Hauptstamm-Stents* Geringe Ejektionsfraktion; symptomatische koronare Herzerkrankung und Diabetes
<b>Hoch-Risiko</b>	< 2 Wochen nach zerebralem ischämischen Insult < 6 Wochen nach Bare-metal-stent Implantation < 6 Monate nach Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI); < 12 Monate nach Drug-Eluting-Stent; < 12 Monate multiple Stents*; Hauptstamm-Stents*

\* Bei Patienten mit multiplen Stents, Hauptstamm-Stents und Stents an Bifurkationen sollte eine individuelle kardiologische Risikoabschätzung erfolgen.

\*\* STEMI: St-Segment elevation myocardial infarction – St-Hebungsinfarkt  
NSTEMI : non-St-segment elevation myocardial infarction – Nicht-St-Hebungsinfarkt

**Tabelle 3: Kardiale Risiko-Stratifizierung\* für chirurgische Eingriffe (ohne Herzchirurgie)** nach (4)

Risiko-Stratifizierung*	Eingriffe (Beispiele)
Niedriges Risiko (< 1%)	endoskopische Eingriffe, Haut-Chirurgie, Katarakt-OP, Mamma-Chirurgie, kleinere ambulante Eingriffe, zahnärztliche Eingriffe
Mittleres Risiko (1–5 %)	Abdominal- und Thoraxchirurgie, größere Eingriffe an Kopf und Hals, Orthopädische Gelenkersatzchirurgie, Prostata-Operationen, Carotis-Thrombendarteriektomie, Größere gynäkologische Operationen
Hohes Risiko (oft > 5 %)	große Gefäßchirurgie (v. a. Aorta), größere OPs an peripheren Gefäßen, ausgedehnte Operationen mit großen Volumenverschiebungen

\* Kombinierte Inzidenz von kardialen Todesfällen und Myokardinfarkten.

### Therapieoptionen bei perioperativen Blutungen

Für keinen der Thrombozytenfunktionshemmer gibt es ein Antidot. Die primäre Hämostase kann jedoch durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) weitestgehend wiederhergestellt werden. Hierzu ist in der Regel die Trans-

fusion von zwei therapeutischen Einheiten (Pool-Thrombozytenkonzentrat oder Apherese-Thrombozytenkonzentrat) ausreichend (10). Dabei muss die Halbwertszeit der Thrombozytenfunktionshemmer beachtet werden (Tabelle 1). Solange sich der aktive Wirkstoff oder aktive Metaboliten in der Zirkulation befinden, werden auch die transfundierten

**Tabelle 4: Periinterventionelles Blutungsrisiko unter ASS**

<p><i>Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko unter ASS (gesicherte Daten)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Koronare Bypasschirurgie (7)</li> </ul>
<p><i>Eingriffe mit wahrscheinlich hohem Blutungsrisiko unter ASS (keine gesicherten Daten)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– neurochirurgische Eingriffe (insbesondere intrakranielle Eingriffe)</li> <li>– Eingriff am hinteren Augenabschnitt</li> <li>– Körperhöhleneingriffe</li> </ul>
<p><i>Eingriffe ohne erhöhtes Blutungsrisiko unter ASS (gesicherte Daten)(6)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Spinal- und Epiduralanästhesie</li> <li>– Dermatologie: 2,4-fach erhöhtes Risiko von Wundheilungsstörungen (kein Hinweis auf erhöhtes Blutungsrisiko)</li> <li>– Transbronchiale Biopsie</li> <li>– Gastroenterale Endoskopie (einschl. Biopsie)</li> <li>– Anlage, Entfernung und Wechsel von Peritonealdialysekatetern</li> <li>– Augenärztliche Eingriffe am vorderen Augenabschnitt</li> <li>– Hüft-Endoprothesen Operation</li> <li>– Gefäßchirurgie (außer aortalen Eingriffen)</li> <li>– Zahnärztliche Eingriffe*</li> </ul>

\* Es sollten max. 2 Zähne auf einmal extrahiert werden und die Eingriffe immer auf eine Seite beschränkt werden.

Thrombozyten gehemmt (CAVE Prasugrel mit einer Halbwertszeit von bis zu 15 Stunden!).

Das Vasopressin-Analogon DDAVP (Minirin; 0,3 µg/kg Körpergewicht i. v.) führt zu einer Verbesserung der primären Hämostase. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt, klinisch ist der Effekt aber ausreichend, um eine ASS induzierte Thrombozytenfunktionsstörung weitestgehend zu kompensieren. Der Effekt auf die Thrombozytenfunktion ist schwer zu steuern. Es ist eine rationale Strategie insbesondere bei Patienten mit mittlerem kardialen Risiko. Allerdings ist unklar, wie stark die Gabe von DDAVP bei Hochrisiko-Patienten das Risiko eines arteriellen Verschlusses erhöht. DDAVP ist nicht ausreichend, um die Hemmung der

primären Hämostase durch eine Doppel-Therapie mit ASS und Clopidogrel/Prasugrel zu kompensieren.

### Empfehlungen für das praktische Management (Greifswalder Algorithmus)

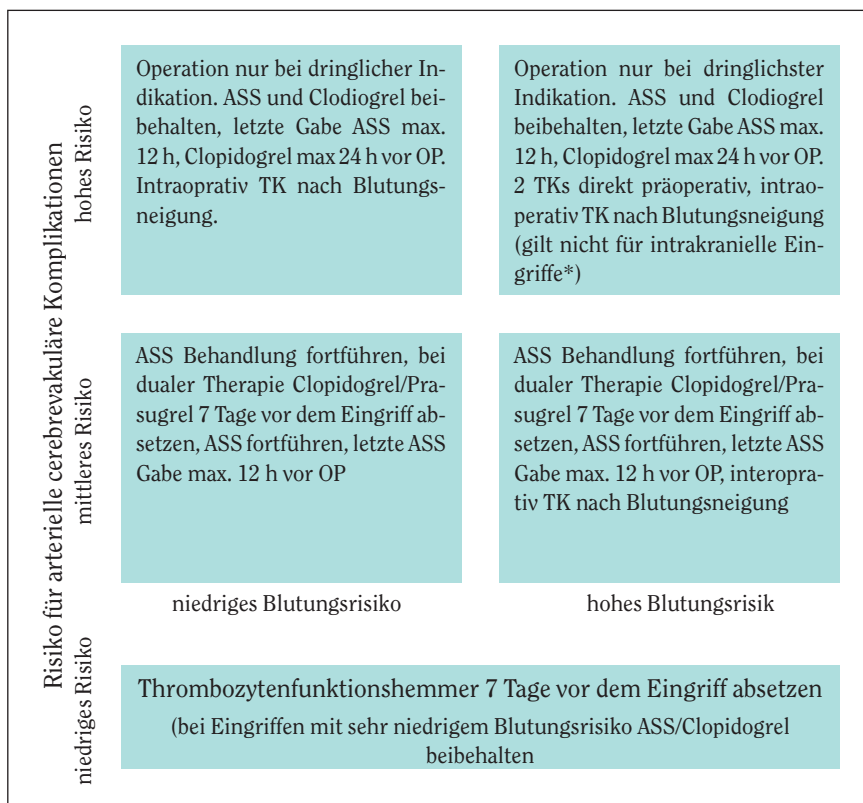
Das praktische Vorgehen wird sowohl durch das Blutungsrisiko des Eingriffs als auch durch das Risiko für einen neuen arteriellen Verschluss bestimmt. Bei allen Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko kann ASS beibehalten werden. Bei allen anderen Eingriffen sollte bei Patienten mit *niedrigem Risiko* für einen arteriellen Verschluss ASS (5 Tage) und/oder Clopidogrel (7 Tage) vor der Operation abgesetzt werden.

Bei Patienten mit *mittlerem Risiko* für arterielle kardiovaskuläre Komplikationen sollte mindestens ein Aggregationshemmer beibehalten werden. Bei Eingriffen mit niedrigem oder sehr niedrigem Blutungsrisiko (z. B. Gastroskopie, Extraktion von 1–2 Zähnen) kann auch die duale Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern fortgeführt werden. Es gibt keine vergleichenden Daten für das perioperative Blutungsrisiko unter ASS oder Clopidogrel. Wir bevorzugen die Weiterführung von ASS gegenüber Clopidogrel aus folgenden Gründen:

1. es gibt mehr Daten über das Blutungsrisiko unter ASS;
2. Die Halbwertszeit von ASS ist besser abschätzbar, sodass im Fall von Blutungen in der perioperativen Phase die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten schneller wirksam ist;
3. der Effekt von ASS, bzw. von Thrombozytentransfusionen, um den ASS-Effekt zu antagonisieren, kann relativ einfach mit dem PFA 100®-Gerät gemessen werden (allerdings ist eine Aussage über das individuelle Blutungsrisiko anhand der PFA 100® Messung nicht möglich).

Für Patienten mit *hohem Risiko* für arterielle Ereignisse sollte die duale Thrombozytenfunktionshemmung beibehalten werden (Abbildung 1). Auch

**Abbildung 1: Perioperatives Management bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko für arterielle cerebrovaskuläre Komplikationen**



\* Bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko, z.B. intrakranielle neurochirurgische Eingriffe muss die duale Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern abgesetzt werden, wenn möglich sollte ASS beibehalten werden (Einzelfall-Entscheidung!!). TK = Thrombozytenkonzentrat; bei Frauen mit mehreren Schwangerschaften und vortransfunden Patienten ggf. HLA-Antikörper berücksichtigen.

unter Beibehaltung der dualen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern ist das Risiko für kardiale Komplikationen bei einer Operation innerhalb von 35 Tagen nach Stentimplantation im Vergleich zu einer Operation mehr als 90 Tage nach Stentimplantation um mehr als das Doppelte erhöht (8). Zusätzlich ist die Fortführung der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko verbunden. Die Indikation für eine Operation muss daher äußerst streng gestellt werden, insbesondere bei Operationen in Körperhöhlen. Die Erfahrungen mit Operationen unter dualer Thrombozytenfunktionshemmung beschränken sich derzeit auf ASS und Clopidogrel. Für Prasugrel liegen keine Erfahrungen vor.

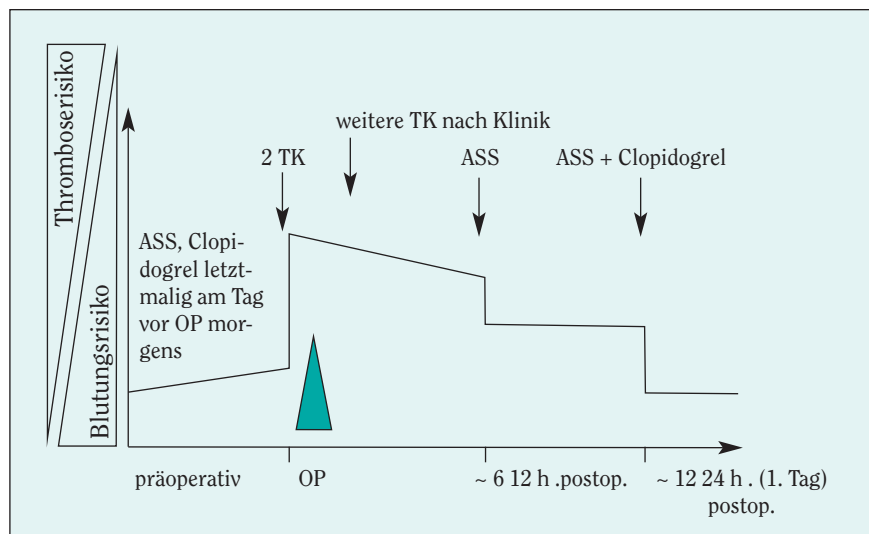
Bei Patienten mit hohem Risiko für arterielle Verschlüsse und sehr hohem Blutungsrisiko muss eine Einzelfall-Ent-

scheidung getroffen werden. Es gibt keine ausreichende Erfahrung mit der Fortführung einer dualen Thrombozyten-Funktionshemmung während intrakranieller neurochirurgischer Eingriffe oder einer Operation am hinteren Augenabschnitt. Das Management dieser Patienten erfordert die enge Abstimmung zwischen Operateur, Kardiologen und Hämostaseologen. Wenn Thrombozyten-Funktionshemmer abgesetzt werden, sollte die Möglichkeit einer kardialen Notfall-Intervention im Fall von perioperativen kardialen Komplikationen vorhanden sein.

### Notfall-Operation bei Patienten unter ASS und Clopidogrel Therapie

Wenn möglich, sollte der Eingriff frühestens 2 Std. nach der letzten Einnahme von ASS bzw. 8 Std. nach der letzten Einnahme von Clopidogrel beginnen. Bei

**Abbildung 2: Greifswalder Schema zum perioperativen Management von Patienten mit hohem Risiko für arteriell-thrombotische Komplikationen und hohem perioperativen Blutungsrisiko (siehe Tabelle 2)**



Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko empfehlen wir die Transfusion von zwei Thrombozytenkonzentraten direkt präoperativ. Über die Transfusion weiterer Thrombozytenkonzentrate intra- oder postoperativ muss nach der klinischen Blutungsneigung entschieden werden.

### Alternative Vorgehensweisen zum präoperativen „Bridging“ von Hochrisiko-Patienten

Verschiedene Zentren haben wie wir aus der klinischen Erfahrung heraus eigene Vorgehensweisen entwickelt. Es gibt kaum Evidenz, ob eine dieser Vorgehensweisen dem oben ausgeführten Schema gleichwertig, unter- oder überlegen ist. Die folgenden Überlegungen stellen die Meinung der Autoren zu verschiedenen Bridging-Schemata dar:

1. *Absetzen von ASS und Clopidogrel/ Prasugrel 5–7 Tage vor der OP und alleinige Gabe von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung:* Das Absetzen aller Thrombozytenfunktionshemmer und deren „Ersetzen“ durch niedermolekulares Heparin ist keine rationale Therapie, da niedermolekulare Heparine keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion haben. Weiterhin wird die Aktivierung von Thrombozyten an geschädigtem Endothel durch Heparin nicht verhindert.

Es wird höchstens die Thrombozytenaktivierung durch Thrombin gehemmt, da Heparine die Bildung von Thrombin hemmen. Eine therapeutische Dosierung niedermolekularen Heparins kann perioperativ wegen der starken Hemmung der plasmatischen Gerinnung und des damit verbundenen Blutungsrisikos nicht beibehalten werden.

*Einschätzung:* für ein „Bridging“ ungeeignet

2. *Reduktion der dualen Therapie auf eine Monotherapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer und Gabe von niedermolekularem Heparin:* Die Thrombozytenfunktionshemmung wird zur Senkung des Blutungsrisikos etwas aufgehoben. Die zusätzliche Behandlung mit niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung ist aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll. Die Rationale ist, dass auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten die plasmatische Gerinnungskaskade katalysiert wird und Thrombin entsteht, welches Thrombozyten aktiviert. Niedermolekulares Heparin hemmt die Thrombin-Entstehung. Einige Zentren geben bei Hochrisiko-Patienten niedermolekulares Heparin in therapeutischer Do-

sierung. Das Nutzen/Risiko Verhältnis zwischen Vermeidung eines arteriellen Verschlusses und Blutungskomplikationen ist unklar. Je nach eingesetztem niedermolekularem Heparin muss auf eine mögliche Akkumulation des niedermolekularen Heparins bei Niereninsuffizienz geachtet werden.

*Einschätzung:* für ein Bridging der meisten Patienten geeignet, es ist unklar, ob diese Vorgehensweise bei Hochrisiko Patienten ausreichend ist, um arterielle Komplikationen zu vermeiden.

3. *Absetzen von ASS und Clopidogrel/ Prasugrel 5–7 Tage vor der OP und Gabe von GPIIb/IIIa Inhibitoren:* Hierdurch wird die Thrombozytenaggregation effektiver gehemmt als mit ASS und Clopidogrel. Dagegen werden weder Thrombozytenaktivierung, noch die gesteigerte Thrombingenerierung auf der Oberfläche der aktivierten Thrombozyten gehemmt. Zusätzlich ist der Patient durch den i. v. Perfusor relativ immobilisiert, wodurch das Risiko für eine Venenthrombose erhöht wird. Deshalb sollte zusätzlich niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung gegeben werden. Abciximab ist wegen seiner langen Wirkzeit (pseudo-irreversible Bindung) nicht geeignet. Eptifibatid hat ein geringeres Risiko als Tirofiban, bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung zu akkumulieren. GPIIb/IIIa-Antagonisten dürfen nicht subtherapeutisch dosiert werden, sonst wirken sie paradoxprothrombotisch (11).

*Einschätzung:* für ein Bridging geeignet, erfordert jedoch viel Erfahrung und mindestens eine zusätzliche venöse Thromboseprophylaxe

### Postoperatives Management

Der frühzeitige postoperative Beginn der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern ist äußerst wichtig. Mit der Operation beginnen typische „Akute-Phase-Reaktionen“ verbunden mit der Erhöhung von Fibrinogen, von-Wille-



brand-Faktor, Neubildung von Thrombozyten (12). Die meisten kardialen Gefäßkomplikationen nach Operationen treten in der frühen postoperativen Phase etwa am dritten bis fünften Tag auf (13;14). Wir empfehlen daher, bei Hochrisiko-Patienten nach Kontrolle der operativen Blutung (aber frühestens 6 Std. postoperativ) wieder mit ASS 100 mg zu beginnen, und wenn hierunter die Situation stabil bleibt und keine Blutungen auftreten, nach 24 Std. auch mit Clopidogrel/Prasugrel zu starten. Wurde Clopidogrel für mehrere Tage vor dem Eingriff abgesetzt, kann bei Hochrisikopatienten mit einer 1. Dosis Clopidogrel von 300 mg sehr schnell wieder die volle Wirkung erreicht werden (abwägen gegen das Blutungsrisiko!). Treten postoperativ Blutungskomplikationen auf, ist eine Individualentscheidung notwendig.

Postoperativ muss die gleichzeitige Gabe von ASS und Metamizol sowie NSAIDs

vermieden werden. Bei gleichzeitiger Gabe konkurrieren Metamizol und NSAIDs mit ASS um die Bindung an die Cyclooxygenase und hemmen so die Wirkung von ASS auf Thrombozyten!! ASS sollte mindestens 4 Std. VOR Metamizol und NSAID gegeben werden.

### Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor nachgefragt werden

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

*Prof. Dr. med. Andreas Greinacher,  
Greifswald  
greinach@uni-greifswald.de*

Greifswalder Gerinnungskonsil\*

Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin

Klinik für Innere Medizin B, Kardiologie

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Greifswald

### Danksagung:

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. Bernd Pötzsch, Universität Bonn und Frau Prof. Dr. Alban, Universität Kiel, für die wertvolle Diskussion und kritische Durchsicht des Manuskriptes.

\* Andreas Greinacher, Sixten Selleng, Gregor Hron, Karina Althaus, Kathleen Selleng, Thomas Thiele, Ariane Sümnick, Stefan Felix, Alexander Staudt

## FAZIT

Die Empfehlung, Thrombozytenfunktionshemmer für mindestens 5 Tage vor Operationen abzusetzen gilt nicht mehr. Bei Patienten mit mittlerem Risiko für neue arterielle Verschlüsse (Tabelle 2) sollte mindestens ein Thrombozytenfunktionshemmer perioperativ beibehalten werden. Dies gilt insbesondere für Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko unter Thrombozytenfunktionshemmern (Tabelle 4). Bei Patienten mit hohem Risiko für einen arteriellen Verschluss sollte

bei niedrigem bis mittlerem Blutungsrisiko selbst eine duale Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern beibehalten werden; bei hohem Blutungsrisiko (intrakranielle Operationen, Eingriffe am hinteren Augenabschnitt, Eingriffe in Körperhöhlen) muss eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen. Für das perioperative Management werden verschiedene Vorgehensweisen in der Literatur vorgeschlagen. Das Greifswalder Vorgehen ist in Abb. 1 und Abb. 2 dargestellt. Verglei-

chende Studien zu den verschiedenen Vorgehensweisen gibt es nicht. Sicher ist, dass niedermolekulares Heparin die Wirkung der Thrombozytenfunktionshemmer nicht ersetzen kann. Das Risiko für neue arterielle Komplikationen ist in den ersten Tagen nach der Operation am höchsten. Deshalb sollte in jedem Fall postoperativ die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern so bald als möglich wieder begonnen werden.

## Die Behandlung der Rosacea – heute

Die Rosacea tritt in der Regel im mittleren Lebensalter auf und findet sich häufiger bei Frauen als bei Männern, während jedoch bei Männern häufig ein schwererer Verlauf zu beobachten ist. Die Rosacea fulminans manifestiert sich jedoch fast ausschließlich bei Frauen. Die Prävalenz der Rosacea z. B. in der schwedischen Bevölkerung beträgt 10 %. Man nimmt an, dass vor allem Pa-

tienten mit heller Haut von Rosacea betroffen sind. Es lässt sich aber nicht ausschließen, dass bei dieser Haut die Symptome der Rosacea nur besonders hervorstechen.

### Klinisches Bild

Die Rosacea ist typischerweise zentrofazial lokalisiert mit Symptomen wie

Erythem, Papeln, Pusteln und Teleangiektasien. Im Unterschied zur Akne weist sie keine Komedonen auf. Die transienten Erytheme, die häufig durch irritierend wirkende Substanzen, etwa in Kosmetika oder Seifen getriggert werden, stellen ein Vorstadium dar. Nach einer kürzlich von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft verantworteten Leitlinie werden drei Stadien der

**Tabelle1: Klinik der Rosacea (4)**

Stadium	Symptome	Differentialdiagnosen
O Vorstadium I Erythematös-teleangiektatische Rosacea	transiente Erytheme Papeln, Teleangiektasien, persistierende Gesichtsrötung	Polycythämia vera, Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Mischkollagenosen, Karzinoid-Syndrom, Mastozytose, allergisches Kontaktekzem
II Papulo-pustulöse Rosacea	Papeln, Pusteln	Akne papulo-pustulosa, periorale Dermatitis, allergisches und toxisches Kontaktekzem, gramnegative Follikulitis, eosinophile Follikulitis, Perifollikulitis capitis
III Glandulär-hyperplastische Rosacea	Entzündliche Noduli, Rhinophym	Lupus pernio, eosinophiles Granulom

**Tabelle2: Sonderformen der Rosacea (4)**

Ophthalmo rosacea Morbus Morbihan Lupoide Rosacea Rosacea conglobata Gramnegative Rosacea Rosacea fulminans Medikamentös ausgelöste Rosacea
---

Rosacea differenziert (Tab. 1). Sonderformen der Rosacea sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Beim Morbus Morbihan treten kaum eindrückbare Ödeme, vor allem an Wange, Nase und Stirn als Folge einer verstärkten Lymphgefäßbeteiligung auf. Medikamentös kann die Rosacea vor allem durch Glukokortikoide ausgelöst werden. Die Ophthalmo-Rosacea kann unabhängig oder auch zeitlich versetzt von der Rosacea auftreten.

**Pathophysiologie**

Kürzliche Untersuchungen zeigten eine massive Steigerung der Cathelicidin-Produktion in von Rosacea betroffenen Hautarealen auf (1). Cathelicidin ist ein antibakteriell und antituberkulös wirkendes Peptid, welches in Keratinozyten, aber auch in Antigen-präsentierenden Zellen gebildet wird und über Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren 2 (TLR2) einerseits, wie auch durch UV-Strahlung über Induktion von Vitamin D3-synthetisierendem Cytochrom P450 27 verstärkt gebildet wird (2). Cathelicidin hat neben seinen antibiotischen Ei-

genschaften proentzündliche Fähigkeiten, die seine pathophysiologische Bedeutung bei Rosacea erklären (1;3).

**Therapie**

Da irritativ wirkende Externa eine wichtige Rolle in der Entstehung der Rosacea spielen, ist die Auswahl wenig irritierend wirkender Kosmetika und Seifen eine wichtige Basis für die Behandlung der Rosacea. Zur Lokalbehandlung sind Metronidazol- (0,75 % als Creme, Gel, Emulsion) und Azelainsäure-Präparate (15 %-iges Gel) zugelassen, während andere gelegentlich erwähnte Präparate wie Permethrin, Clindamycin und Calcineurinantagonisten (Pimecrolimus, Tacrolimus), aber auch Retinoide einen Off-Label-Use darstellen (4). Metronidazol und Azelainsäure reduzieren die Papel- und Pustelbildung, jedoch nicht die Teleangiektasien bei Rosacea. Zur systemischen Behandlung steht seit kurzem ein submikrobiell dosiertes Doxycyclin (40 mg/Tag) zur Verfügung, das vor allem aufgrund seiner antiinflammatorischen Eigenschaften wirkt. Weitere systemisch angewendete Medikamente umfassen Tetracyclin (250 bis 1000 mg/Tag) und Isotretinoin (0,5 bis 1,0 mg/kgKG bzw. 10 mg/Tag). Eine Kombination von Tetracyclin und Retinoiden ist streng kontraindiziert wegen einer möglichen Hirndrucksymptomatik. Auch die Anwendung von Isotretinoin bei Rosacea stellt einen Off-Label-Use dar, obgleich die TLR2-downregulierende Wirkung von Isotretinoin vor dem

Hintergrund der Befunde bezüglich Cathelicidin pharmakologisch logisch erscheint und klinische Studien die Wirksamkeit belegen (2;4). Die gelegentlich auch in der Leitlinie erwähnte nicht nur topische, sondern systemische Anwendung von Metronidazol muss unter Nutzen-Risiko-Abwägung bei der vergleichsweise langen Anwendung und möglichen karzinogenen Wirkung des Metronidazols bei bestehenden guten Alternativen abgelehnt werden (5). Auch Chloramphenicol – sowohl topisch als auch systemisch – ist obsolet. Als besonders erfolgreiche Behandlung bei schwer zu behandelnden Rosaceaerkrankungen hat sich die Kombination aus topischem Metronidazol und systemischem submikrobiell dosierten Doxycyclinen erwiesen (6).

In der Behandlung des Rhinophyms dominieren chirurgische Maßnahmen wie Dermabrasion oder Dermashaving, aber auch Lasertherapie, die bei Wahl geeigneter Geräte auch zur Behandlung der Teleangiektasien Vorteile besitzt (4). Schließlich liegen einzelne Berichte zur photodynamischen Therapie vor.

**Literatur**

1. Yamasaki K, Di NA, Bardan A et al.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflamma-

**FAZIT**

Die häufig auftretende Rosacea ist durch persistierende Erytheme, Papeln, Pusteln und Teleangiektasien gekennzeichnet. Als pathophysiologisch bedeutsam wird eine Fehlregulation des proentzündlich und antibakteriell wirkenden und von Keratinozyten und Antigen-präsentierenden Zellen gebildeten Cathelicidin diskutiert. Zur topischen Therapie stehen Externa, wie Metronidazol und Azelainsäure, zur systemischen Behandlung Tetracycline, Makrolidantibiotika und submikrobiell dosiertes Doxycyclin sowie (Off-label) Isotretinoin zur Verfügung. Eine Kombination von Tetracyclin und Retinoiden ist streng kontraindiziert.

tion in rosacea. *Nat Med* 2007; 13: 975–980.

2. Liu PT, Schenk M, Walker VP et al.: Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One* 2009; 4: e5810.

3. Bevins CL, Liu FT: Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med* 2007; 13: 904–906.

4. Gauwerky K, Klovekorn W, Korting HC et al.: Rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 996–1003.

5. Bendesky A, Menendez D, Ostrosky-Wegman P: Is metronidazole carcinogenic? *Mutat Res* 2002; 511: 133–144.

6. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg ta-

blents and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 791–797.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Hans F. Merk, Aachen  
hans.merk@post.rwth-aachen.de*

## Neue Arzneimittel

### Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

## Cholestagel® (Colesevelam) – neu zugelassene Indikation –

### Indikation

Cholestagel® ist neu zugelassen zur Anwendung in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie.

### Bewertung

Colesevelam ist ein nicht resorbierbares Polymer, das Gallensäuren im Darm bindet und ihre Rückresorption hemmt. Die konsekutive Synthese von neuen Gallensäuren durch die Leber führt über eine erhöhte Clearance von LDL-Cholesterin (LDL) zu einer Senkung seiner Serumkonzentration. In der Zweifach- bzw. Dreifachkombination mit Statinen bzw. Statinen + Ezetimib kann mit Colesevelam eine weitere LDL-Senkung erreicht werden. Inwieweit sich dieser Effekt in eine klinisch relevante Senkung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität umsetzt, ist nicht untersucht. Colesevelam sollte daher nur in den Einzelfällen als Reservemedikament bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine maximal verträgliche Behandlung mit Statinen und Ezetimib nicht ausreichend erscheint, oder bei Patienten, die Statine nicht vertragen oder nicht erhalten dürfen.

Cholestagel® (Colesevelam) bietet in der Indikation primärer Hypercholesterinämie gegenüber Statinen in der Monotherapie keine Vorteile. Colesevelam stellt allenfalls ein Reservemedikament als Kombinationspartner bei unzureichender Statinwirkung dar, wie zum Beispiel bei familiärer Hypercholesterinämie, oder für Patienten, die kein Statin erhalten dürfen.

### Klinische Studien

Die Hinzugabe von täglich 3,75 g Cholestagel zu einer Kombinationstherapie mit Ezetimib und einem Statin in maximal verträglicher Dosis wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie an 86 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie mit Placebo verglichen. 85 % der Patienten nahmen Atorvastatin (50 % erhielten eine Dosis von 80 mg) oder Rosuvastatin (72 % erhielten eine Dosis von 40 mg) ein. Cholestagel zeigte eine statistisch signifikante Senkung des LDL von jeweils 11 % nach 6 und 12 Wochen, im Vergleich zu einer Erhöhung von 7 % bzw. 1 % in der Placebogruppe ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0001$ ); die durchschnittlichen Ausgangswerte waren mit

3,75 mmol/l und 3,86 mmol/l vergleichbar. Die Triglyceride in der Cholestagel-Gruppe erhöhten sich um 19 % bzw. 13 % innerhalb von 6 bzw. 12 Wochen, im Vergleich zu 6 % bzw. 13 % in der Placebogruppe ( $p = 0,0403$  bzw.  $p = 0,6129$ ). Studien zum Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch eine Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Colesevelam liegen eben-sowenig vor wie Vergleichsstudien mit anderen Gallensäuren-Komplexbildnern.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Flatulenz, Obstipation.

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Stuhlanomalien, Übelkeit, Serumtriglyceride erhöht.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Myalgie, Serumtransaminasen erhöht.

### Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Der Gallensäuren-Komplexbildner Colesevelam kann zu einer

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Cholestagel® (Colesevelam)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Eine Dosisempfehlung für pädiatrische Patienten kann anhand der vorliegenden Daten nicht gegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Angaben.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe. Daher bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur mit Vorsicht anwenden.
Anwendung bei Schwangeren	Keine klinischen Daten über exponierte Schwangere. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.
Anwendung bei Stillenden	Die Sicherheit von Colesevelam bei stillenden Frauen wurde bisher nicht ermittelt. Bei der Anwendung während der Stillzeit ist deshalb Vorsicht geboten.

## Dosierung und Kosten

Cholestagel® (Colesevelam)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Filmtabletten	4–6 x 625 mg + Ezetemib mit/ohne Statin	1361,61–2042,42 + Ezetemib mit/ohne Statin

Stand Lauertaxe: 01.10.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation für eine Kombinationstherapie;

<sup>2</sup> Maximaldosis: 6 x 625 mg/Tag (6 x 1 Tablette oder 2 x 3 Tabletten);

<sup>3</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

verminderten Resorption von Vitamin K führen und damit auch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin beeinträchtigen. Dies gilt aufgrund der Resorptionsbeeinträchtigung von Thyroxin auch für eine Schilddrüsenhormonersatztherapie. Ebenso kann eine Therapie mit Colesevelam zu einer verringerten empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva führen oder die Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel vermindern. Um das Risiko einer verminderten Resorption eines gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren, wird empfohlen, dieses mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach Colesevelam einzunehmen.

Kontraindikationen: Darmverschluss oder Gallengangverlegung.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Cholestagel® vom 05.05.2010.

Stand: 12.10.2010

## Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über in Deutschland neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen.

Ziel ist es, eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln den Vertragsärzten zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden sollen in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und anschließend von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. neu zugelassene Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels sind der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA sowie zum Zeitpunkt der Informationserstellung vorhandene klinische Studien. Im EPAR wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Studien beurteilt und welche Empfehlungen er zur Anwendung des Arzneimittels gibt.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt wurde: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)



## **Prolia® (Denosumab)**

### **Indikation**

Prolia® ist zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.

### **Bewertung**

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG<sub>2</sub>), der mit hoher Affinität und Spezifität an den RANKL bindet (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand). Dieses Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) ist wesentlich an der Regulation von Knochenauf- und -abbau beteiligt. Es hindert RANKL, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion wird die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und somit die Knochenresorption im kortikalen und im trabekulären Knochen vermindert.

Prolia® (Denosumab) reduziert das Risiko für osteoporotische Frakturen im Vergleich zu Placebo. Direkte Vergleiche mit Bisphosphonaten liegen nicht vor, ebenso wenig wie zur Langzeitsicherheit und zum Langzeitnutzen.

### **Klinische Studien**

#### *Postmenopausale Osteoporose:*

In der für die Indikation postmenopausale Osteoporose zulassungsrelevanten Studie FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) wurden 7808 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose entweder zweimal pro Jahr mit 60 mg Denosumab oder mit Placebo behandelt.

Nach drei Jahren war das Risiko für neue, radiologisch erhobene Wirbelkörperfrakturen unter Denosumab im Vergleich zu Placebo um knapp 5 % (2,3 % vs. 7,2 %,  $p < 0,0001$ ) reduziert. Der Unterschied klinisch auffälliger Wirbelfrak-

turen (als tertiäre Zielgröße erhoben) war mit 1,8 % (0,8 % vs. 2,6 %) deutlich geringer. Als sekundäre Zielgrößen erhoben, zeigten sich Reduktionen von Hüftfrakturen um 0,5 % (0,7 % vs. 1,2 %) und von nicht vertebralem Frakturen um

### **Anwendung bei besonderen Patientengruppen**

<b>Prolia® (Denosumab)</b>	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahren: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren: Die Anwendung wird nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht gezeigt wurde.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtige Patienten: Es besteht ein höheres Risiko eine Hypokalzämie zu entwickeln.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Denosumab wird für die Anwendung bei Schwangeren nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen für die Frau berücksichtigt werden.

### **Dosierung und Kosten**

<b>Prolia® (Denosumab)</b>		
Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Injektionslösung (Injektionszubereitung)	60 mg s.c., einmal alle 6 Monate + Ca <sup>2+</sup> , Vit. D	558,06 + Ca <sup>2+</sup> , Vit. D

Stand Lauertaxe: 01.10.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation;

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

2,5 % (6,5 % vs. 8,0 %). Die Knochendichte nahm an LWS um 9,2 %, an Hüfte um 6,0 % und am Oberschenkelhals um 4,8 % zu. Es liegen keine Studien vor, die den Effekt von Denosumab auf das Frakturrisiko mit einer Therapiealternative (z. B. Bisphosphonate) verglichen.

*Knochendichteverlust durch eine hormonablativ Therapie (Androgendeprivation) bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko:*

In der zulassungsrelevanten HALT-Studie (**H**ormone **A**blation **B**one **L**oss **T**rial) wurde die Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule bei 1468 Männern mit nicht-metastasierendem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie untersucht. Die Knochendichte an der LWS nahm nach zwei Jahren Denosumab um 5,6 % zu und um 1 % unter Placebo ab ( $p < 0,001$ ). Unter Denosumab war nach drei Jahren das Risiko für neue vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo um 2,4 % (1,5 % vs. 3,9 %,  $p < 0,01$ ) reduziert. Auch für diese Indikation liegen keine Studien mit einer aktiven Vergleichsbehandlung, z. B. mit Bisphosphonaten, vor.

Klinische Studien über den Einsatz und die Sicherheit von Denosumab bei sekundären Osteoporosen durch Glukokortikoide und bei transplantierten, immun-kompromitierten und immobilisierten Patienten liegen nicht vor.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte, Obstipation, Hautausschlag, Gliederschmerzen.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Divertikulitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Infektion der Ohren, Ekzeme.

Sehr selten ( $< 1/10.000$ ): Hypokalzämie.

### **Interaktionen, Kontraindikationen**

Interaktionen: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie

(Östrogene) liegen keine klinischen Daten vor. Die pharmakodynamische Wechselwirkung wird als gering eingeschätzt.

Kontraindikationen: Hypokalzämie. Vor Therapiebeginn muss eine evtl. Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Kalzium und Vitamin D korrigiert werden. Bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie wird die klinische Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Prolia® vom 23.06.2010.

Stand: 12.10.2010

## **Zitate**

# **Kinder und Jugendliche mit Impfschutz reduzieren die Influenza-Verbreitung**

Kinder und Jugendliche spielen bei der Übertragung der Influenza eine bedeutende Rolle. Kürzlich wurde in JAMA über eine Studie berichtet (1), die diese Erfahrung bekräftigt. Eine Gruppe Kinder und Jugendlicher im Alter von 3 bis 15 Jahren ( $n = 947$ ) wurde randomisiert und verblindet entweder gegen Influenza oder als Kontrollgruppe gegen Hepatitis A geimpft. In 49 Gemeinden einer kirchlichen Glaubensrichtung in Kanada (Wiedertäufer) ergaben sich hieraus Kolonien mit influenzageimpften Kindern und Jugendlichen („Influenza-Impf-Kolonien“) oder mit HA-geimpften Kindern und Jugendlichen („HA-Impf-Kolonien“). An 2.326 nicht gegen Influenza geimpften Personen wurde das In-

fluenzageschehen einer Grippesaison (2008/2009) verfolgt. Die Influenzadiagnosen wurden mittels PCR gesichert. Außerdem wurden Serumantikörpertiter mit dem Hämagglutinationshemm-(HAH-)Test untersucht. Die Studienergebnisse waren die folgenden: In den Influenza-Impf-Kolonien erkrankten 39 von 1.271 ungeimpften Personen (3,1 %), während in den HA-Impf-Kolonien 80 von 1.055 Personen (7,6 %) an Influenza erkrankten. Die Schutzrate vor einer Influenzaübertragung wurde zu 61 % (95 % CI 8 % – 83 %;  $p = 0,03$ ) errechnet. Bei Einschluss aller Studienteilnehmer – gegen Influenza geimpfte und nicht geimpfte Personen – wurden folgende Ergebnisse ermittelt: In den In-

fluenza-Impf-Kolonien wurden 80 Influenzaerkrankungen von 1.773 Bewohnern (4,5 %) und in den HA-Impf-Kolonien 159 Influenzaerkrankungen von 1.500 Bewohnern (10,6 %) gesichert. Die hieraus errechnete Schutzrate vor Influenzaübertragung war 59 % (95 % CI; 5 % – 82 %;  $p = 0,04$ ). Schwerwiegende unerwünschte Impfstoffwirkungen wurden nicht beobachtet.

### **Literatur**

1. Loeb M, Russell ML, Moss L et al.: Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. JAMA 2010; 303: 943–950.

## Interessenkonflikte:

Der Autor erhielt von den Firmen GSK, SPMSD, Wyeth Vortragshonorar.

Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin  
schneeburk@gmx.de

## FAZIT

Nichtgeimpfte Erwachsene, die im Umfeld von Kindern und Jugendlichen wohnen, die gegen Influenza geimpft sind,

erkranken seltener an Influenza als solche, die mit nichtgeimpften Kindern/Jugendlichen zusammenleben.

## In eigener Sache

# Leserbrief.: Soll man zu einem Statin bei nicht ausreichend gesenkten Fettwerten Ezetimib hinzugeben?

### Ein Allgemeinarzt fragt:

In der Praxis erlebe ich häufig, dass Patienten mit bereits bestehender KHK oder AVK, also in der Sekundärprävention, von den behandelnden Spezialisten wegen „Nichterreichen der LDL-Zielwerte“ von einer CSE-Hemmer-Therapie auf die (teure) Therapie mit Simvastatin/Ezetimib (INEGY®) umgestellt werden. Hier gibt es nach meiner Kenntnis unterschiedliche Auffassungen. So vertritt die DEGAM die „fire an forget“-Strategie (CSE-Hemmer in Standarddosis, keine Ausrichtung nach Zielwerten), während die spezialistischen Fachgesellschaften der Kardiologen die LDL-orientierte Therapie propagieren. Diese Diskrepanz zieht sich bis in die Nationale Versorgungsleitlinie KHK. Dies bringt mich in der täglichen Praxis in ein schwer auflösbares Dilemma.

### Antwort auf die Anfrage von Herrn Dr. Wetzel, Kassel:

Bisher konnte für Ezetimib kein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Spätestens seit der HPS (Heart Protection Study)-Studie wissen wir, dass bei Risikopatienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Diabetes, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, transitorischen ischämischen Attacken oder Schlaganfall der Lipidstatus nur von untergeordneter Bedeutung ist (1). Unter Bezug auf den Kongress der American Heart Association in Anaheim wurde in „Medical Tribune“ (Nr. 47 vom 23. November 2001) schon vorher getitelt:

„Kein Lipidstatus bei Risikokandidaten“ und Prof. Yusuf von der Universität Ontario zitiert: „Bei Risikopatienten braucht man sich nicht damit aufzuhalten, das Lipidprofil zu messen; man kann sie gleich auf ein Statin setzen .... Auch das Titrieren der Therapie nach dem Cholesterinwert ist out ...“.

Das war eine Vorwegnahme der „fire and forget“-Strategie (Statine in Standarddosis, keine Ausrichtung nach Zielwerten) der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.): Simvastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Lovastatin 40 mg (= jeweils die Tagesdosis).

Im übrigen wurden in der Nationalen Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (Langfassung vom April 2008, S. 111 bis 116) beide Versionen (feste Dosis oder Titration) erörtert (2). Da Leitlinien dem Arzt Entscheidungsspielräume und „Handlungskorridore“ zugestehen, gibt es kein „schwer auflösbares Dilemma“. Auch in der 22. Auflage der „Arzneiverordnungen“ (S. 1044) wird die „fire-and-forget“-Strategie nach der gegenwärtigen Datenlage als pragmatischer und sinnvoller Ansatz angesehen (3). Im „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses“ zu Ezetimib heißt es ausdrücklich, dass ein Beleg für den Nutzen einer Titrierungsstrategie fehlt (4).

Am 1. Dezember 2005 fand in Berlin ein Experten-Workshop zum Thema „Patientenrelevante Endpunkte und ihre Be-

deutung in der Medizin“ statt. Auf die Frage, was die Ärzte mit ihren Patienten tun sollen, solange mehrjährige Endpunktstudien zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen sind, antwortete Prof. Jürgen Windeler: „Nichts, wovon der Nutzen nicht belegt ist“ (Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 365). Dem ist nichts hinzuzufügen.

Es gibt zur Zeit noch keine Studie, in der der Nutzen einer freien Kombination von Statinen mit Ezetimib (EZETROL®) oder der fixen Kombination Simvastatin/Ezetimib (INEGY®) belegt worden wäre. Im Gegenteil, die von MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex Pharma GmbH angekündigten großen Endpunktstudien mit INEGY® (Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: Nr. 31/32) sind bisher negativ verlaufen.

In ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) brachte der Vergleich Simvastatin plus Ezetimib gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin keinen Nutzen bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolemie. Endpunkte waren die Intima-Media-Dicken der Arteria carotis und der Arteria femoralis. Kardiovaskuläre Ereignisse traten innerhalb von 24 Monaten unter der Kombination numerisch häufiger auf (n = 10) als unter Simvastatin allein (n = 7) (5).

In SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) wurde bei Patienten mit

leichter bis mäßiger asymptomatischer Aortenstenose die Wirksamkeit von Simvastatin plus Ezetimib im Vergleich zu Plazebo gemessen. Primärer Endpunkt war ein großes kardiovaskuläres Ereignis. Nach 52 Monaten war die Kombination dem Plazebo nicht überlegen!

Unter der Kombination traten aber mehr Karzinome auf (4,1 %) als unter Plazebo (2,5 %) (6). Ob dieser Unterschied zu fallsbedingt ist, lässt sich noch nicht sagen (7). Er ist auf jeden Fall ein Risikofaktor.

In der noch nicht publizierten SHARP (Study of Heart and Renal Protection)-Studie wird die Kombination Simvastatin plus Ezetimib ebenfalls mit Plazebo verglichen, sodass es auch hier nicht möglich sein wird zu erkennen, ob die Ezetimib-Kombination im Vergleich zu einem Statin einen Zusatznutzen bringen könnte.

In IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) soll der Nutzen von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin auf die Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom getestet werden (8). Es ist nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse vor 2012 publiziert werden.

## Literatur

1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.

2. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U et al.: Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Langfassung, Version 1.8 vom April 2008.

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl.; Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009.

4. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib. Vom 17. Dezember 2009. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: A 724–726.

5. Meyer FP: Die Kombination von Simvastatin plus Ezetimib hat keinen Nutzen gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 90–91.

6. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al.: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356.

7. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH et al.: Ezetimibe and cancer—an uncertain association. *N Engl J Med* 2008; 359: 1398–1399.

8. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al.: Rationale and design of IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826–832.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben*  
*U\_F\_Meyer@gmx.de*

## FAZIT

Da der Beleg für den Nutzen einer Titrierungsstrategie (titrate to effect) fehlt, ist die Strategie der festen Dosis (fire-and-forget) bei Statinen vorzuziehen – schon auf Grund der besseren praktischen Durchführbarkeit.

Für eine freie oder fixe Kombination Statin plus Ezetimib, die auch von der Arzneimittelkommission der deutschen

Ärzteschaft nicht empfohlen wird, fehlen bisher (acht Jahre nach der Markteinführung von EZETROL®!) alle Nutzenbelege durch Endpunktstudien. Aber es gibt Risikosignale für eine derartige Kombination.

Bei „Nichterreichen der LDL-Zielwerte“ ist eine „duale Therapie“ bei KHK gegenwärtig nicht indiziert!

## TERMINHINWEISE

### Therapie-Symposien der AkdÄ 2010

8. Dezember 2010 in Weimar • 15. Dezember in Hamburg  
Nähere Informationen unter [ww.akdae.de](http://ww.akdae.de)

### Jubiläumsveranstaltung der AkdÄ im Rahmen des 35. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer: 100 Jahre Arzneimittelbewertung

5. Februar 2011, 9.00 bis 12.30 Uhr  
Nähere Informationen unter [ww.akdae.de](http://ww.akdae.de)