



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

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 4–6 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. 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 2009



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

Editorial

Über den Unfug des „Biowetters“

Seite 74

Das aktuelle Thema

Behandlung der Helicobacter-pylori-Infektion

Seite 75

Therapie aktuell

Testosteronpflaster (Intrinsa®) gegen sexuelle Lustlosigkeit bei Frauen

Seite 79

Zum Problem der Blutzucker-Selbstkontrolle beim Typ-2-Diabetiker

Seite 80

Die Chemotherapie des Kolon-Karzinoms – der Stand heute

Seite 81

Perkutane Koronare Intervention (PCI) beim ST-Segmenthebungsinfarkt:

Stellenwert von Bivalirudin

Seite 84

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen zerebrovaskulären Ereignis

Seite 86

Rifaximin, eine Therapieoption bei Reisediarrhoe

Seite 89

Neue Arzneimittel

Efient® (Prasugrel)

Seite 90

Thymanax® und Valdoxan® (Agomelatin)

Seite 91

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vorsicht vor Paravasaten mit HyperHAES®

Seite 93

Die antipsychotische Therapie und das Risiko eines plötzlichen Herztodes

Seite 94

Aus der Praxis – Für die Praxis

Gartenarbeit kann gefährlich sein

Seite 95

Was uns sonst noch auffiel

Impfung gegen Reisedurchfall?

Seite 96

In eigener Sache

Richtigstellung zum Beitrag „Phosphathaltige Abföhlösungen und Nierenfunktion“

Seite 96

Über den Unfug des „Biowetters“

In einer Regional-Sendung des Hessischen Rundfunks (HR) kann man jeden Abend erfahren, wie das Wetter am nächsten Tag sein wird und wie es sich auf die Gesundheit auswirkt. So wurde am 1.12.08 gegen 19.25 Uhr z. B. nicht nur erklärt, dass es am nächsten Tag regnen werde, sondern auch, dass das „Biowetter“ dergestalt ist, dass Migräne und Kopfschmerzen, Herz-Kreislaufbeschwerden und eine Verstärkung einer Angina pectoris auftreten können. Man reibt sich verwundert die Augen: Da verbreitet ein Sender, von nicht freiwillig bezahlten Gebühren getragen, eine solche Nachricht. Nebenbei: Die Wetterlage war durch ein seit Tagen wenig verändertes und auch für die nächsten Tage anhaltendes Tiefdrucksystem mit Regen und Schnee gekennzeichnet, es traten also keineswegs kurzfristige Druckveränderungen ein. Heißt nun diese Nachricht, dass Migräne-Kranke bei diesem „Biowetter“ besonders mit Anfällen zu rechnen haben? Sicher werden dies viele glauben und sich schon mal ihr Mittel vorsichtshalber bereitlegen oder gar vorsorglich einnehmen. Dies wäre gut verständlich, denn wer mit Migränekranken zu tun hat weiß, welch oft entsetzliche Zustände diese Menschen zu ertragen haben. Gibt es Arbeiten, die zeigen, dass bei dauerhafter Tiefdrucklage besonders häufig Migräne auftritt? Und dann Herz-Kreislaufbeschwerden: heißt das nun, dass der Blutdruck sinkt und daher Schwindel auftritt? Wer hat nachgewiesen, dass die genannte Wetterlage dies bewirkt? Oder steigt der Blutdruck? Oder steigt der Puls? Oder fällt er? Wie wirkt die genannte Wetterlage auf Menschen mit einer Angina pectoris? Wer hat eine Häufung von Anfällen in dieser Wetterlage nachgewiesen? Am 2.12. erfährt man das im Hessischen Fernsehen noch genauer: Es kommt zu Herz-Kreislaufbeschwerden durch Blutdrucksenkung. Es werden kreislaufanregende Maßnahmen (was ist das?) empfohlen. Der Hypertoni-

ker stutzt: soll er vielleicht morgen besser sein Hochdruckmittel nicht einnehmen? Am 4.12. – das Wetter ist unverändert – kommt es nach Meinung des HR zu Herz-Kreislaufsbeschwerden bei erhöhtem Blutdruck und zu Konzentrationsstörungen, am 5.12. zu Gelenk-, Narben und Muskelbeschwerden sowie unruhigem Schlaf.

Hier wird, zurückhaltend formuliert, schlicht Unsinn verbreitet. Schlimmer: dies ist aktive Beihilfe zur Hypochondrie und unnötigem Medikamentenkonsum. Konsequenterweise sollten diese Biowetter-Vorhersager gleich die Medikamente mit angeben, die bei den Beschwerden zu nehmen sind wie z. B. bei Migräne und Kopfschmerzen ASS-Migräne®, bei „Kreislaufbeschwerden“ Efortil®-Tropfen, für die Gelenke Voltaren®. Hier läge doch noch ein Werbepotential! Die Sender brauchen Geld!

Bemerkenswert ist, dass außerhalb der deutschsprachigen Länder ein solches „Biowetter“ weder in Zeitschriften noch im Fernsehen existiert, es in Deutschland aber von seriösen regionalen Tageszeitungen wie dem Darmstädter Echo und sogar der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (!!!) verbreitet wird.

Denken wir einmal nach: Eine „Wetterstation“, wie sie die meisten Haushalte haben, misst als wichtige Wetter-Parameter Luftdruck, Temperatur und Luftfeuchtigkeit. Damit die beiden letztgenannten Größen uns nicht beeinflussen, haben wir warme Stuben und warme Mäntel. Nun der Luftdruck: er beträgt in Meereshöhe durchschnittlich 1.013,25 hPa (Hektopascal) = mbar (Millibar). Die niedrigsten und höchsten Werte, die ein gewöhnliches Barometer anzeigt, sind 970 mbar und 1.050 mbar. Dies sind rund 4 % Veränderung nach unten oder oben. Wenn man 100 m an Höhe gewinnt, fällt der Luftdruck um

etwa 1 %. Wer von Innsbruck (574 m) mit dem Auto zum Brenner (1.374 m) fährt, „erleidet“ innerhalb einer halben Stunde einen Luftdruckabfall von rund 5 % also einen größeren, als wenn der Luftdruck in Meereshöhe von normal auf sehr sehr tief fällt. In den Kabinen der Verkehrsflugzeuge herrscht ein Luftdruck wie etwa in 2000 m Höhe. Wer also hier einsteigt und nach Mallorca fliegt, erfährt zunächst einen Luftdruckabfall von 20 % und bei der Landung einen Anstieg von wiederum 20 %. Wie oft hat man gehört, dass diese Veränderungen (die die meisten Menschen deutlich an ihren Ohren spüren) die oben genannte breite Palette von Erkrankungen auslöst?

Was wir nicht bestreiten wollen:

1. Über den Einfluss des Wetters auf den menschlichen Körper wird weltweit geforscht. Die „Medizinmeteorologie“ ist also durchaus seriös, aber sie steht am Anfang, und sie erlaubt solche Aussagen wie oben genannt durchaus nicht.
2. Es gibt viele Menschen, die sich als wetterempfindlich bezeichnen. Das Dumme ist nur, jeder meint das andere. Den einen zieht es im Knie bei Tiefdruck, den andern bei Hochdruck, den anderen bei viel und den anderen bei gar keinem Regen. Sonnenschein finden die meisten schön.
3. Einem Knie mit Osteoarthritis bekommt wärmende Sonne besser als ein nasskalter Umschlag in Form einer verregneten Hose.
4. Ein strahlender Frühlingstag hebt die Stimmung, ein verregneter, nebliger Herbst-Tag drückt sie. Dies ist aber besser bei Eichendorf, Storm oder Geibel als in der medizinischen oder meteorologischen Literatur nachzulesen und bedarf sicher keiner Be-

stätigung durch randomisierte doppelblinde prospektive Studien.

Was wir aber heftig bestreiten ist: Dass es Daten gibt, die solche Aussagen wie die oben genannten rechtfertigen. Bereits die schwammige Ausdrucksweise bezüglich der zu erwartenden Übel lässt erkennen, dass diese Angaben so präzise sind wie die Indikationen ein Heilbad aufzusuchen, bei denen sich fast immer Herz- und Kreislaufleiden sowie Frauenleiden finden. Die Nähe zu Aussagen des Horoskops ist unübersehbar.

Wenn wir nun aber einmal beim Wetter sind, so sollte dem naturwissenschaftlich denkenden Mediziner doch noch Einiges dargestellt werden, wenn er es vermutlich auch stets so geahnt hat.

Der Hundertjährige Kalender: Es gab einmal ein fränkisches Kloster im Mittelalter, in dem wurde sieben Jahre lang das Wetter beobachtet. Dann verstarb der Beobachter, und es wurde mit der Behauptung, dass sich das Wetter alle sieben Jahre wiederholt, auf Hundert Jahre heraufgerechnet. So soll sich also das Wetter aus einem fränkischen Kloster im Mittelalter alle sieben Jahre wiederholen, und das nicht nur in Franken sondern in ganz Deutschland, Österreich, der Schweiz, im Elsass und gar in Südtirol (das bekanntlich jenseits der Zentralalpen liegt und ganz anderen Einflüssen ausgesetzt ist als Franken). Jedenfalls finden sich vor allem in landwirtschaftlichen Haushalten (und in Zeitungen, die sich einen Wetterbauern halten) diese fränkischen Wetterbeobachtungen, wohlverstanden mit komplett identischem Text – ein Wetter für alle, langfristig mit 50 Prozent Trefferquote.

Der Mond

Bei Vollmond ist Wetterwechsel, sagen viele. Aber: wenn über Starnberg oder Celle Vollmond ist, ist er über Nord- und Südamerika, Afrika, Australien und über Nord- und Südpol genauso voll. Ändert sich denn das Wetter auf der ganzen Welt gleichzeitig? Ja, der Mond macht zwar Ebbe und Flut, aber dies ist wiederum dem Wetter auch ganz egal. Das bisschen Wasser mehr oder weniger vorm Deich beeinflusst das Wetter nicht.

Die Flüsse: der Rhein, die Elbe und der Mittellandkanal, auch andere Bäche und Flüsse beeinflussen den Zug von Wolken und Gewittern in keiner Form. Und dann auch noch das: Vergessen Sie das mit den Fröschen. Versuchen Sie mal in englischsprachigen Ländern zu behaupten, Sie würden einen „weatherfrog“ aus dem Fernsehen kennen. Auch hier gibt es einen weltweiten Konsens, dass den Fröschen das Wetter vollkommen „wurscht“ ist.

Die langfristige Wettervorhersage

Anfang des Jahres 2008 meldete sich der Deutsche Wetterdienst (DWD), der Erfinder des Biowetters und die Behörde, die 300 Millionen Euro Steuergeld jährlich verarbeitet (weiß das Herr Steinbrück?): Wir haben die Mutter aller Sommervorhersagen! Und alle haben's geschrieben: „Schweißtreibender Sommer naht“, „Super-Sommer wie noch nie“. Doch, was hat der DWD eigentlich gesagt? Zitat: „Für den Sommer 2008 wird derzeit mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 70 Prozent prognostiziert, dass er eher ‚warm‘ ausfällt.“ Und zwar laut damals veröffentlichter Karte teils

etwas unter, teils etwas über ein Grad wärmer als normal. Der Vergleichszeitraum für diese Abweichung war 1961–1990. Hat uns nicht derselbe DWD gelehrt, dass es bei uns seither ein paar Zehntelgrad wärmer geworden ist im Schnitt? Das frisst uns ja die ganze Wärmeabweichung auf und das heißt dann wohl, dass es eher einen normalen Sommer geben wird? Und so war dann auch der Sommer – zwar eher (gefühl) kühl und nass, jedoch wie bei der allgemeinen Erwärmung nicht zu verwundern um einige Zehntelgrade höher als der o. g. Vergleichszeitraum.

Jörg Kachelmann, Bochum
jkachelmann@meteomedia.ch

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Herr Jörg Kachelmann ist Geschäftsführer der Meteomedia GmbH in Bochum und Koautor des Buches „Lexikon der Wetterirrtümer“

FAZIT

Für die Vorhersage eines „Biowetters“ fehlt jede Grundlage, und entsprechend unwissenschaftlich schwammig und dem Horoskop ähnlich sind die entsprechenden Aussagen. Dies ist aktive Beihilfe zur Hypochondrie und unnötigem Medikamentenkonsum. Wird dieses „Biowetter“ wie das Horoskop durch private Medien – Tageszeitungen, Illustrierte, Privatfernsehen – verbreitet, zuckt man die Achseln. Nicht aber, wenn diese Art der Verdummung mit öffentlichen Geldern geschieht.

Das aktuelle Thema

Behandlung der Helicobacter-pylori-Infektion

Einleitung:

Ungefähr 50 % der Weltbevölkerung ist mit H. pylori infiziert. Die Infektion

stellt die Hauptursache der chronischen Gastritis, den entscheidenden Faktor für die peptische Ulkuskrankheit und den wichtigsten Risikofaktor für das Magen-

karzinom dar (1). Die Eradikationstherapie verbessert nicht nur die Symptome von Patienten mit funktioneller Dyspepsie, sondern führt zur Heilung der H. py-

lori-induzierten peptischen Ulkuskrankheit und von niedrig malignen MALT-Lymphomen. Darüber hinaus beugt die Eradikation von *H. pylori* der Entstehung des Magenkarzinoms vor (2). Innerhalb des letzten Jahrzehnts fiel die Erfolgsrate der empfohlenen und gängigen Eradikationsschemata von über 90 % auf um die 80 %. Dies stellt einen kritischen Grenzwert für die Effektivität der Therapie nach gültigen Empfehlungen dar. Der Grund für die fallenden Eradikationsraten ist vor allem in den steigenden Resistenzen gegenüber Antibiotika zu sehen und unterstreicht die Notwendigkeit, neue Therapieansätze zu entwickeln.

Die Indikationen zur Therapie der *H. pylori*-Infektion entsprechend den Empfehlungen der letzten internationalen Konsensuskonferenz (Maastricht III) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Zur Überprüfung des Therapieerfolges wird heute der 13C-Harnstoff-Atemtest oder ein Stuhltest (*H. pylori*-Stuhlanalyse, z. B. HpSA oder anderen) empfohlen. Beide Testverfahren verfügen über eine hohe Sensitivität und Spezifität von 95 % und einen negativen und einen

Tabelle 1: Maastricht III Consensus Report: Empfehlungen für die Einleitung einer *Helicobacter pylori* Eradikationstherapie

- Nicht ulkusbedingte Dyspepsie
- Duodenal- und Magenulkus
- Atrophische Gastritis
- MALT-Lymphom
- Ungeklärte Dyspepsie in Bevölkerungsgruppen mit einer *H. pylori*-Prävalenz > 20 %
- Nach Resektion eines Magenkarzinoms
- Erstgradig Verwandte von Patienten mit einem Magenkarzinom
- Ungeklärte Eisenmangelanämie und idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Dauertherapie mit NSAR nach gastrointestinaler Blutung und/oder peptischem Ulkus
- Patientenwunsch (nach Aufklärung über Risiken und Nutzen)

positiv prädiktiven Wert von jeweils über 90 %. Die endoskopisch histologische Kontrolle bleibt für das Magenulkus und die präneoplastischen Läsionen zwingend. In der Abwägung von Atem- und Stuhltest wird von den Patienten der Atemtest vorgezogen.

Therapie der ersten Wahl

Das initiale Behandlungsregime der *H. pylori*-Infektion hat sich in den letzten Jahren nicht maßgeblich verändert. Wie bereits in der ersten Maastricht Konsensuskonferenz festgehalten, sollte die Behandlung einfach, gut verträglich, leicht anzuwenden und kosteneffektiv sein (3, 4).

Das Therapieregime der ersten Wahl in der westlichen Welt stellt die Dreifach-Therapie bestehend aus einer Kombination aus Clarithromycin, Amoxicillin oder Metronidazol und einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) 2 x tgl. für mindestens 7 Tage dar. Diese Empfehlung gilt für Bevölkerungen, in denen die Clarithromycin-Resistenz unter 15 % – 20 % und die Metronidazol-Resistenz unter 40 % liegt.

Der Nutzen einer Verlängerung dieser Eradikationstherapie von 7 auf 14 Tage verbunden mit einer dadurch zu erwartenden Steigerung der Effektivität der Therapie wird kontrovers diskutiert. Eine Meta-Analyse verschiedener Studien verglich die 7-tägige mit der 14-tägigen Dreifach-Therapie und zeigte eine höhere Eradikationsrate bei der längeren Therapie mit einer NNT von 12 (5). Nach einer koreanischen Studie konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen diesen beiden Therapieregimen festgestellt werden (7-tägige Eradikationsrate 71 % gegenüber 14-tägige Eradikationsrate von 76 %).

Derzeit ist die Anwendung der 7-tägigen Dreifach-Therapie in Regionen mit nachgewiesener Effizienz empfehlenswert. Eine Verlängerung auf 14 Tage sollte dann erwogen werden, wenn lokale Studien eine Ineffektivität der 7-tägigen Therapie zeigen.

Eine neue Therapieform stellt die sequentielle Therapie dar. Sie ist eine auf

zwei Säulen basierende 10-tägige Therapie. In den ersten 5 Tagen erfolgt die Gabe eines PPI und Amoxicillin (beide 2-mal täglich) und in den verbleibenden 5 Tagen eine Dreifach-Therapie bestehend aus einem PPI, Clarithromycin und Tinidazol (alle 2-mal täglich). Mehrere Studien demonstrierten für dieses Therapiekonzept Eradikationsraten um die 90 % und höher nach einer Intention-to-treat Analyse (ITT) (6, 7). In den genannten Studien war dieser Therapieansatz auch bei Clarithromycin-resistenten *H. pylori*-Stämmen erfolgreich. Da die meisten Studien über die sequentielle Therapie bisher nur in Italien durchgeführt worden sind, müssen trotz bisher sehr ermutigender Daten weitere Studien die Wirksamkeit dieser Therapie belegen. Darüber hinaus ist bei der Gabe von drei anstelle von zwei Antibiotika Therapietreue gefordert.

Therapie der zweiten Wahl

Im Falle eines Scheiterns des ersten Therapieversuches stellt die Wismut-basierte Vierfach-Therapie die nächste Behandlungsoption dar. Die 7-Tage Wismut-basierte Vierfach-Therapie bietet vergleichbare Eradikationsraten wie die 7-Tage PPI-basierten Dreifach-Therapie (8). Beide Therapieansätze waren auch der 14-tägigen Wismut-Dreifach-Therapie überlegen. Ein Hauptproblem der Vierfach-Therapie ist die hohe Anforderung an die Therapietreue des Patienten auf Grund der Gabe von vier verschiedenen Medikamenten nach einem komplexen Schema und dem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen. Darüber hinaus sind Wismutsalze in vielen Ländern nicht zugelassen, obwohl eine Toxizität bei sachgerechter Einnahme ausgeschlossen ist.

Reservetherapien

Die Europäischen Richtlinien empfehlen nach Scheitern der Alternativtherapie weitere Therapieoptionen nach einer Sensitivitätstestung gegenüber Antibiotika auszurichten (4). Die Anzüchtung des Bakteriums und die Resistenzprüfung sind allerdings so aufwändig, dass sie nur von wenigen Speziallaboratorien angeboten werden. Effektive Reser-

vetherapien stellen Kombinationen basierend auf einem Fluorchinolon oder Rifabutin (Mycobutin®) dar. In einer Meta-Analyse lagen die Eradikationsraten der Levofloxacin-basierten Therapie im Mittel bei 80 %. In dieser Analyse war die Verlängerung dieses Eradikations-schemas auf 10 Tage effektiver als eine 1-wöchige Therapie. Auch die Nebenwirkungen der Levofloxacin-basierten Therapie waren geringer als die der Vier-fach-Therapie (9).

Rifabutin-basierte Dreifach-Therapien erzielen als Therapie der dritten Wahl Eradikationsraten um die 70 % (10). Aber es gibt auch Studien, die noch geringere Erfolgsraten dieses Regimes beschreiben (11). Der häufige Gebrauch von Rifabutin könnte auch die Wirksamkeit des Antibiotikums im Kampf gegen Mykobakterien beeinflussen und sollte daher mit strenger Indikation eingesetzt werden. In Tabelle 2. sind die gängigen Therapieschemata sowie die üblichen Dosierungen zusammengefasst.

Gründe für ein Versagen der empfohlenen Therapien

Verschiedene Faktoren sind für ein Scheitern der H. pylori-Eradikations-therapie verantwortlich. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Therapieversagen und dem Bakterium, dem Wirt und/oder der verabreichten Medikation.

Als Hauptgrund für fallende Eradika-tionsraten sind die steigenden Resisten-zen gegen Antibiotika zu sehen. Ins-besondere die Resistenz gegen Clari-thromycin, dem Schlüsselantibiotikum der Eradikationstherapie stellt einen der Hauptrisikofaktoren für ein Therapie-versagen dar. Es bestehen große Unter-schiede in Europa in der Verteilung der H. pylori-Resistenz gegen Clarithromy-cin, mit höheren Resistenzraten in Süd-(> 20 %) als in Nordeuropa (< 5 %) (12, 13). In bis zu 70 % der Fälle kommt es zu einem Scheitern der Therapie bei dem Vorliegen einer Resistenz gegen Clari-thromycin (14). Daher sollte in Gebieten mit hoher Clarithromycin-Resistenz Metronidazol mit Tetracyclin zusammen

Tabelle 2: Eradikationstherapie – Überblick und Dosierung

Therapie der ersten Wahl		
Medikament:	Dosierung	Therapiedauer
– PPI	2 x 1 Standarddosis/Tag	Mind. 7 Tage
– Clarithromycin	2 x 250 mg/Tag	
– Amoxicillin oder Metronidazol	2 x 1000 mg/Tag o. 2 x 400 mg/Tag	
Therapie der zweiten Wahl		
<i>Quadruple Therapie:</i>		
– PPI	2 x 1 Standarddosis/Tag	Mind. 7 Tage
– Tetracyclin	4 x 500 mg/Tag	
– Metronidazol	3 x 400 mg/Tag	
– Wismut	4 x 120 mg	
<i>Alternativtherapie:</i>		
– PPI	2 x 1 Standarddosis/Tag	Mind. 7 Tage
– Tetracyclin	4 x 500 mg/Tag	
– Metronidazol	3 x 400 mg/Tag	
Reservetherapie:		
– PPI	2 x 1 Standarddosis/Tag	Mind. 7 Tage
– Levofloxacin	2 x 250 mg/Tag	
– Amoxicillin oder	2 x 1000 mg/Tag	
– PPI	2 x 1 Standarddosis/Tag	
– Rifabutin	2 x 150 mg/Tag	
– Amoxicillin	2 x 1000 mg/Tag	Mind. 7 Tage

ersatzweise angewendet werden. Alternativ kann hier auch die Wismut-basierte Vierfach-Therapie zum Einsatz kommen (4).

Neben der Clarithromycin-Resistenz spielen Resistenzen gegenüber den anderen Antibiotika ebenso eine Rolle. So senkt eine Resistenz gegen Nitroimidazole die Eradikationsraten um bis zu 50 % für Wismut-basierte Dreifach- und PPI-basierte Dreifach-Therapien (14). Die Resistenz gegen Metronidazol kommt in Entwicklungsländern (50 % bis 80 %) häufiger vor als in Europa und USA (15 % – 40 %) (15, 16).

In letzter Zeit ist Levofloxacin als Teil der Reservetherapie ein wichtiger Bestandteil in der H. pylori-Eradikationstherapie geworden. Auf Grund der breiten Anwendung dieses Antibiotikums für andere Infektionskrankheiten liegen die Resistenzraten allerdings schon bei circa

15 % (17). Die Resistenzraten gegen Amoxicillin und Tetracycline sind mit ca. 2 % weiterhin sehr niedrig (18).

Neben der Antibiotikaresistenz wurden weitere Faktoren für ein Scheitern der Therapie beschrieben. Die PPI stellen einen wichtigen Bestandteil der heutigen Therapien dar, und der durch die PPI verursachte Anstieg des gastralen pH-Wertes ist essentiell für die optimale Wirkung der Antibiotika. Die meisten PPI werden über das Cytochrom P450 System der Leber verstoffwechselt und der genetische Polymorphismus des Cytochrom (CYP)2C19 kann die Eradikationstherapie erheblich beeinflussen. Eine genetisch determinierte niedrige metabolische Aktivität dieses Systems hat hohe PPI-Plasmakonzentrationen verbunden mit einer verlängerten Wirkdauer des Medikaments zur Folge. Dieser Effekt führt zu einer verbesserten Effektivität der Eradikationstherapie (19).

Weiterhin sind die mangelhafte Therapietreue, die Dauer der Therapie und Rauchen mögliche Gründe für ein Scheitern der Therapie (20). Auch der Gesundheitszustand des zu behandelnden Patienten spielt eine prognostische Rolle für den Therapieerfolg. Zum Beispiel wurden niedrigere Eradikationsraten bei Patienten mit Dyspepsie ohne Ulkusleiden als bei Patienten mit Dyspepsie auf Boden eines Ulkus beschrieben (21).

H.p. Eradikation zur Prophylaxe des Magenkarzinoms

Die H. pylori-Eradikationstherapie heilt die aktive Gastritis und senkt maßgeblich die Inzidenz und/oder das Wiederauftreten der peptischen Ulkuskrankheit. Sie ist aber auch eine Möglichkeit zur Prävention des Magenkarzinoms. Das Ziel der Eradikationstherapie ist es, die Entzündung der Schleimhaut wieder aufzuheben oder ein weiteres Fortschreiten der chronischen Veränderungen (atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie) zu verhindern. Obwohl die H. pylori-Infektion den Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms darstellt, gibt es wenige kontrollierte klinische Studien die zeigen, dass die Eradikation des Keims das Fortschreiten der mukosalen Veränderungen hin zum Magenkarzinom verhindern kann. Nur eine prospektive randomisierte klinische Studie könnte die Effizienz der Eradikationstherapie im Sinne der Krebsprävention belegen. Ein theoretisches Rechenmodell schätzte, dass man circa 17.625 Probanden im mittleren Alter pro Gruppe über einen Zeitraum von 10 Jahren nachverfolgen müsste, um eine 50 %-ige Reduktion in dem zu erwartenden altersabhängigen Anstieg des Magenkarzinoms zu zeigen (22). Solche Studien sind leider nicht zu realisieren.

Allerdings besteht eine starke Evidenz, dass die Entwicklung von präneoplastischen Veränderungen (atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie) der gastralen Schleimhaut durch die H. pylori-Eradikation verhindert werden kann (23, 24). Mehrere tierexperimentelle Studien und Studien an Menschen haben eine

Risikoreduktion für die Magenkarzinomentstehung nach erfolgter Eradikation des Keims gezeigt (22, 25). Es konnte auch ein Rückgang oder zumindest eine Verlangsamung des Fortschreitens von präneoplastischen Veränderungen nach Eradikation gezeigt werden. Aber andere Studien belegen, dass es auch zu einer Magenkarzinomentstehung nach Eradikationstherapie kommen kann (26, 27). Dies unterstreicht, dass andere Faktoren eine Rolle im Fortschreiten von präneoplastischen Veränderungen spielen (28, 29).

Daher ist es notwendig, die Bedingungen exakt zu definieren, bei denen genetische und epigenetische Veränderungen einen „point of no return“ erreichen, an dem die Elimination des antreibenden Karzinogens (H. pylori) keinen Effekt mehr auf das Fortschreiten der Krebsentstehung hat.

Nach dem heutigen Wissenstand sollte die H. pylori-Eradikation wenn möglich vor

dem Auftreten von präneoplastischen Veränderungen erfolgen (Atrophie, intestinale Metaplasie).

Fasst man alle direkten und indirekten Evidenzen zusammen, so kann man festhalten, dass die H. pylori-Eradikationstherapie das Potential zur Prävention des Magenkarzinoms besitzt.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

*Dr. med. M. Selgrad und Prof. Dr. med. P. Malfertheiner, Magdeburg
peter.malfertheiner@med.ovgu.de*

FAZIT

H. pylori ist als globales Pathogen hauptverantwortlich für schwere Erkrankungen im Gastroduodenaltrakt. Die Infektion mit dem Magenkeim verursacht hohe Morbidität und auch Mortalität. Die Entwicklung effektiver und sicherer Eradikationstherapien hat das Management von Krankheiten des oberen Verdauungstraktes, insbesondere das der H. pylori-induzierten peptischen Ulkuskrankheit grundlegend verändert. Die derzeit empfohlenen Therapien der ersten Wahl sind als wirksam und sicher zu bewerten. Allerdings führte die häufige Nutzung dieser Therapien in den letzten Jahren zu einem Therapieversagen bei 20 % – 40 % der behandelten Patienten.

Als Grund hierfür sind insbesondere die steigenden Antibiotikaresistenzen, insbesondere gegen Clarithromycin zu nennen. Trotz der steigenden Resistenzen gegen Clarithromycin bleiben Clarithromycin-basierte Therapieregime die empfohlene Therapie der ersten Wahl in Regionen mit einer Clarithromycin-Resistenz von weniger als 20 %. Unter den neuen Therapiestrategien stellen die sequentielle Therapie sowie die Chinolon- und Rifabutin-basierte Dreifach-Therapien hoffnungsvolle Alternativen dar. Die Herausforderung für die Zukunft bleibt die Entwicklung von verbesserten Therapiekonzepten und/oder eines wirksamen und sicheren Impfstoffes.

Testosteronpflaster (Intrinsa®) gegen sexuelle Lustlosigkeit bei Frauen

Das Interesse an Sex ist nicht immer selbstverständlich. So ist die Prävalenz für Störungen mit verminderter sexueller Appetenz (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) bei Frauen sehr hoch (1;2). Viele dieser Frauen leiden darunter, denn sexuelle Lustlosigkeit kann zu seelischer Belastung und Partnerschaftsproblemen führen. Psychische Faktoren, Krankheiten oder Medikamente können HSDD verursachen. Aber auch ein Rückgang von Östrogenen und Testosteron bedingt die sexuelle Lustlosigkeit. Damit nicht ein Grundbaustein für eine intensive Beziehung zum Partner verloren geht, sollten bei entsprechendem Leidensdruck die Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden.

In Studien (3–5) konnte gezeigt werden, dass Frauen bis zu einem Alter von 60 Jahren nach Hysterektomie und beidseitiger Oophorektomie, die eine begleitende Östrogen-Therapie erhalten, von einer Testosteron-Therapie profitieren (und nur für diese gilt die Zulassung des hier besprochenen Pflasters). Die durch ein transdermales Pflaster verabreichte Testosteron-Tagesdosis beträgt üblicherweise 300 µg.

Angesichts der gut begründeten Vorbehalte gegen eine Östrogentherapie in der Postmenopause sollte mit einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie geklärt werden, ob auch postmenopausale Frauen, die keine begleitende Östrogen-Therapie erhalten, von einer Testosteron-Therapie profitieren (6). Verabreicht wurde das Präparat Intrinsa®. Die Phase III Studie (APHRODITE) wurde von Procter & Gamble Pharmaceuticals gesponsert.

Zwischen 2004 und 2006 wurden 811 postmenopausale Frauen aus 65 Zentren in den USA, Kanada, Australien, dem Vereinigten Königreich und Schweden in die Studie aufgenommen. 212 Frauen im Alter zwischen 20 und 70 Jahren hatten

eine operativ induzierte Menopause, bei 599 Frauen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren war es zur natürlichen Menopause gekommen.

Voraussetzung für die Teilnahme war vermindertes sexuelles Verlangen in einer stabilen, monogamen Partnerschaft. Das sexuelle Verlangen wurde nach einer Definition im „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ ermittelt. Zu Beginn der Studie berichteten die Teilnehmerinnen über 2,5 – 2,9 befriedigende sexuelle Episoden in vier Wochen. Ausschlusskriterien waren andere Störungen der Sexualfunktion, z. B. psychiatrische Erkrankungen und Dyspareunie.

Jeweils ein Drittel der Patientinnen erhielt 150 µg oder 300 µg Testosteron tgl. bzw. Plazebo transdermal mittels Pflaster. Die Effektivität der Therapie wurde nach 24 Wochen überprüft, die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte über 52 Wochen, bei einer Untergruppe über ein weiteres Jahr. Die Probandinnen stellten sich bei Beginn der Therapie und in den Wochen 6, 12, 24, 36 und 52 vor, 464 von 811 Probandinnen schlossen die Studie ab.

Zur Messung des Therapieerfolgs dienten neben der Registrierung der wöchentlichen sexuellen Aktivität das Profil der weiblichen sexuellen Funktion (Score von 0 – 100) und die persönliche Disstress-Skala (Score von 0 – 100). Die Scores wurden von Procter & Gamble entwickelt.

Zu Beginn der Studie waren 50 % der sexuellen Episoden zufriedenstellend. Zu einem signifikanten Anstieg zufriedenstellender sexueller Episoden kam es in der 300 µg Testosterongruppe gegenüber der Plazebogruppe. In der 150 µg Gruppe war die Zunahme nicht signifikant. Beide Testosterongruppen hatten einen signifikanten Anstieg im Score für

sexuelles Interesse und eine Abnahme im Score für Disstress.

Bei jedem Besuch wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Am häufigsten wurden Lokalreaktionen im Bereich des Pflasters und vermehrte androgenetisch bedingte Behaarung beobachtet. Die Häufigkeit von Akne, Alopezie und Vertiefung der Stimme war in allen drei Gruppen gleich. Die meisten dieser Ereignisse wurden als mild beurteilt. In der 150 µg Gruppe kam es bei einer Probandin zur milden Klitorishypertrophie, in der 300 µg Gruppe bei drei Probandinnen. Bei drei Frauen in der Therapiegruppe wurde ein Mammakarzinom zwischen 3 und 12 Monaten nach Therapiebeginn diagnostiziert, bei einer weiteren Frau drei Monate nach Anwendung von 300 µg Testosteron über 104 Wochen.

Bei 10,6 % der Frauen in der 300 µg Gruppe kam es zu vaginalen Blutungen, in der 150 µg Gruppe bei 2,7 % und in der Plazebogruppe bei 2,6 %. Falls Frauen mit vorhandenem Uterus damit einverstanden waren, wurden sowohl vor Beginn der Behandlung als auch nach 52 Wochen Endometriumbiopsien durchgeführt. Bei zwei Frauen in der 300 µg Gruppe ergab die Biopsie ein proliferiertes Endometrium.

In einem Kommentar wird zu Bedenken gegeben, dass die bei von den Probandinnen vor der Therapie genannte Häufigkeit von 2 – 3 befriedigenden sexuellen Episoden in einem 4-Wochenzeitraum eher gegen eine Sexualstörung spricht. Es wird daher empfohlen, die Untersuchung an Frauen mit gravierenderen Sexualstörungen zu wiederholen (7).

Erwähnt werden muss, dass die FDA die Zulassung des Medikamentes wegen ungeklärter Langzeitrisiken abgelehnt hat. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet das Präparat als „Lifestyle-Medikament“

FAZIT

In früheren Studien war festgestellt worden, dass Frauen nach chirurgisch bedingter Menopause, die eine Östrogen-Therapie erhalten und unter verminderter sexueller Verlangen leiden, von einer niedrig dosierten Testosterontherapie profitieren. Die Autoren der aktuellen Studie glauben zeigen zu können, dass auch Frauen ohne begleitende Östrogen-Therapie durch die Behandlung mit exogenem Testosteron mehr Lust auf Sex und häufiger befriedigten Sex hatten sowie insgesamt zufriedener mit ihrem Sexualleben waren als vor der Therapie.

In Anbetracht der genannten gravierenden Nebenwirkungen und der ungeklärten Langzeitrisiken ist zu fragen, ob die recht geringe Zunahme sexuell befriedigender Episoden diese Risiken – möglicherweise auch eine Zunahme von Brustkrebs – rechtfertigt. Die Indikation sollte daher sehr streng gestellt werden. Eine gründliche Aufklärung ist unerlässlich.

3. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al.: Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–952.

4. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L et al.: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual

desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226–5233.

5. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al.: Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682–688.

6. Davis SR, Moreau M, Kroll R et al.: Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005–2017.

7. Basson R: Testosterone for low libido. *N Engl J Med* 2009; 360: 728–729.

Literatur

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537–544.

2. Basson R: Clinical practice. Sexual desire and arousal disorders in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 1497–1506.

3. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al.: Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–952.

4. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L et al.: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual

Interessenkonflikte

Interessenkonflikte werden von der Autorin und dem Koautor verneint.

*Dr. med. Nina Bock und Prof. Dr. Dr. med. Bernd Hinney, Göttingen
bhinney@med.uni-goettingen.de*

Zum Problem der Blutzucker-Selbstkontrolle beim Typ-2-Diabetiker

Angesichts zunehmender Kosten für Blutzucker-Selbstmessungen insbesondere durch Typ-2-Diabetiker in Großbritannien (2001 85 Millionen Pfund Sterling, 2003 118 Millionen Pfund Sterling, ähnliche Anstiege werden auch in Deutschland gesehen) wurden jüngst zwei Studien im *British Medical Journal* veröffentlicht, die den Nutzen solcher Selbstuntersuchungen beim nicht Insulinpflichtigen Typ-2-Diabetiker hinterfragen (1;2).

In der von Farmer et al (1) 2007 publizierten Studie (DiGEM) wurden 453 Patienten mit Typ-2-Diabetes, der bei ihnen seit durchschnittlich drei Jahren bekannt war, über vier Jahre untersucht und randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt:

1. 151 Patienten mit intensiver BZ-Selbstmessung,
2. 150 Patienten mit wenig intensiver BZ-Selbstmessung,
3. 152 Kontroll-Patienten: nur diätetische Behandlung ohne BZ-Selbstmessung.

Es wurden die BZ-Selbstkontrollen mit Training in der Interpretation der Werte und der daraus resultierenden Maßnahmen zur Anpassung der Therapie nach 12 Monaten verglichen mit der Vergleichsgruppe ohne BZ-Selbstkontrolle. Ein signifikanter Unterschied für das HbA1c konnte dabei nicht gefunden werden.

Eine Nachauswertung des Datenmaterials durch Simon et al (3) zeigte, dass BZ-

Selbstkontrollen mit dem entsprechenden Trainingsprogramm die Kosten erhöhen und die Lebensqualität einschränken durch vermehrte Ängstlichkeit und depressive Verstimmung der Probanden.

Die jüngste 2008 von O’Kane et al (2) randomisierte kontrollierte Studie überprüfte bei 184 Patienten unter 70 Jahren mit neu entdecktem Typ-2-Diabetes die HbA1c-Werte alle drei Monate in den verschiedenen Kollektiven:

1. In der Interventionsgruppe wurde vier mal pro Woche eine BZ-Selbstmessung nüchtern und postprandial durchgeführt. Die Patienten wurden angewiesen, auf zu hohe oder zu niedrige Werte diätetisch und/oder

mit körperlicher Belastung zu reagieren.

2. In der Vergleichsgruppe wurde keine BZ-Selbstmessung durchgeführt.

Beide Gruppen wurden gleich geschult und bei erhöhten Blutzuckerwerten nach dem gleichen Regime diätetisch und medikamentös behandelt. Alle drei Monate wurden die HbA1c-Werte überprüft. Mit Hilfe von Scores wurden die Therapiezufriedenheit und das Wohlbefinden überprüft.

Die Auswertungen dieser Studie zeigten:

- In der Interventionsgruppe und der Vergleichsgruppe veränderte sich der Ausgangswert des HbA1c von 8,8 % und 8,6 % nach zwölf Monaten auf den gleichen Wert von 6,9 %. Also kein Unterschied!
- Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen fand sich bei der Häufigkeit von Hypoglykämien, BMI und beim Gebrauch von oralen Antidiabetika.
- Depressive Verstimmungen wurden in der Interventionsgruppe signifikant häufiger gefunden ($p = 0,011$)
- Es wurde in der Interventionsgruppe ein Trend zu größerer Ängstlichkeit ermittelt ($p = 0,07$).

Als Ergebnis dieser sorgfältig durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien ((1,2,3) ist festzuhalten:

- die langfristigen Werte des HbA1c und des Blutzuckers wurden gegenüber

einer Vergleichsgruppe ohne Selbstmessung nicht verbessert und

- die mit BZ-Selbstmessung behandelten Patienten wiesen signifikant höhere Werte im Depressionsscore und tendenziell höhere Werte im Angstscore auf.

Daraus folgerte Gulliford (4) in einem Editorial, dass die Vertretbarkeit der Kostenübernahme für eine BZ-Selbstmessung zu Recht (5) infrage zu stellen ist.

Literatur

1. Farmer A, Wade A, Goyder E et al.: Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132–139.
2. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE: Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–1177.
3. Simon J, Gray A, Clarke P et al.: Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177–1180.
4. Gulliford M: Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *BMJ* 2008; 336: 1139–1140.
5. Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus Typ 2. *arznei-telegramm* 2008; 39(7): 78.

FAZIT

Während bisher eine Blutzucker-Selbstkontrolle sinnvoll erschien

1. bei Typ-1-Diabetikern,
2. bei Diabetikern, bei denen die Insulingabe von den Messwerten abhängt,
3. bei Neueinstellungen von Typ-2-Diabetikern,
4. bei ausgewählten Patienten mit Diabetes Typ 2 als eine die Compliance fördernde Maßnahme (keine generelle Leistung der GKV)

haben die Untersuchungen eine erneute Diskussion über den Stellenwert der kostenträchtigen generellen Blutzucker-Selbstmessung ausgelöst. Sicherlich gibt es einzelne Typ-2-Diabetiker, bei denen aus den oben genannten Gründen die BZ-Selbstmessung für eine sichere Therapie erforderlich sein kann.

Allen anderen nicht mit Insulin behandelten Typ-2-Diabetikern kann der Arzt aufgrund dieser Studienergebnisse durchaus guten Gewissens die regelmäßige BZ-Selbstmessung erlassen. Die Diabetes-Schulungen sollten das in Zukunft berücksichtigen. Zum Aufspüren einer Hyperglykämie sind auch die kostengünstigen Urinzucker-Teststreifen postprandial geeignet.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Klaus Ehrental, Hanau
Dr.KlausEhrental@gmx.de*

Die Chemotherapie des Kolon-Karzinoms – der Stand heute

Palliative Therapie

Fast 50 Jahre lang galt der Antimetabolit 5-Fluorouracil (5-FU) in verschiedenen Regimen und in biochemischer Modulation mittels Folinsäure (FS) als die wich-

tigste Substanz in der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Mitte der 1990er-Jahre führte die Entwicklung von Kombinationstherapien mit den 5-FU synergistischen Substanzen Irinotecan und Oxaliplatin zur Verlängerung

der medianen Überlebenszeit von gut einem Jahr, mit 5-FU/FS-Therapie auf 1,5 Jahre und länger.

Oxaliplatin ist ein Diaminocyclohexan-Platinumkomplex (sog. DACH-Platin),

das als Alkylanz wirkt. Im Gegensatz zu Cisplatin besteht keine nennenswerte Nephro- oder Ototoxizität, auch die unter Carboplatin beobachtete Knochenmarktoxizität ist selten. Die Mehrzahl der Patienten entwickelt allerdings eine überwiegend sensorische Polyneuropathie unterschiedlicher Ausprägungsgrade. Kombinationstherapien mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure (FOLFOX) zeigen in der Erstlinientherapie Ansprechraten von 36 bis 56 % bei medianen Überlebenszeiten von 16 bis 21,5 Monaten (Zeit zum Progress ca. 9 Monate).

Das semisynthetisch hergestellte, wasserlösliche Camptothecin-Derivat Irinotecan entfaltet seine zytostatische Wirkung durch Hemmung der Topoisomerase I. Häufige therapieassoziierte Nebenwirkung ist eine Diarrhoe. Bei persistierenden Durchfällen und/oder zusätzlicher Leukopenie muss über eine stationäre Einweisung entschieden werden. Des Weiteren können auch anaphylaktische Reaktionen, ein sog. cholinerges Syndrom (Schwitzen, Speichel- und Tränenfluss, Sehstörungen und Bradykardie) sowie Alopezie auftreten. Da der aktive Metabolit durch die auch Bilirubin glukuronidierende UDP-Glucuronosyltransferase inaktiviert und mit der Galle ausgeschieden wird, stellen erhöhte Bilirubinwerte eine Kontraindikation gegen die Behandlung dar. Irinotecan-basierte Regime (FOLFIRI) zeigen Ansprechraten von 34 bis 57 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 17,4 bis 21,9 Monaten (Zeit zum Progress 7 bis 9 Monate).

Viele Studien haben seither überwiegend die Gleichwertigkeit der jeweiligen Kombinationen in der Erstlinientherapie festgestellt. Während lange Zeit nach Studienlage die dauerhafte Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung als Standard angesehen wurde, konnte in der onkologischen Praxis bei Patienten, die unter Erstlinientherapie mindestens eine stabile Erkrankung erreicht hatten, durch Therapiepausen und Wiederaufnahme des zuletzt erfolgreichen Therapieschemas im Progress eine Reduktion der Nebenwirkungen und eine Erhöhung der Lebensqualität

erreicht werden. Die Wiederaufnahme des ersten Regimes gilt in diesem Fall als Fortsetzung der Behandlung und nicht als Zweitlinientherapie. Dass das Angebot einer therapiefreien Zeit gerechtfertigt ist, zeigte eine englische Studie (1), in welcher das Gesamtüberleben von Patienten mit Behandlungspause dem derer mit kontinuierlicher Behandlung bis zum Progress nicht unterlegen war. Darüber hinaus ist belegt, dass die Überlebenszeit der Patienten umso mehr verlängert werden kann, je mehr wirksame Medikamente verabreicht werden. Im Falle eines Krankheitsfortschreitens ist deshalb eine Salvage-Therapie indiziert. (Ein zweiter Therapieansatz nach nicht erfolgreicher Erstbehandlung wird als sog. Salvage-Behandlung (engl. salvage = Rettung) bezeichnet.) Mit einer initialen Kombinationstherapie kann gegenüber einem sequentiellen Einsatz aller wirksamen Medikamente kein klinisch relevanter Überlebensvorteil erreicht werden (2, 3). Das sequentielle Behandlungskonzept mit allen effektiven Zytostatika (Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin) hat insbesondere bei Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für eine sekundäre Resektion nach Metastasenrückbildung ohne tumorbezogene Symptome und/oder schwerer Komorbidität einen hohen Stellenwert. Bei Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen, raschem Progress oder im Falle einer möglichen sekundären Resektabilität nach Remissionsinduktion wird leitliniengerecht eine intensiviertere Therapie empfohlen (4).

Die Evaluation sämtlicher Sequenzfolgen im Rahmen von klinischen Studien wird nicht praktikabel sein. Bei der Wahl der Therapie sollten sich Arzt und Patient daher neben vorhandenen Begleiterkrankungen insbesondere nach dem typischen Nebenwirkungsprofil richten und eine individuell zu rechtfertigende Einzelentscheidung treffen.

Der Ersatz des zu infundierenden 5-FU/FS durch das oral zu verabreichende Capecitabin in den genannten Kombinationstherapien ist nach aktueller Studienlage (5, 6) ohne Einbuße an Wirksamkeit bei allerdings verändertem Nebenwirkungsprofil möglich, wird in

Deutschland aber derzeit nicht als Standard angewandt. Bei guter Verträglichkeit und höherer Praktikabilität für den Patienten könnte sich dies in Zukunft allerdings zu Gunsten der überwiegend oralen Behandlung ändern.

Der Einsatz monoklonaler Antikörper ermöglicht eine weitere Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten. So bindet der monoklonale Antikörper Bevacizumab freies, nicht Rezeptor-gebundenes VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und neutralisiert es. Hurwitz und Mitarbeiter zeigten 2004 für die Kombination mit Irinotecan, 5-FU, Folinsäure (IFL) einen deutlichen Überlebensvorteil von im Median 20,3 Monaten zugunsten der Kombinationstherapie (gegenüber 15,6 Monaten für IFL plus Placebo) (7). Daraufhin erfolgte 2005 (15 Jahre nach der Entdeckung von VEGF als Schlüsselmolekül der Angiogenese) in Deutschland die Zulassung zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms in Kombination mit 5-FU/FS +/- Irinotecan.

Da Bevacizumab mit physiologischen Prozessen wie der Wundheilung interferieren kann und eine Halbwertszeit von etwa 20 Tagen hat, wird empfohlen, operative Eingriffe erst 6 – 7 Wochen nach der letzten Gabe durchzuführen und postoperativ eine Wartezeit von 28 Tagen bzw. den Abschluss der Wundheilung einzuhalten. Als weitere Nebenwirkung sind hypertensive Entgleisungen, insbesondere bei bekanntem, nicht suffizient eingestelltem Hypertonus und in selten Fällen (<1,5 %) Darmperforationen beschrieben.

Als weitere biologische Therapien stehen die gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichteten Antikörper Cetuximab (chimär) und Panitumumab (vollhumanisiert) zur Verfügung (8, 9). Dabei hat sich mittlerweile gezeigt, dass der immunhistochemische Nachweis der EGFR-Expression kein prädiktiver Marker für das Therapieansprechen ist. Patienten mit aktivierenden Mutationen im KRAS-Onkogen, welche zu den häufigsten onkogenen Veränderungen bei Krebserkrankungen gehören und sich beim Kolonkarzinom

in etwa 40 % aller Tumore finden, haben allerdings eine schlechtere Prognose und sprechen vor allem nicht auf eine anti-EGFR-gerichtete Therapie an (10), so dass beide Antikörper nur bei nachgewiesenem KRAS-Wildtyp zugelassen sind.

Da in der Dermis eine hohe EGFR-Expression besteht, ist die als akneiformes Exanthem der Gesichtshaut und des oberen Brustkorbs auftretende Hauttoxizität die häufigste Nebenwirkung (67 %); in Abhängigkeit von der Ausprägung kommen verschiedene symptomatische Therapien zum Einsatz. Bemerkenswert ist dabei, dass Patienten mit Hautreaktionen höhere Remissionsraten und ein längeres medianes Überleben aufweisen.

Bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist zu beachten, dass die Kombination aus anti-VEGF- und anti-EGFR-gerichteter Therapie in aktuellen Studien (11, 12) unerwarteterweise zu einem verkürzten Progressions-freien Überleben führte. Ein gleichzeitiger Einsatz dieser Medikamente kann daher nicht empfohlen werden.

In den regelmäßigen Verlaufskontrollen zur Evaluation des Therapieansprechens sollte bei gutem Behandlungserfolg immer geprüft werden, ob sekundär durch lokale Verfahren wie Operation und Radiofrequenzablation nicht doch Tumorfreiheit erzielt werden kann. Von einer Metastasenresektion profitieren hierbei insbesondere Patienten, die nach Primäroperation mindestens ein Jahr tumorfrei waren.

Adjuvante Therapie

35–75 % aller Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III erleiden innerhalb von 5 Jahren nach der Operation ein Rezidiv. Seit den 1990er-Jahren wurde in zahlreichen randomisierten Studien der Nutzen einer adjuvanten Therapie gezeigt. In Subgruppenanalysen profitierten Patienten < 60 Jahren ebenso wie > 60 Jahre von der Behandlung. Klassische 5-FU-basierte Regime führen zu einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate um 10–15 %. In der ran-

domisierten X-ACT-Studie (1.987 Patienten) zeigte sich die Therapie mit dem oralen 5-FU Prodrug Capecitabin bei besserer Verträglichkeit als mindestens gleichwertig effektiv dem etablierten 5-FU-Infusions-Regime.

Seit Veröffentlichung der Daten der MO-SAIC-Studie (13), die für das FOLFOX-4 Regime verglichen mit 5-FU/FS ein signifikant längeres krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (78,2 % vs. 72,9 %) zeigte, gilt die Kombinationstherapie von infundiertem 5-FU plus Oxaliplatin als Standardtherapie, für die inzwischen auch ein Überlebensvorteil belegt wer-

den konnte (14). Insbesondere Patienten mit einer Hochrisikokonstellation profitieren von der adjuvanten Therapie (absolute Risikoreduktion um bis zu 30 %). Anschaulich dargestellt wird dies durch das Kalkulationsprogramm unter www.adjuvantonline.com. Die Therapiedauer beträgt sechs Monate, eine Verlängerung auf ein Jahr konnte keine Verbesserung zeigen. Irinotecan-basierte Regime sind angesichts negativer Ergebnisse größerer Studien (PETACC-3, CALGB-89803) demgegenüber nicht empfehlenswert. Der Einsatz monoklonaler Antikörper in der adjuvanten Situation wird in aktuellen Studien untersucht.

Tabelle: Stadieneinteilung nach UICC

Die Stadieneinteilung basiert auf der TNM-Klassifikation, neben der heute verwendeten UICC-Klassifikation sind in der folgenden Tabelle auch die früher gebräuchliche Einteilung nach Dukes sowie die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) angegeben:

Stadium	TNM-Klassifikation	Dukes-Stadium	5-JÜR
I	T1-2 N0 M0	A	> 90 %
IIA	T3 N0 M0	B1	60–85 %
IIB	T4 N0 M0	B2	
IIIA	T1-2 N1 M0	C1	25–65 %
IIIB	T3-4 N1 M0	C2	
IIIC	jedes T N2 M0	C3	
IV	jedes T, jedes N M1	D	5–7 %

T: Infiltrationstiefe des Primärtumors.
N: regionale LK-Metastasen.
M: Fernmetastasen.

FAZIT

Im metastasierten Stadium sollten jedem Patienten, sofern keine Kontraindikationen bestehen, alle wirksamen Medikamente (5-FU oder Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan) angeboten werden. Die individuelle Situation und die Nebenwirkungsprofile der Substanzen sind wichtige Entscheidungshilfen für die Sequenz. Durch die Kombination von Chemotherapie und Antikörpern (Bevacizumab sowie bei nachgewiesenem KRAS-Wildtyp auch Cetuximab oder Panitumumab) ist eine weitere Verlänge-

rung des Gesamtüberlebens möglich. In der adjuvanten Situation profitieren Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III von einer Kombinationstherapie nach FOLFOX-Protokoll. Bei Kontraindikationen ist auch ein Verzicht auf Oxaliplatin möglich, in diesen Fällen empfiehlt sich aus Gründen der Praktikabilität die Therapie mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin. Risikopatienten im Stadium II sollten ebenfalls über die Möglichkeit einer adjuvanten Behandlung aufgeklärt werden.

Bei Patienten im Stadium II beträgt die 5-Jahresüberlebensrate um 80 %. Obgleich in einer großen Studie auch für dieses Stadium ein Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie gezeigt werden konnte, wird die Indikation zu einer solchen bei einem absoluten Gewinn von etwa 3 – 4 % nach 5 Jahren häufig nicht gestellt (15). In retrospektiven Analysen konnte für ausgewählte Risikogruppen (T4, Tumorinvasion in Venen oder Lymphgefäßen, Tumorperforation, inadäquate Lymphadenektomie (< 12 resezierte Lymphknoten) oder Notfalloperation) ein dem Stadium III entsprechendes Überleben gezeigt werden,

so dass in diesen Fällen ebenso so wie bei Erkrankten unter 50 Jahren über eine adjuvante Behandlung als individuelle Entscheidung gesprochen werden sollte.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann bei den Autoren angefordert werden

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin und den Autoren verneint.

*Dr. med. Annika Siegmund, Heidelberg
annika.siegmund@med.uni-heidelberg.de*

*Prof. Dr. med. Thomas Herrmann,
Heidelberg
thomas.herrmann@med.uni-heidelberg.de*

*Prof. Dr. med. Dirk Jäger, Heidelberg
dirk.jaeger@med.uni-heidelberg.de*

Addendum

Der Redaktion liegt zu diesem Themenbereich eine vergleichende Übersicht* zu den Therapiekosten bei der Behandlung des Kolonkarzinoms vor.

Tabelle: Vergleich der approximativen Therapiekosten bei Kolonkarzinom (2008)

Mono- oder Kombinationstherapie	Therapiezeitraum 24 Wochen
Cetuximab (Erbix)/plus Irinotecan	48.603,59 € bis 49.856,12 €
Bevacizumab 5 mg/KG plus Folfox-4	40.834,17 €
Bevacizumab 7,5 mg/KG plus Folfox-4	42.470,77 €
Bevacizumab 10 mg/KG plus Folfox-4	56.156,41 €
Bevacizumab 15 mg/KG plus Folfox-4	60.774,34 €
Cetuximab-Monotherapie	33.364,07 €
Panitumumab-Monotherapie	70.944,50 €
Folfox-4	20.169,76 €
Folfiri	20.659,34 €
Irinotecan-Monotherapie	
300 mg/m ² (Patient über 70 Jahre)	15.239,52 €
350 mg/m ² (Patient unter 70 Jahre)	bis 16.492,05 €

* Quelle GBA

Perkutane Koronare Intervention (PCI) beim ST-Segmenthebungsinfarkt: Stellenwert von Bivalirudin

Die optimale Therapie des akuten ST-Segmenthebungsinfarktes besteht in einer möglichst raschen Wiederherstellung des koronaren Blutflusses. Dies gelingt am besten durch eine primäre PCI. Eine zu-

sätzliche antithrombotische Therapie ist zwingend nötig. Nach den gegenwärtig gültigen Leitlinien besteht diese Therapie in der Gabe von Aspirin, Clopidogrel und unfractioniertem Heparin.

In mehreren randomisierten Studien wurde überprüft, ob die zusätzliche Verabreichung eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors einen weiteren therapeutischen Nutzen bringt. Die Ergebnisse die-

ser Studien sind uneinheitlich. Insgesamt scheint die Gabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab (Rheo-Pro®) mit einer Verminderung der Re-Infarkthäufigkeit und der 30-Tage-Sterblichkeit einherzugehen. Daher wird die Gabe von Abciximab in dieser Situation als vernünftige Therapiemaßnahme in Leitlinien empfohlen (Klasse IIa, d. h. Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation).

Der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin (Angiox®) ist ein kurz wirksames Antikoagulans, das im Vergleich zu Heparin, bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit, mit deutlich weniger Blutungskomplikationen einhergeht. Dies konnte für Patienten mit instabiler Angina und „Nicht-ST-Hebungsinfarkt“ gezeigt werden.

Im Sommer letzten Jahres wurde eine Studie (1) publiziert, bei der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bivalirudin (Angiox®) bei primärer PCI eines ST-Streckenhebungsinfarktes untersucht wurde. In diese Studie wurden etwa 3.600 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und Symptombeginn innerhalb von 12 Stunden eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer PCI. Eine Patientengruppe wurde wie üblich mit Heparin und Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor (Abciximab) behandelt, die andere Patientengruppe mit Bivalirudin. Es gab zwei primäre Endpunkte: Der eine bestand in schweren Blutungskomplikationen und der andere in einem kombinierten Endpunkt „Schwerwiegende klinische Komplikationen“. Kombiniert wurden hier schwere Blutungskomplikationen, andere schwere kardiovaskuläre Ereignisse, wie Tod, Re-Infarkt und Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung sowie Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen: Der kombinierte Endpunkt lag in der Bivalirudin-Gruppe bei 9,2 %, in der Kombinationsgruppe Heparin/Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor bei 12,1 %. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 2,9 % (NNT 34). Dieser Unter-

schied war im Wesentlichen durch eine geringere Häufigkeit schwerwiegender Blutungen (4,9 % vs 8,3 %) bedingt. Andererseits kam es in der Bivalirudin-Gruppe zu einem Anstieg der Häufigkeit akuter Stent-Thrombosen (innerhalb von 24 Stunden).

Interessant war der Unterschied in allen wichtigen sekundären Endpunkten: Die kardiale Mortalität nach 30 Tagen war in der Bivalirudin-Gruppe mit 1,8 % niedriger als in der konventionell behandelten Patientengruppe (vs 2,9 %) Dies entspricht einer ARR von 1,1 % und damit einer NNT von 91.

Diese Arbeit wird von einem kritischen Editorial begleitet (2). Der Autor weist auf Stärken aber auch auf Schwächen und Inkonsistenzen dieser Publikation hin: Zu den Stärken zählt sicherlich die große Zahl der eingeschlossenen Patienten und die praxisnahe Durchführung der Studie. Bei den Schwächen stellt er heraus: Die Studie ist nicht verblindet, so dass die Bewertung der Endpunkte (insbesondere Schweregrad von Blutungskomplikationen und von ischämischen Ereignissen) einem Bias durch die Untersucher unterworfen ist. Dies kann auch durch die Bewertung eines neutralen Endpunktkomitees nicht überwunden werden. Noch wichtiger aber ist folgende Einschränkung: Mit einer Bivalirudin-Monotherapie wurde weniger als die Hälfte der Patienten behandelt. Die meisten Patienten erhielten schon in der Notaufnahme bzw. vor der Katheteruntersuchung unfraktioniertes Heparin. Hierdurch könnte der günstige Effekt von Bivalirudin auf die klinischen Ereignisse überschätzt sein. Andererseits kommt es sicherlich selbst unter dieser Kombinationstherapie seltener zu Blutungskomplikationen als unter einer Kombinationstherapie von Heparin und IIb/IIIa-Rezeptoren-Inhibitoren. Besonders bedenkenswert ist aber das Ergebnis hinsichtlich der Stent-Thrombosen in der Bivalirudin-Gruppe. Hier kam es innerhalb der ersten 24 Stunden nach Bivalirudin zu deutlich mehr Stent-Thrombosen als in der anderen Patientengruppe. Dies gibt auch dann zu denken, wenn nach 30 Tagen kein diesbezüglicher Unter-

schied zwischen beiden Patientengruppen besteht.

Ich (T.M.) sehe folgenden Aspekt dieser Studie besonders kritisch: Die beiden primären Endpunkte enthalten die Variablen große bzw. größere Blutungskomplikationen. Diese bestimmen sowohl den „günstigen“ Ausgang für den einen primären Endpunkt als auch für den anderen kombinierten Endpunkt. Ich halte eine derartige Endpunktkombination nicht für sinnvoll. Mir erscheint es vom klinischen Aspekt viel plausibler, einen positiv definierten Endpunkt mit klinischen Charakteristika zu definieren und einen zweiten Endpunkt beispielsweise in Form schwerer Blutungskomplikationen. Nur so kann eindeutig entschieden werden, ob der kombinierte Endpunkt nicht im wesentlichen von den schweren Blutungskomplikationen dominiert wird.

Literatur

1. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al.: Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–2230.
2. Morrow DA: Antithrombotic therapy to support primary PCI. *N Engl J Med* 2008; 358: 2280–2282.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Vergütungen für Vorträge und beratende und gutachterliche Tätigkeiten erhalten.

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz,
Hamburg
meinertz@uke.de*

FAZIT

Die derzeit geltenden Leitlinien zur antithrombotischen Therapie des ST-Hebungsinfarktes bedürfen aufgrund der Ergebnisse dieser Studie keiner Modifikation.

Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen zerebrovaskulären Ereignis

In einer prospektiven Versorgungsfor- schungsstudie im Querschnittsdesign mit 2.095 Patienten aus 642 Praxen wurde die Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel bei einem akuten zerebrovaskulären Ereignis dokumentiert. Unter anderem wurde festgestellt: „Der Anteil der privat versicherten Patienten war in der Clopi- dogrel-Gruppe signifikant höher als in der ASS-Gruppe (11,4 % vs. 4,6 %; $p < 0,0008$)“ (1).

Ist das nur kurios oder schon tragisch?

Die aktuellen PROfESS-Studien aus dem Jahr 2008 sind Anlass, diese Proble- matik (erneut) zu erörtern.

Studienglossar

CAPRIE (1996): Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (ASS 325 mg versus Clopidogrel 75 mg)

CHARISMA (2006): Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (ASS 75-162 mg plus Plazebo versus ASS 75-162 mg plus Clopidogrel 75 mg)

ESPRIT (2006): European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ASS 30 – 325 mg versus ASS 30 – 325 mg plus Dipyridamol 400 mg)

ESPS-2 (1996): European Stroke Pre- vention Study 2 (ASS 50 mg versus Dipy- ridamol 400 mg versus ASS 50 mg plus Dipyridamol 400 mg versus Plazebo)

MATCH (2004): Management of Athero- thrombosis with Clopidogrel in High- Risk Patients (Clopidogrel 75 mg plus Plazebo versus Clopidogrel 75 mg plus ASS 75 mg)

PROfESS (2008): Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes.

Teil A (Telmisartan 80 mg versus Plaze- bo), Teil B (Clopidogrel 75 mg versus ASS 50 mg plus Dipyridamol 400 mg). Alle Dosisangaben entsprechen den Ta- gesdosen.

1. CAPRIE, ESPS-2, MATCH, ESPRIT, CHARISMA

Schon 1996 konnte in der CAPRIE-Stu- die demonstriert werden, dass im Rah- men einer Sekundärprävention keine klinisch relevanten Unterschiede zwi- schen ASS (325 mg täglich) und Clopido- grel (75 mg täglich) bei Patienten mit ischämischen Ereignissen (ischämi- scher Schlaganfall, Herzinfarkt, peri- phere arterielle Verschlusskrankheit) zu erkennen waren. Speziell für den ischä- mischen Schlaganfall traten innerhalb eines Jahres unter ASS bei 7,71 % und unter Clopidogrel bei 7,15 % der Patien- ten Ereignisse auf (2). Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,56 % (7,71 minus 7,15 %). Daraus

Tabelle 1: PROfESS: Telmisartan versus Plazebo (modifiziert nach 6)

20.332 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall (Komedikation: 47 % Statine, 37 % ACE-Hemmer, 24 % Calcium-Anta- gonisten, 21 % Diuretika, 21 % Beta-Blocker) wurden randomisiert: Telmisartan (80 mg täglich) versus Plazebo. Primärer End- punkt: Erneuter Schlaganfall. Beobachtungsdauer: 2,5 Jahre.

Ereignis	Plazebo (n = 10.186) %	Telmisartan (n = 10.146) %	ARR %	NNT n	Hazard Ratio (95 % CI)
Erneuter Schlaganfall	9,2	8,7	0,5	200	0,95 (0,86 – 1,04)
Tod, kardiovaskulär	2,6	2,2	0,4	250	
Tod, gesamt	7,3	7,4	-0,1	-	1,03 (0,93 – 1,14)
Herzinfarkt	1,7	1,7	0	∞	
Herzinsuffizienz	1,1	1,2	-0,1	-	
Diabetes, neu	1,5	1,2	0,3	333	0,82 (0,65 – 1,04)

In der Telmisartan-Gruppe war der mittlere Blutdruck nach 2,5 Jahren 3,8 / 2,0 mm Hg niedriger als in der Plazebogruppe.

ARR: absolute Risikoreduktion **NNT:** number needed to treat **CI:** Konfidenzintervall

folgt für Clopidogrel ein NNT (number needed to treat)-Wert von 178 (100 dividiert durch 0,56). Der entsprechende NTN (number treated needlessly)-Wert beträgt demnach 177 (178 minus 1).

Über ESPS-2 (1996) und ESPRIT (2006) wurde bereits ausführlich berichtet (3). Damals wurde gefolgert, dass eine routinemäßige Kombination von ASS und Dipyridamol (Aggrenox®) im Rahmen der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls nicht angezeigt ist. Auf Grund der Dipyridamol-assoziierten Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Durchfall) ist die fixe Kombination eher ungeeignet. Die vielen Limitationen der Studien können hier nicht wiederholt werden.

In MATCH (2004) wurden Patienten mit transitorisch ischämischen Attacken (TIA) oder ischämischem Schlaganfall und mindestens einem weiteren vaskulären Risikofaktor eingeschlossen. Die Basistherapie war Clopidogrel, randomisiert wurde ASS gegen Placebo. Die Kombination Clopidogrel plus ASS brachte keinen Nutzen gegenüber Clopidogrel allein. Allerdings traten unter der

Kombination häufiger Blutungen auf (4).

In CHARISMA (2006) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen atherosklerotischen Risikofaktoren keinen Nutzen aus der Kombination ASS plus Clopidogrel zogen – im Vergleich zur ASS-Monotherapie. Im Gegenteil: Mäßige, schwere und tödliche Blutungen traten unter der Kombination etwas häufiger auf (5).

2. PROfESS

2.1. Das Design der Studie

An der randomisierten, doppelblinden Studie nahmen 20.332 Patienten über 50 Jahre (36 % Frauen) mit einem weniger als 120 Tage zurückliegenden ischämischen Ereignis teil. Im Mittel erfolgte die Randomisierung jedoch schon 15 Tage nach dem Insult. Ursprünglich war eine Altersbegrenzung über 55 Jahre vorgesehen und der Insult sollte 90 Tage zurückliegen. Außerdem waren zunächst nur 15.000 Patienten geplant. Im faktoriellen Design wurden Telmisartan (Kinzalmono®, Micardis®) mit Placebo

und die fixe Kombination ASS plus retardiertes Dipyridamol (Aggrenox® Retardkapseln) mit Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) verglichen. Ursprünglich war auch vorgesehen, Clopidogrel mit ASS zu kombinieren, was aber auf Grund der negativen Ergebnisse der MATCH-Studie (4) unterlassen wurde.

2.2. PROfESS – Telmisartan versus Placebo

Ziel der Autoren war es, einen von der Blutdrucksenkung unabhängigen Effekt des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Telmisartan auf die Rate zerebrokardiovaskulärer Ereignisse zu testen (6). Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Es wird deutlich, dass Telmisartan im Rahmen der Sekundärprävention des Schlaganfalls keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Es werden weder erneute Schlaganfälle noch große kardiovaskuläre Ereignisse oder Diabetesfälle vermindert.

2.3. PROfESS – Aspirin plus Dipyridamol versus Clopidogrel

Ursprünglich war geplant, die Überlegenheit der Kombination Aspirin plus Dipyridamol über Clopidogrel zu testen

Tabelle 2: PROfESS: Aspirin plus Dipyridamol versus Clopidogrel (modifiziert nach 7)

20.332 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Komorbidität: Frühere Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken 24,5 %, atherosklerotische Erkrankungen 19 %, Bluthochdruck 74 %, Hyperlipidämie 47 %, Diabetes mellitus 28 %) wurden randomisiert: Aspirin 25 mg plus Dipyridamol 200 mg (zweimal täglich) versus Clopidogrel (75 mg täglich). Primärer Endpunkt: Erneuter Schlaganfall. Beobachtungsdauer: 2,5 Jahre.

Ereignis	Clopidogrel (n = 10.151) %	Aspirin + Dipyridamol (n = 10.181) %	Hazard Ratio für Aspirin-Dipyridamol (95 % CI)
Erneuter Schlaganfall	8,8	9,0	1,01 (0,92 – 1,11)
Vaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulärer Tod)	13,1	13,1	0,99 (0,92 – 1,07)
Tod, gesamt	7,4	7,3	0,97 (0,87 – 1,07)
Sicherheitsparameter			
Schwere Hämorrhagie	3,6	4,1	1,15 (1,00 – 1,32) !
Intrakranielle Hämorrhagie	1,0	1,4	1,42 (1,11 – 1,83) !
	(n = 10.040)	(n = 10.055)	
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	10,6	16,4	
Kopfschmerzen	0,9	5,9	
Erbrechen	0,4	1,6	

(7). Letztlich wurde nur auf die Nicht-Unterlegenheit (noninferiority) der Kombination geprüft. In Tabelle 2 wird gezeigt, dass die Kombination hinsichtlich erneuter Schlaganfälle, aller vaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität nicht besser wirkt als Clopidogrel. Hinsichtlich der Sicherheitsparameter ist die Kombination statistisch signifikant unterlegen. Auch Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen traten unter der Kombination Aspirin plus Dipyridamol häufiger auf als unter Clopidogrel.

3. Welche Schlüsse sind zu ziehen?

Leider wurde in PROfESS versäumt, ASS plus Dipyridamol versus ASS allein (in adäquater Dosis, plazebokontrolliert) zu testen. So muss man verschiedene Studien für eine vergleichende Betrachtung heranziehen, um valide Aussagen zur Sekundärprävention des Schlaganfalls zu erhalten:

- ASS und Clopidogrel sind gleichwertig (CAPRIE).
- Die Kombination von ASS und Dipyridamol ist routinemäßig nicht angezeigt (ESPS-2, ESPRIT). Sie ist nicht effektiver als Clopidogrel allein. Dafür treten unter der Kombination häufiger Blutungen und Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen auf.
- Die gravierenden Nebenwirkungen unter Dipyridamol sind zu berücksichtigen (Non-Compliance!).

- Die Kombination ASS plus Clopidogrel ist einer Monotherapie mit Clopidogrel (MATCH) oder ASS (CHARISMA) nicht überlegen. Im Gegenteil: Blutungen aller Grade treten unter der Kombination häufiger auf.
- Telmisartan scheint über seine Blutdrucksenkung hinaus keine substanzspezifisch schützende Wirkung vor Schlaganfall zu besitzen (PROfESS).

Literatur

1. Sander D, Schwertfeger M, Köföncü E et al.: [Secondary prevention with clopidogrel or acetylsalicylic acid after acute cerebrovascular event. Health services research study of private primary care specialists]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1773–1778.
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
3. Meyer FP: Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls: Dipyridamol - ein Lichtblick. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 5–7.
4. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.

5. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.

6. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al.: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–1237.

7. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al.: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

FAZIT

Zur Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls ist der Thrombozyten-Aggregationshemmer ASS (morgens 100 mg) Mittel der Wahl. Alle anderen Arzneistoffe (Clopidogrel, Telmisartan) oder die Kombination ASS plus Dipyridamol (Aggrenox®) sind nicht wirksamer. Sie können darüber hinaus mit stärkeren Risiken und Nebenwirkungen behaftet sein.

Rifaximin, eine Therapieoption bei Reisediarrhoe

Die Substanz und ihre Zulassung

Bei dem Antibiotikum Rifaximin (Xifaxan[®], 200mg Filmtabletten, Colidimin[®] in Österreich, in anderen Ländern auch Normix[®]) handelt es sich um ein semi-synthetisches Derivat von Rifamycin SV mit bakterizider Wirkung gegen sensitive Bakterien. Zugelassen ist Xifaxan[®] in Deutschland für die Behandlung der durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien verursachten Reisediarrhoe bei Erwachsenen. Eine Reisediarrhoe im Sinne dieser Indikation ist eine in einem mediterranen, subtropischen oder tropischen Land erworbene Diarrhoe bei Reisenden.

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Rifaximin ist sehr breit (1). Es schließt die meisten gramnegativen und grampositiven, sowie anaerobe und aerobe Mikroorganismen, die Darminfektionen hervorrufen, sowie Bakterien der physiologischen Darmflora des Menschen ein. Das in klinischen Studien geprüfte Wirkungsspektrum von Rifaximin umfasst insbesondere enterotoxische *E.coli* (ETEC) und entero-aggregative *E.coli* (EAEC), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., Non-V *Vibrio cholerae*, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., sowie *Campylobacter* spp. Die minimale Hemmkonzentration der getesteten Bakterienisolate (MHK90 32 µg/ml) kann im Darmlumen aufgrund der hohen Konzentration von Rifaximin in den Faeces leicht erreicht werden.

Zur Pharmakokinetik

Oral verabreichtes Rifaximin ist nahezu vollständig im Darm verfügbar (1;2) und erreicht dort sehr hohe Konzentrationen. Mit den Faeces wieder ausgeschieden werden 96,9 % der verabreichten Menge an Rifaximin. Daher ist Rifaximin trotz möglicher In-vitro-Empfindlichkeit unwirksam gegen invasive pathogene Bakterien.

UAW

An gastrointestinalen Nebenwirkungen werden Flatulenz, Bauchschmerzen und Übelkeit beschrieben, die allerdings

auch häufig als Symptome der zu behandelnden Grundkrankheit auftreten können. Da die Substanz kaum resorbiert wird, sind systemische UAW kaum zu erwarten.

Allgemeine Hinweise zur Reisediarrhoe

Bei und nach Reisen in tropische und subtropische Länder gilt die Diarrhoe als die häufigste Erkrankung. Sie tritt bei etwa 40 % bis 50 % aller Tropenreisenden noch während des Aufenthalts auf. Eine Reisediarrhoe liegt per definitionem vor, wenn drei oder mehr ungeformte Stühle pro Tag bei gleichzeitigem Vorliegen eines oder mehrerer begleitender Symptome wie Fieber, Bauchschmerzen, Übelkeit oder/und Erbrechen bestehen. Meist ist die Reisediarrhoe innerhalb von drei bis vier Tagen selbstlimitierend. Ihre Ursachen sind allerdings uneinheitlich. In der Regel erfolgt die Aufnahme der Erreger über fäkal kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel. Die beste Prophylaxe ist und bleibt es, nur gekochte oder sonst sichere Lebensmittel zu sich zu nehmen („boil it, cook it, peel it or forget it“). Bakteriell bedingte Durchfälle werden durch toxigene und invasive Infektionen des Darmes wie auch durch Intoxikationen mit Stoffwechselprodukten der Keime ausgelöst. Die meisten Erkrankungen werden durch enterotoxische *E.coli* (ETEC) verursacht. Auch verschiedene Viren kommen als Erreger der Reisediarrhoe vor. Weltweit spielen Rotaviren die größte Rolle als Ursache virusbedingter Gastroenteritiden. In gemäßigten Klimazonen kommen Rotaviren ganzjährig vor. Von reisemedizinischer Bedeutung sind insbesondere auch Noroviren, die verschiedentlich bei umschriebenen Ausbrüchen, z. B. auf Kreuzfahrtschiffen oder Hotels als Auslöser isoliert werden konnten. Virale Diarrhöen sind selbstlimitierend und bedürfen außer supportiver Behandlung meist keiner weiteren Maßnahmen. Unter den Protozoen finden sich bei Reiserückkehrern vor allem Infektionen durch *Giardia lamblia*, die zwar als Auslöser einer akuten

Diarrhoe eine eher untergeordnete Bedeutung haben, jedoch oftmals zu länger dauernden chronisch-rezidivierenden Durchfällen führen können. Infektionen mit *Entamoeba histolytica* verlaufen nur in 5 % bis 10% der Fälle als invasive Erkrankung. Bei *Cyclospora*-Infektionen, die zunehmend in Mittelamerika und Asien von Bedeutung sind, werden als Infektionsquelle oftmals Salate identifiziert. Nicht selten kann bei Reiserückkehrern mit protrahierten Durchfällen und abdominalen Beschwerden als einziges Pathogen *Blastocystis hominis* im Stuhl nachgewiesen werden. In allen diesen Fällen ist Rifaximin nicht wirksam, da es weder bei Viren noch bei Parasiten aktiv ist.

Die Wirksamkeit von Rifaximin konnte in einer plazebokontrollierten Studie (3) nachgewiesen werden. Eine andere Studie zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Ciprofloxacin (4).

Die Prophylaxe der Reisediarrhoe mit Rifaximin wird wegen möglicher Nebenwirkungen und der Gefahr der Resistenzentwicklung nicht empfohlen.

Nicht zugelassen und durch Studien nicht belegt (obwohl möglicherweise wirksam) ist die Anwendung von Rifaximin bei gastrointestinalen Infektionen allgemeiner Art (z. B. Lebensmittelvergiftung durch mit Staphylokokken kontaminierte Nahrung), pseudomembranöser Kolitis durch *Clostridium difficile*, hepatischer Enzephalopathie, bakteriellem Überwucherungssyndrom, Divertikel-Erkrankungen, prä-operativer Darmdekontamination u.a. Eine kleine nicht kontrollierte Studie (5) konnte zeigen: Wenn eine *Clostridium-difficile*-Erkrankung, konventionell mit Vancomycin und Metronidazol behandelt, rezidiert, konnte Rifaximin in sieben von acht beschriebenen Fällen helfen. Wenn dies auch keine Arbeit ist, die EBM-Kriterien Stand hält, so wird jeder Arzt, der sich einer solch verzweifelten Lage gegenüber sieht, für den Hinweis dankbar sein.

Die normale Dosierung von Rifaximin (Xifaxan®) beträgt 1 Filmtablette (200 mg) alle acht Stunden. Diese kann bei Bedarf auf 2 Filmtabletten (400 mg) alle 12 Stunden erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt somit 800 mg. Xifaxan® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Erfahrungswerte vor. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erforderlich. Bei Reisediarrhoe soll die Behandlungsdauer drei Tage nicht überschreiten. Dauern die Symptome länger als drei Tage an, müssen weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

Xifaxan® darf nicht angewendet werden bei Patienten mit klinischen Zeichen einer invasiven Enteritis wie z. B. bei Fieber oder blutigem Stuhl. Trotz der minimalen Resorption (weniger als 1 %) kann Rifaximin ebenso wie alle Rifamycin-Derivate zu einer rötlichen Verfärbung des Urins führen.

Literatur

1. Gillis JC, Brogden RN: Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic po-

tential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995; 49: 467–484.

2. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E: Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 51–56.

3. Steffen R, Sack DA, Riopel L et al.: Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1073–1078.

4. Dupont HL, Jiang ZD, Ericsson CD et al.: Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a rando-

mized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1807–1815.

5. Johnson S, Schriever C, Galang M et al.: Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846–848.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Dieter Adam, München
dieter.adam@med.uni-muenchen.de*

FAZIT

Bei einer bakteriell ausgelösten Reisediarrhoe ist Rifaximin auf Grund der vorliegenden Studien bei guter Verträglichkeit wirksam. Da es kaum resorbiert wird, hat es gegenüber dem sonst in dieser Indikation gern verwendeten Ciprofloxacin den Vorteil, keine systemischen Spiegel

zu bewirken. Der Organismus des Patienten wird also nicht belastet. Andererseits ist Rifaximin bei invasiver bakterieller Infektion unwirksam. Für generelle Empfehlungen liegen noch zu wenige Erkenntnisse vor. Eine mittlere Tagesdosis (400 mg Rifaximin) kostet ca. 6,60 Euro.

Neue Arzneimittel

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

Efient® (Prasugrel)

Indikation

Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI] mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI).

Bewertung

Prasugrel ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit hemmt die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation über die irreversible Bindung an den P2Y12-Rezeptor und wirkt damit wie Clopidogrel. Einem gegenüber der Alternativbehandlung Clopidogrel höheren Nutzen (9,44 % vs. 11,49 % für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt

oder nicht-tödlicher Schlaganfall) steht eine erhöhte Blutungsneigung z. T. lebensbedrohlich (1,3 % vs. 0,8 %) und mit tödlichem Ausgang (0,3 % vs. 0,1 %) gegenüber. Insofern wird der Vorteil der besseren Wirksamkeit durch den Nachteil der erhöhten Blutungsneigung aufgehoben. Der beobachtete Nutzen in den beschriebenen Indikationen war bei Patienten \geq 75 Jahren wegen erhöhtem Blutungsrisiko mit z. T. tödlichem Aus-

gang (1 %) geringer als bei Patienten < 75 Jahren (0,2 %). Patienten mit anamnestischer TIA oder ischämischem Schlaganfall hatten keinen Nutzen.

Klinische Studien

Eine randomisierte, doppelblinde Studie mit ASS-Behandlung als Basis im Vergleich zu Clopidogrel ist als zentrale Studie anzusehen (siehe EPAR). 6820 Patienten wurden mit Prasugrel, 6799 Patienten mit Clopidogrel behandelt. Die Studie wurde in 30 Ländern durchgeführt (Europa ca. 50 % der Patienten, Nordamerika ca. 32 % der Patienten; 25 % Frauen, überwiegend Kaukasier). Der primäre Endpunkt war kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall, also ein kombinierter Endpunkt mit allen Nachteilen. Sowohl bei Patienten mit UA/NSTEMI (n = 10074) wie auch mit STEMI (n = 2434) erwies sich Prasugrel als überlegen gegenüber Clopidogrel (9,3 % vs. 11,23 % UA/NSTEMI; 9,84 % vs. 12,24 % STEMI), wobei der größte Unterschied bei den nicht-tödlichen Myokardinfarkten bestand.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Vergleich zu Clopidogrel erhöhtes, z. T. lebensbedrohliches, Blutungsrisiko; häufig Symptome der verringerten Thrombozytenfunktion wie Hämaturie, gastrointestinale Blutung, Hämatom, Epistaxis und Bluthusten.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Efient® (Prasugrel)	
Ältere Patienten	Patienten ab 75 Jahren: Behandlung wird nicht empfohlen.
	Nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung sollte nach einer Aufsättigungsdosis (60 mg) eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg/Tag gegeben werden.
Patienten mit einem Gewicht unter 60 kg	Erhaltungsdosis von 5 mg täglich nach einer einzelnen Aufsättigungsdosis (60 mg).
Kinder und Jugendliche	Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD).
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class A und B): Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Sollte nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Prasugrel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Anwendung wird nicht empfohlen.

Dosierung und Kosten

Efient® (Prasugrel)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Filmtabletten	10 mg + ASS	1031,89 + ASS

Stand Lauertaxe: 15.04.2009

¹ Erhaltungsdosis; einmalige Aufsättigungsdosis: 60 mg;

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

³ Kosten für das erste Behandlungsjahr inkl. einmaliger Aufsättigungsdosis.

des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Efient® vom 11.03.2009.

Stand: 16.04.2009

AkdÄ

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

Thymanax® und Valdoxan® (Agomelatin)

Indikation

Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

Bewertung

Agomelatin ist ein Agonist an Melatonin (MT1- und MT2-) sowie ein Antagonist

an 5-HT(Serotonin)2c- und 5-HT2B-Rezeptoren. Es ist ungeklärt, ob die Affinität zu Melatonin-Rezeptoren zum

möglichen antidepressiven Effekt beiträgt. Melatonin selbst hat keine antidepressive Wirkung. Verglichen mit anderen Antidepressiva ist das Ausmaß des antidepressiven Effekts als vermutlich geringer einzuschätzen. Wegen des Auftretens von Lebertoxizität ist eine entsprechende Patientenüberwachung erforderlich. Es gab Einwände gegen die Zulassung wegen der nicht konsistent nachgewiesenen Wirksamkeit.

Klinische Studien

Sieben randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Kurzzeitstudien (6 Wochen, in einer Studie 8 Wochen) liegen vor. Drei dieser Studien zeigten einen signifikant höheren Prozentsatz von Respondern unter 25 bis 50 mg/Tag Agomelatin als unter Placebo (gemessen an einem Abfall von wenigstens 50 % des Hamilton-D-Scores). In den anderen 4 Kurzzeitstudien hingegen war Agomelatin nicht wirksamer als Placebo. In einer dieser vier Studien war aber das als weitere Vergleichssubstanz gegebene Fluoxetin wirksamer als Placebo. In zwei anderen dieser vier negativen Studien waren allerdings auch Fluoxetin bzw. Paroxetin nicht wirksamer als Placebo. Die vierte negative Studie war speziell bei älteren depressiven Patienten durchgeführt worden und hatte kein etabliertes Antidepressivum als zusätzliche Vergleichssubstanz zu Placebo.

Zwei Studien (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind; n = 187 und n = 165 unter Agomelatin) wurden zur Rückfallprophylaxe über 34 Wochen durchgeführt. In Studie 1 ergab sich mit 25,9 % vs. 23,5 % der Patienten mit Rückfall kein Unterschied. In Studie 2 hatten weniger Patienten unter Agomelatin als unter Placebo einen Rückfall (20,6 % vs. 41,4 %). Aufgrund der uneindeutigen Studienlage zur Wirksamkeit war ein Zulassungsantrag im Jahr 2006 von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zunächst abgelehnt worden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig: erhöhte AST- und/oder ALT-Werte (Kontrolle erforderlich; wenn > 3-fach über Normbereich: Absetzen),

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Thymanax® und Valdoxan® (Agomelatin)	
Ältere Patienten	Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten ab 65 Jahren.
Kinder und Jugendliche	Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Vorsicht bei der Verabreichung.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Kontraindiziert.
Patienten, die Inhibitoren des Cytochrom P450-Isoenzym 1A2 erhalten (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin)	Kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren	Bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Agomelatin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Wenn eine Behandlung als notwendig angesehen wird, sollte abgestellt werden.

Dosierung und Kosten

Thymanax® und Valdoxan® (Agomelatin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	25 mg	Valdoxan®: 714,88 Thymanax®: noch nicht verfügbar

Stand Lauertaxe: 15.04.2009

- Empfohlene Tagesdosis; kann auf 50 mg/Tag erhöht werden;
- Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (hier nur ein Präparat) einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Tabelle 1: Übersicht über die vom 18.03.2009 bis 16.04.2009 von der AkdÄ veröffentlichten Informationen zu neuen Arzneimittel

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	von AkdÄ veröffentlicht am
Efient®	Prasugrel	16.04.2009
Enbrel®	Etanercept	16.04.2009
Fablyn®	Lasofloxifen	16.04.2009
Firmagon®	Degarelix	16.04.2009
Nplate®	Romiplostim	16.04.2009
Pramipexol Teva®	Pramipexoldihydrochlorid	16.04.2009
Thymanax®, Valdoxan®	Agomelatin	16.04.2009

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.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>

Angst, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne. Selten: Hepatitis.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäi-

schen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Thymanax® und Valdoxan® vom 17.03.2009.

Stand: 16.04.2009

AkdÄ

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 vor Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/42/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.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vorsicht vor Paravasaten mit HyperHAES®

Hydroxyethylstärke ist ein bei Volumenmangel wirksamer „Plasmaexpander“. In der Form „HyperHAES®“ steht eine besonders konzentrierte Lösung mit einer Osmolarität von 2.464 mosmol/l zur Verfügung, die nur einmal verabreicht werden soll (1). Trotz der mehr als 8 mal höheren Osmolarität gegenüber dem Serum kann man – laut Fachinformation (1) – die Lösung peripher-venös verabreichen. Wenn möglich sei allerdings

eine zentralvenöse Verabreichung zu bevorzugen, die aber nicht zwingend notwendig sei (1). Auf die Möglichkeit der Gewebsschädigung bei Paravasaten wird in der Fachinformation nicht ausdrücklich hingewiesen, vielleicht, weil sie eigentlich selbstverständlich ist.

Wir erhielten einen Bericht über einen 81-jährigen männlichen Patienten, der unter der Indikation „Hypovolämie“

HyperHAES® erhielt. Es kam zu einem Paravasat mit schlimmen Folgen (s. Bild).

Es sei deshalb ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese hochkonzentrierte Lösung nur sicher intravenös, am besten in eine große Vene, noch besser über einen zentralvenösen Zugang gegeben werden sollte.

Literatur

1. Fresenius Kabi Deutschland GmbH: Fachinformation "HyperHAES®". Stand: Juli 2008.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö



Die antipsychotische Therapie und das Risiko eines plötzlichen Herztodes

Schon lange ist bekannt, dass es unter antipsychotischer Therapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit und zu Torsade de pointes kommen kann. Eine jetzt im NEJM erschienene Studie (1) zielte darauf ab, die Häufigkeit dieses Phänomens und seiner Abhängigkeit von der Dosierung und von der Auswahl des Medikaments zu beschreiben. Der Studie liegt ein sehr großes Datenmaterial zugrunde: Es wurden 44.218 Patienten eingeschlossen, die ein „typisches“ Antipsychotikum einnahmen und 46.089 Patienten, die ein „atypisches“ Antipsychotikum bekamen. Dem wurden 186.600 gematchte Kontrollen entgegengesetzt. Ein Überblick über die wichtigsten Ergebnisse gibt Tabelle 1.

Die wichtigsten „typischen“ Antipsychotika, die gegeben wurden, waren Thioridazin (Melleril®) und Haloperidol (Hal-dol®, Generika). Die häufigsten „nicht-typischen“ Antipsychotika waren Clozapin (Leponex®, Generika), Quetiapin (Seroquel®) Olanzapin (Zyprexa®, Generika) und Risperidon (z. B. Risperdal®, Generika). Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 30 und 74 Jahren alt. Patienten mit einem hohen Risiko, an einer kardialen Erkrankung zu sterben, wurden nicht berücksichtigt. Patienten,

die weniger als 100 mg Chlorpromazin-Äquivalente bekamen, wurden als niedrig, solche mit 100 bis 300 mg als mittel und mit mehr als 300 mg als hoch dosiert eingestuft.

Bei der Subgruppenanalyse der Patienten, die an plötzlichem Herztod verstorben waren, ergab sich (natürlich) eine sehr viel geringere Zahl für Patienten zwischen 30 und 34 Jahren, als für Patienten im Alter zwischen 70 und 74 Jahren. Männer waren mehr als doppelt so oft betroffen wie Frauen. Die Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes errechnete sich bei der Kontrollgruppe (ohne Antipsychotika) auf 1,3 Fälle/1.000 Patientenjahre. Dieses Risiko ist hier als 1 definiert.

Aus dieser Arbeit sind (stark verkürzt) folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Zweifelsfrei wird die Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes durch die Gabe von Antipsychotika verdoppelt.
2. Es handelt sich allerdings um die Verdopplung eines ohnehin geringen Risikos. In der hier untersuchten sehr großen Vergleichsgruppe trat ein akuter Herztod in einer

Frequenz von 1,3/1.000 Patientenjahre auf.

3. Ein Unterschied zwischen „typischen“ und „atypischen“ Antipsychotika ist offenbar nicht festzustellen.
4. Es besteht eindeutig eine Dosisabhängigkeit.

In einem Kommentar zu dieser Arbeit untersuchen Schneeweiss und Avorn (2) die Frage, ob aufgrund dieser Daten die antipsychotische Medikation restriktiver gehandhabt werden sollte. Sie fordern dies insbesondere für den Off-label-use, also insbesondere den Einsatz bei Kindern und bei älteren Patienten mit Demenz. Da, wo eine wirkliche Indikation besteht, also bei Schizophrenie und akuter manischer Erkrankung, müsse aber die bisherige Medikation fortgesetzt werden. Das geringe Risiko einer seltenen, allerdings tödlichen UAW sei solange akzeptabel, bis neue Medikamente mit einem besseren Risikoprofil entwickelt seien.

Weiterhin setzen die Kommentatoren die Steigerung des kardialen Risikos in eine Beziehung zur Gefahr der Agranulozytose. Diese wurde z. B. für Clozapin mit 6,8 Ereignissen/1.000 Patientenjahre berechnet. Dies ist also ungefähr doppelt so hoch wie die Rate an plötzlichen Herztodesfällen bei hoher Dosierung. Weiter wird bei Clozapin mit einer Inzidenz an Todesfällen infolge der Agranulozytose von 0,2/1.000 Patientenjahre gerechnet. Dieses Risiko ist also eindeutig niedriger als das des Herztodes und führte in der Vergangenheit dazu, die Verordnung dieses Medikaments mit besonders strengen Auflagen zu versehen. Die Kommentatoren meinen, dass kurz vor und nach der Verordnung eines Antipsychotikums ein EKG gemacht werden sollte, wobei dann besonders auf die eventuelle Verlängerung des QT-Intervalls zu achten sei. Kommt es zu einer solchen QT-Verlängerung, so müsste die Dosis reduziert oder das Mittel abgesetzt

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse

	Inzidenzrate*	95 % Konfidenzintervall
Typische (alte) Antipsychotika (alle Pat.)	1,99	1,68 – 2,34
Atypische (neu≤e) Antipsychotika (alle Pat.)	2,26	1,88 – 2,72
Typische (alte) Antipsychotika, nur Pat. mit niedriger Dosis	1,31	0,97 – 1,77
Typische (alte) Antipsychotika, nur Pat. mit hoher Dosis	2,42	1,91 – 3,06
Atypische (neue) Antipsychotika, nur Pat. mit niedriger Dosis	1,59	1,03 – 2,46
Atypische (neue) Antipsychotika, nur Pat. mit hoher Dosis	2,86	2,25 – 3,65

* Die Inzidenzrate bei Vergleichspersonen ohne Antipsychotika ist definitionsgemäß 1, jede hier angegebene Ziffer zeigt an, um wie viel mal höher das Risiko liegt.

FAZIT

Die Inzidenz des an sich seltenen plötzlichen akuten Herztodes wird durch Antipsychotika rund gerechnet verdoppelt. Dieses Phänomen ist dosisabhängig. Hierbei besteht – nach dieser Studie – kein Unterschied zwischen „typischen“ (alten) und „atypischen“ (neuen) Antipsychotika. Bei Patientengruppen, bei denen die Wirksamkeit von Antipsychotika unzureichend belegt ist (Kinder, Demenzkranke) sollte diese Substanzgrup-

pe nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Unbeantwortet bleibt die Frage, wie man agitierte demente ältere Patienten behandeln soll. Die begründete Forderung nach intensiverer personeller Betreuung kann zwar gestellt werden, wird aber in Zeiten zunehmender Personalkürzungen kurzfristig kaum erfüllt werden.

und durch ein anderes ersetzt werden. Insgesamt fordern die Autoren für Patientengruppen, bei denen die Wirksamkeit antipsychotischer Medikation be-

grenzt ist und/oder das Risiko besonders hoch liegt (Männer, Raucher, Ältere) die Indikation für eine neuroleptische Therapie sehr restriktiv zu stellen.

Literatur

1. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al.: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225–235.
2. Schneeweiss S, Avorn J: Antipsychotic agents and sudden cardiac death-how should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009; 360: 294–296.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Aus der Praxis – Für die Praxis

Gartenarbeit kann gefährlich sein

Im *Lancet* (1) wird über einen 47-jährigen Mann berichtet, der sich vorstellte, nachdem bereits eine Woche lang produktiver Husten, pleuritische Schmerzen, Atemnot, Fieber und Muskelbeschwerden bestanden. Der Patient, Schweißer von Beruf und Raucher (zehn Zigaretten pro Tag), hatte 38 °C Fieber und eine Leukozytose von 10.600. Die Röntgenaufnahme des Brustkorbs zeigte viele irregulär verteilte Knoten über die ganze Lunge. Er wurde unter der Annahme einer ambulant erworbenen Pneumonie antibiotisch behandelt, ohne Erfolg. Das CRP stieg sogar noch von 417 mg/l auf 442 mg/l. Auch eine Umstellung der antibiotischen Therapie bewirkte keine Besserung, und schließlich

erhielt man den Befund, dass *Aspergillus fumigatus* in seinem Sputum vorhanden war. Obwohl nunmehr intravenös liposomales Amphotericin B gegeben wurde, konnte der Patient nicht mehr gerettet werden, da die Erkrankung zu weit fortgeschritten war.

Ein Freund des Patienten wurde näher befragt, und dieser berichtete, der Patient habe 24 Stunden vor den ersten Krankheitszeichen verrotteten Pflanzenmulch im Garten verteilt. Während dieser Arbeit hätten ihn Wolken von Staub eingenebelt. Offenbar hatte er während dieser Tätigkeit große Mengen an *Aspergillus fumigatus* eingeatmet. Die Kasuistik ist Anlass dazu, an eine As-

pergillose auch bei nicht immungeschwächten Menschen zu denken, die intensiv mit Stäuben von Mulch in Berührung gekommen sind.

Literatur

1. Russell K, Broadbridge C, Murray S et al.: Gardening can seriously damage your health. *Lancet* 2008; 371: 2056.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Impfung gegen Reisedurchfall?

Reisedurchfall wird am häufigsten durch Enterotoxin-bildende Escherichia-coli-Stämme (ETEC) hervorgerufen. Aufgrund der Verwandtschaft des Cholera-toxins mit dem hitzelablen Toxin von ETEC schützt der Schluckimpfstoff mit abgetöteten Choleraerregern und einem Anteil des Cholera-toxins (Dukoral®) zu etwa 70 % auch gegen ETEC-bedingte Erkrankungen (1). Jetzt wurde über eine kleine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase II-Studie mit einem perkutan applizierten hitzelablen Toxin (LT) von ETEC berichtet (2). Erwachsene im Alter zwischen 18 und 64 Jahren erhielten vor ihrer geplanten Reise nach Mexiko oder Guatemala innerhalb 2–3 Wochen zweimal 37,5 µg LT

oder Plazebo perkutan mittels Pflaster. UAW wurden nur lokal (Juckreiz, Rötung) registriert. Eine Immunantwort konnte am Antikörperanstieg (Anti-LT) nachgewiesen werden. Der Schutzeffekt hinsichtlich Häufigkeit (Inzidenz) und Schwere (Stuhlfrequenz und Dauer) der Durchfallepisoden ist aus folgender Tabelle zu entnehmen:

Literatur

1. Weinke T: Cholera-Impfung: Ist sie sinnvoll und für wen? Symposium Medical 2009; Heft 6: 4–5.
2. Frech SA, Dupont HL, Bourgeois AL et al.: Use of a patch containing heat-labile

toxin from Escherichia coli against travellers' diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial. Lancet 2008; 371: 2019–2025.

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

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Reisekostenerstattung und Vortragshonorare von Firmen (GSK, SanofiPasteurMSD, Wyeth), die mit dem in diesem Manuskript besprochenen Impfstoff Dukoral® nichts zu tun haben.

Tabelle 1: Schutzeffekt durch Impfung

	LT-Patch (n = 59)	Plazebo (n = 111)	p
Reisende mit jeglichem Durchfall	9 (15 %)	23 (22 %)	0,32
mittelgradiger bis schwerer Verlauf	3 (5 %)	23 (21 %)	0,007
schwerer Verlauf	1 (2 %)	12 (11 %)	0,033
Reisende mit ETEC-Durchfall	3 (5 %)	11 (10 %)	0,28
mittelgradiger bis schwerer Verlauf	2 (3 %)	11 (10 %)	0,13
schwerer Verlauf	1 (2 %)	5 (5 %)	0,34

FAZIT

In dieser Pilotstudie konnte ein gewisser Schutz durch eine perkutane Applikation des Impfstoffs gegen ETEC (Enterotoxin-bildende E. coli) nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen werden wohl vorliegen müssen, ehe man dieses Vorgehen zur Routine erhebt.

In eigener Sache

Richtigstellung zum Beitrag „Phosphathaltige Abführlösungen und Nierenfunktion“

Die in AVP, Band 36, Ausgabe 2, März 2009, Seite 45 in o. g. Manuskript ausgesprochene Warnung bezieht sich nur auf orale phosphathaltige Abführlösungen (z. B. Fleet® Phospho-soda,

Prepacol®). Ob rektale phosphathaltige Klistiere ebensolche Wirkungen entfalten können, ist bisher nicht beschrieben und damit auch nicht bekannt.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de