Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

heute will ich zu Beginn auf eine der häufigsten Hauterkrankungen bei älteren Menschen eingehen:

▶ ***Aktinische Keratosen, AK*** – durch chronische UV-Strahlung induzierte Schädigungen der verhornten Oberhaut.

Nach Angaben der *2022 aktualisierten AWMF-S3-Leitlinie* (https://t1p.de/4tbc9) beträgt

- in Deutschland (Daten der gesetzlichen Krankenkassen 2014) die Prävalenz in der Altersgruppe der 60-70-Jährigen 11,5%.
- Für die Niederlande wird hingegen eine Prävalenz bei über 45-Jährigen von 49% für Männer und 28% für Frauen angegeben.
- In allen Ländern steigt die Prävalenz.

AK sind ***fakultative Vorstufen für das Plattenepithel- bzw. Spindelzellkarzinom***. Ob die (vom RKI stammenden) Angaben in der Leitlinie über die Häufigkeit dieser Tumoren in Deutschland der Realität entsprechen, erscheint in meinen Augen alles andere als gesichert.

- So sollen in den fünf Jahren von 2014 – 2018 insgesamt 32.537 Männer und 21.228 Frauen betroffen gewesen sein.
- Die Mortalität *aller nicht-melanozytären Hauttumoren* (NMSC) ist relativ gering: Laut offizieller Todesursachenstatistik starben im Jahr 2015 464 Männer und 350 Frauen an einem NMSC - ***welchen Anteil Plattenepithelkarzinome daran haben, ist jedoch unbekannt, weil sie in der ICD-10 gar nicht gelistet sind***.
- Am stärksten gefährdet sind immunsupprimierte Patientinnen und Patienten. Das Risiko von Organtransplantierten für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms soll im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mindestens 65 mal höher liegen (und 10x höher für Basaliome).

▶ Zur Diagnose einer AK reicht der durch klinische Erfahrung geschulte Blick (gelegentlich ergänzt durch Dermoskopie oder optische Kohärenztomographie).

▶ Die Prävention der AK zielt auf den konsequenten Schutz vor UV-Licht durch Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung, Tragen von bedeckender Kleidung bzw. Auftragen von Cremes mit hohem Lichtschutzfaktor (30+). Offenbar kommt es dabei auf die über viele Jahre akkumulierte Menge an Sonnenlicht an (sog. Hautgedächtnis).

- Welchen *exakten* Effekt präventive Maßnahmen auf den wichtigsten klinischen Endpunkt, das Auftreten von und die Sterblichkeit an Plattenepithelkarzinomen haben, ist leider schlecht untersucht.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

▶ Die verfügbaren Behandlungsoptionen (Einsatz je nach Größe, Lage und Zahl der Läsionen) zeigt die folgende Tabelle aus der S3-Leitlinie

Primär läsionsgerichtete Verfahren	Primär feldgerichtete Verfahren
Kyrochirurgie	Chemoexfoliation
Kaliumhydroxid 5% Lösung	Dermabrasio
Chirurgische Verfahren	Photodynamische Therapie
Photodynamische Therapie (Pflaster-PDT, "Patch"-PDT)	Topisch arzneimittelgestützte Verfahren* Diclofenac-Natrium 3% Gel 5-Fluorouracil 5% Creme 5-Fluorouracil 4% Creme 5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% Lösung Imiquimod 5% Creme Imiquimod 3,75% Creme Tirbanibulin 1% Salbe
Topisch-medikamentöse Verfahren (5-Fluorouracil mit Salicylsäure 10% Lösung)	Laserverfahren (ablativ)
Laserverfahren (ablativ, nicht-ablativ)	
*in alphabetischer Listung	

- In Bezug auf die *topischen* Behandlungsmöglichkeiten erschien im *N Engl J Med* (2019) ein RCT, bei dem sich ***5% Fluorouracil-Creme*** als wirksamste Option herausstellte. Nach 12 Monaten war der Behandlungserfolg aber bereits um rund 10% abgesunken (weniger als bei den anderen Substanzen).

Table 2. Cumulative Probability of Treatment Success at 3 and 12 Months after the End of Treatment and Hazard Ratios for Treatment Failure.*

Variable	Treatment Success		Cumulative Probability of Remaining Free from Treatment Failure (95% CI)†		Hazard Ratio (95% CI)	P Value‡
	3 Mo after End of Treatment	12 Mo after End of Treatment	During 3 Mo after End of Treatment	During 12 Mo after End of Treatment		
	number/total number (percent)		*percent*			
Modified intention-to-treat population						
Fluorouracil	135/149 (90.6)	108/131 (82.4)	90.6 (84.7–94.3)	74.7 (66.8–81.0)	1.00	
Imiquimod	113/149 (75.8)	76/107 (71.0)	75.8 (68.1–81.9)	53.9 (45.4–61.6)	2.03 (1.36–3.04)	0.001
MAL-PDT	117/154 (76.0)	57/115 (49.6)	76.0 (68.4–82.0)	37.7 (30.0–45.3)	2.73 (1.87–3.99)	<0.001
Ingenol mebutate	101/150 (67.3)	42/98 (42.9)	67.3 (59.2–74.2)	28.9 (21.8–36.3)	3.33 (2.29–4.85)	<0.001
Per-protocol population						
Fluorouracil	137/147 (93.2)	109/133 (82.0)	93.2 (87.7–96.3)	76.4 (68.6–82.5)	1.00	
Imiquimod	109/135 (80.7)	73/104 (70.2)	80.7 (73.0–86.5)	56.7 (47.7–64.7)	2.03 (1.33–3.10)	0.001
MAL-PDT	114/137 (83.2)	57/112 (50.9)	83.2 (75.8–88.5)	42.4 (33.9–50.5)	2.63 (1.76–3.94)	<0.001
Ingenol mebutate	102/136 (75.0)	42/99 (42.4)	75.0 (66.8–81.4)	31.8 (24.1–39.8)	3.33 (2.25–4.94)	<0.001

* Because the fluorouracil group had the highest rate of treatment success, it was used as the reference group, according to the statistical analysis plan. CI denotes confidence interval.
† Cumulative probabilities were based on Kaplan–Meier analysis.
‡ P values were based on Cox regression analysis.

Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis, https://t1p.de/ufc1i

▶ Die aktuelle Nummer der Schweizer *Pharmakritik* (https://www.info-med.ch/pk_index.php) beschäftigt sich mit der zugelassenen, aber hierzulande wenig bekannten 1% *Tirbanibulin-Salbe* als topischer Behandlungsoption (Kli-

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- Die Salbe muss, im Gegensatz zu allen anderen Substanzen (s. folgende Tabelle) *nur 5 Tage aufgetragen* werden, was zunächst attraktiv klingt.

Kurz (<1 Woche)	Mittel (1-6 Wochen)	Lang (≥6 Wochen)
Kryochirurgie	5-Fluorouracil 5% Creme	Diclofenac-Natrium 3% Gel
Chirurgische Verfahren	5-Fluorouracil 4% Creme	5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% Lösung
Chemoexfoliation	Imiquimod 5% Creme	Kaliumhydroxid 5% Lösung
Dermabrasio	Imiquimod 3,75% Creme	
Laserverfahren	Kaliumhydroxid 5% Lösung	
Photodynamische Therapie		
Tirbanibulin 1% Salbe		

Der Verfasser des Artikels, Urspeter Masche, weist allerdings auf ein ***entscheidendes Manko von Tirbanibulin*** hin: *„Ob sich Tirbanibulin auch in Bezug auf die Wirksamkeit hervorzuheben vermag, wissen wir leider nicht, da direkte Vergleiche fehlen*".

- Bislang noch nie wissenschaftlich untersucht, aber in Einzelfällen berichtet, könnte die *tägliche, dünn aufgetragene Applikation einer sog.* ***Schälsalbe*** *die Dauer des erzielten Behandlungserfolges verlängern* (das Rezept stammt von einer klinisch versierten Dermatologin, ist einfach und kostengünstig):

  Urea pura 10,0g
  Eucerin cum Aqua 45,0g
  Vaselinum album 45,0g

Als Quintessenz aus den vielfältigen, aber im Grunde unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten der aktinischen Keratosen steht der wohl wichtigste Satz in der Arbeit von Urspeter Masche: *„Auch Tirbanibulin ändert nichts am* ***allgemeinen Eindruck, dass die Rezidivrate von aktinischen Keratosen hoch ist und der Therapieerfolg oft nicht währt***".

Den ganzen Text aus der pharma-kritik können Sie – mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers, dem Schweizer hausärztlichen Internisten Etzel Gysling - dem **Anhang** entnehmen.

▶ Rund 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern entwickeln im Laufe ihres Lebens ein ***Prostatakarzinom (PC)*** - nur ca. 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran. Das PC ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland (jährlich erkranken etwa 60.000 Männer).

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- Ein ***lokal begrenztes PC*** ist definiert als klinisch inapparenter Tumor ohne Metastasierung. Pathologisch-anatomisch ist er auf die Prostata beschränkt, die Prostatakapsel ist intakt (TNM-Klassifikation T1/T2).
- Laut ***S3-Leitlinie Prostatakarzinom*** https://t1p.de/qrrh9 (2021) werden die meisten lokalisierten PCs durch das ***PSA-Screening*** entdeckt:
  - ▷ Es bewahrt 12 von 10.000 Männern vor dem Tod durch PC;
  - ▷ 49 sterben trotz Screening;
  - ▷ allerdings erhalten 340 eine Prostatakrebsdiagnose, von der sie ohne Screening vermutlich nicht erfahren hätten - das erhöht das Risiko einer Überbehandlung.

  The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – prostate cancer mortality at 13 years of follow-up. Lancet 2014, frei unter https://t1p.de/mz23k.

- Im *New England Journal of Medicine* erschien soeben die ***ProtecT Study: Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer*** (https://t1p.de/c8goj; leider ist die Arbeit nicht frei verfügbar):
  - ▷ Zwischen 1999 und 2009 wurden an neun Zentren im UK 82.429 Männer (50-69 Jahre alt) einem PSA-Test unterzogen.
  - ▷ 2.664 Männer hatten ein lokalisiertes PC (mittleres PSA 4.6 mg/ml) und eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren. Von diesen Patienten wurden *1.643 in drei Gruppen randomisiert:*
    - ▶ Aktive Überwachung* (n=545),
    - ▶ Prostatektomie (n=553),
    - ▶ Perkutane Bestrahlung (n=545).

    * Ein PSA-Anstieg um 50% innerhalb der ersten 12 Monate veranlasste eine Überprüfung mit den Optionen Fortsetzung der aktiven Überwachung oder OP/Bestrahlung.
  - ▷ Nach im Mittel 15 Jahren analysierten die AutorInnen die Effektivität der Behandlung. ▶ Primärer Endpunkt: Tod durch PC. ▶ Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Metastasierung/Krankheitsprogress, Beginn einer Hormonablation.

Table 1. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome and Trial Group	No. of Events	No. of Person-Yr	Rate per 1000 Person-Yr (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)*
Primary outcome				
Death from prostate cancer†				
Active monitoring	17	7633	2.2 (1.4–3.6)	Reference
Prostatectomy	12	7766	1.5 (0.9–2.7)	0.66 (0.31–1.39)
Radiotherapy	16	7628	2.1 (1.3–3.4)	0.88 (0.44–1.74)
Secondary outcomes				
Death from any cause				
Active monitoring	124	7633	16.2 (13.6–19.3)	Reference
Prostatectomy	117	7766	15.0 (12.5–18.0)	0.89 (0.69–1.15)
Radiotherapy	115	7628	15.0 (12.5–18.0)	0.88 (0.68–1.13)
Metastatic disease				
Active monitoring	51	7324	7.1 (5.4–9.3)	Reference
Prostatectomy	26	7594	3.5 (2.4–5.1)	0.47 (0.29–0.76)
Radiotherapy	27	7467	3.7 (2.5–5.4)	0.48 (0.30–0.77)
Androgen-deprivation therapy				
Active monitoring	69	7197	9.4 (7.4–11.9)	Reference
Prostatectomy	40	7452	5.3 (3.9–7.2)	0.54 (0.37–0.80)
Radiotherapy	42	7328	5.6 (4.2–7.6)	0.54 (0.36–0.79)
Clinical progression‡				
Active monitoring	141	6596	21.4 (18.1–25.2)	Reference
Prostatectomy	58	7258	8.0 (6.2–10.3)	0.36 (0.27–0.49)
Radiotherapy	60	7173	8.4 (6.5–10.8)	0.35 (0.26–0.48)

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- Die Ergebnisse zeigen, dass nach 15 Jahren 97% der Teilnehmer an der Krankheit nicht verstorben sind (man beachte dabei, dass in der aktiven Überwachungsgruppe sich im Laufe der Jahre 61% einer Prostatektomie oder einer perkutanen Bestrahlung unterzogen).

- Prostatektomie bzw. Bestrahlung verminderten zwar (z.T. deutlich) das Auftreten einer Krankheitsprogression – allerdings auf Kosten von Problemen im Bereich von Harn-/Stuhlinkontinenz und der Sexualfunktion. ***Die Resultate dieser von Patienten berichteten Symptome haben die Autoren vor wenigen Tagen publiziert … und erfreulicherweise ist diese Veröffentlichung frei zugänglich*** (*Patient-Reported Outcomes 12 Years after Localized Prostate Cancer Treatment* https://t1p.de/h5npv).

▶ Vermutlich kennen alle Hausärzte und Hausärztinnen ***Patienten mit Nierensteinen. Seit Jahrzehnten ist es gängige Praxis, Rezidive durch die Gabe von Hydrochlorothiazid*** *(HCT; senkt die renale Kalziumausscheidung)* ***zu verhindern***. Die meisten Studien, auf denen diese Vorgehensweise beruht, sind allerdings nicht nur vor rund 40 Jahren durchgeführt worden – sie waren offenbar auch methodisch zweifelhaft.

- Autoren aus 12 Schweizer Universitätskliniken haben jetzt im *New England Journal of Medicine* einen RCT veröffentlicht, deren *Ergebnisse die präventive Wirksamkeit von HCT in Frage stellen*.

- 416 PatientInnen > 18 Jahre, die u.a. in der letzten Dekade mindestens zwei symptomatische Nierensteinepisoden durchlitten hatten, wurden im Verhältnis 1:1:1:1 vier Gruppen zugeordnet:
  - 1x12.5 mg HCT;
  - 1x25 mg HCT;
  - 1x50 mg HCT;
  - Placebo

Die Therapiedauer betrug i.d.R. drei Jahre. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus symptomatischen und radiologischen Rezidiven.

Dieser primäre Endpunkt ereignete sich

- bei 60 von 102 Patienten (59%) in der Placebogruppe;
- bei 62 von 105 Patienten (59%) in der 12.5-mg HCT-Gruppe;
- bei 61 von 108 Patienten (56%) in der 25-mg HCT-Gruppe;
- und bei 49 von 101 Patienten (49%) in der 50-mg HCT-Gruppe.

Bei keiner HCT-Dosis ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Plazebo oder untereinander (p=0.66).

Auch bei isolierter Betrachtung der klinischen Symptomatik änderte sich das Bild nicht. Lediglich bei nur *radiologisch sichtbaren* Steinen (sekundärer Endpunkt), waren die höheren HCT-Dosierungen im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikant wirksamer].

Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. N Engl J Med 2023; 388: 781-791 (Artikel ist nicht frei verfügbar)

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

▶ Vermutlich alle Hausärztinnen und Hausärzte sind immer wieder mit der ***Forderung operativ tätiger KollegInnen konfrontiert, Patienten, die durch Frakturen bzw. nach arthroskopischen Eingriffen temporär immobilisiert sind, (meist) niedermolekulares Heparin zu verordnen.***

- Auf die Frage eines Lesers hat sich jetzt das *arznei-telegramm* (https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3) in einer ausführlichen Analyse dieses Themas angenommen.
- In den *Schlussfolgerungen des Artikels* heißt es u.a., dass „aktuelle Leitlinien und Konsensus-Statements keine *generelle* Thromboembolieprophylaxe empfehlen und es auf eine individuelle Risikoeinschätzung ankommt. Neben patientenseitigen Risiken können vor allem Belastungseinschränkungen (um 50% oder mehr) im Rahmen der Unterschenkelimmobilisierung eine Prophylaxe über bis zu sechs Wochen begründen. Meist wird niedermolekulares Heparin empfohlen, in einem Statement auch ASS, obwohl die Datenlage hierfür sehr begrenzt ist".
- Der gesamte Text ist, mit freundlicher Genehmigung des geschäftsführenden Herausgebers des at, Wolfgang Becker-Brüser, als **Anlage** beigefügt.

▶ Aus Dänemark (dem Traumland aller Epidemiologen) kommt eine Studie zum ***Zusammenhang von Antibiotika und der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IDB)***.

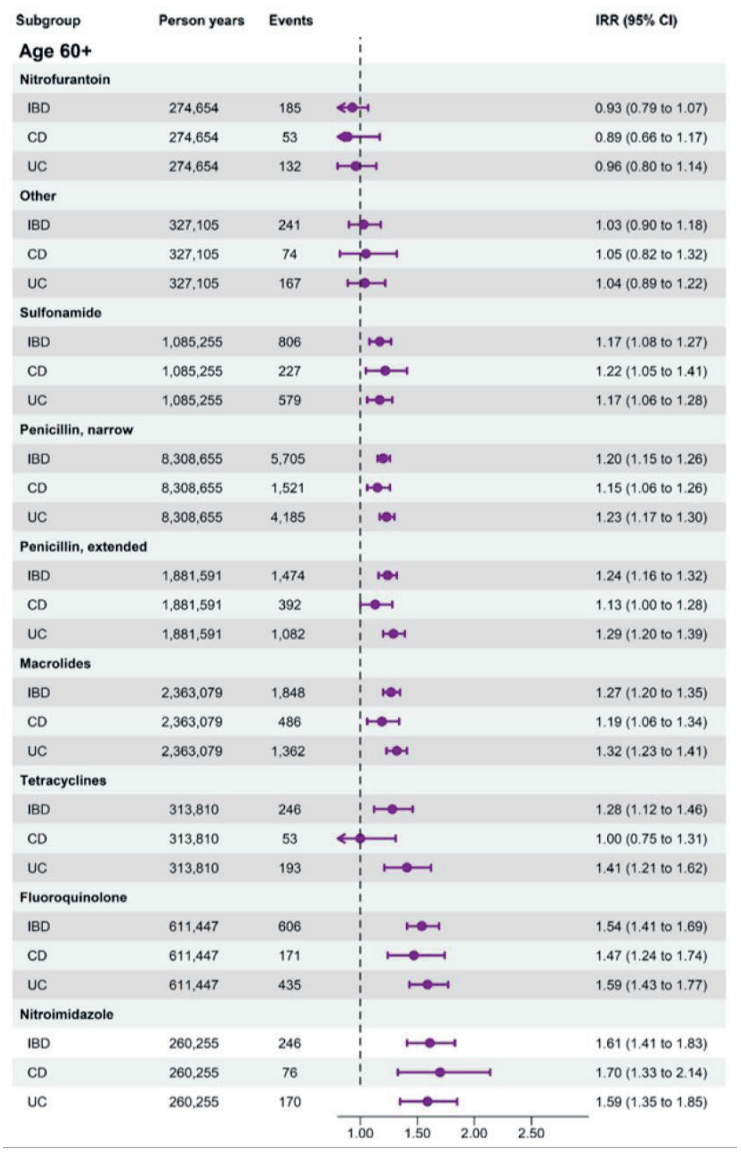
- Die Autoren analysierten (2000 – 2018) nicht weniger als 6.104.245 Personen älter als zehn Jahre aus dem nationalen Krankheitsregister und fanden dabei 52.898 neu diagnostizierte Fälle von IDB.
- Für alle Altersgruppen, insbesondere aber für die 40-60- und die über 60-jährigen ergaben sich signifikante Häufungen bei Einnahme von Antibiotika, wobei es keinen relevanten Unterschied zwischen Colitis ulcerosa und M. Crohn gab und eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung bestand.

  - Altersgruppe 10–40: IRR 1.28, 95% KI 1.25 - 1.32;
  - Altersgruppe 40–60: IRR 1.48, 95% KI 1.43 - 1.54;
  - Altersgruppe ≥60: IRR 1.47, 95% KI 1.42 - 1.53

Das höchste Risko trat innerhalb von 1-2 Jahren nach Antibiotikaexposition auf, *besonders ausgeprägt*

- bei Fluorchinolonen (Ciprofloxacin et al.)
- und Nitroimidazolen (Metronidazol et al.).
- Kein Risikosignal zeigte sich bei Einnahme von Nitrofurantoin (s. folgende Tabelle bei PatientInnen > 60; die Ergebnisse bei jüngeren Altersgruppen unterscheiden sich diesbezüglich nicht)

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany



Subgroup	Person years	Events	IRR (95% CI)
Age 60+			
Nitrofurantoin			
IBD	274,654	185	0.93 (0.79 to 1.07)
CD	274,654	53	0.89 (0.66 to 1.17)
UC	274,654	132	0.96 (0.80 to 1.14)
Other			
IBD	327,105	241	1.03 (0.90 to 1.18)
CD	327,105	74	1.05 (0.82 to 1.32)
UC	327,105	167	1.04 (0.89 to 1.22)
Sulfonamide			
IBD	1,085,255	806	1.17 (1.08 to 1.27)
CD	1,085,255	227	1.22 (1.05 to 1.41)
UC	1,085,255	579	1.17 (1.06 to 1.28)
Penicillin, narrow			
IBD	8,308,655	5,705	1.20 (1.15 to 1.26)
CD	8,308,655	1,521	1.15 (1.06 to 1.26)
UC	8,308,655	4,185	1.23 (1.17 to 1.30)
Penicillin, extended			
IBD	1,881,591	1,474	1.24 (1.16 to 1.32)
CD	1,881,591	392	1.13 (1.00 to 1.28)
UC	1,881,591	1,082	1.29 (1.20 to 1.39)
Macrolides			
IBD	2,363,079	1,848	1.27 (1.20 to 1.35)
CD	2,363,079	486	1.19 (1.06 to 1.34)
UC	2,363,079	1,362	1.32 (1.23 to 1.41)
Tetracyclines			
IBD	313,810	246	1.28 (1.12 to 1.46)
CD	313,810	53	1.00 (0.75 to 1.31)
UC	313,810	193	1.41 (1.21 to 1.62)
Fluoroquinolone			
IBD	611,447	606	1.54 (1.41 to 1.69)
CD	611,447	171	1.47 (1.24 to 1.74)
UC	611,447	435	1.59 (1.43 to 1.77)
Nitroimidazole			
IBD	260,255	246	1.61 (1.41 to 1.83)
CD	260,255	76	1.70 (1.33 to 2.14)
UC	260,255	170	1.59 (1.35 to 1.85)

Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. Frei verfügbar unter https://t1p.de/fi857.

▶ Die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)* hat soeben einen ***Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse"*** publiziert.

- Im Ankündigungstext heißt es:
  „Mit diesem Leitfaden möchte die AkdÄ Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen, eine gut begründete Auswahl bei Lipidsenkern zu treffen. ***Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht möglich, vom Ausmaß der LDL-C-Senkung auf den klinischen Nutzen von Lipidsenkern zu schließen*** (Hervorhebung durch mich, MMK). *Für den Leitfaden wurde deshalb nach Studien gesucht, die direkt patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Für typische klinische Entscheidungssituationen wird geprüft, ob ausreichend durch Studiendaten belegt ist, dass die lipidsenkende Therapie die*

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Sterblichkeit senkt und Myokardinfarkten sowie Schlaganfällen vorbeugt. Neben verschiedenen Indikationen der Statintherapie wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ezetimib, PCSK9-Hemmern und Bempedoinsäure diskutiert. Die wichtigsten Punkte jedes Kapitels sind als „Fazit für die Praxis" zusammengefasst".

- Zum Leitfaden führt der Hyperlink https://t1p.de/uijjv.

▶ Hier kommen drei neue, frei verfügbare Übersichtsarbeiten

- ***« Diagnosis and management of endometriosis »*** *(Can Med Ass J* https://t1p.de/jqq7q).
- Aktualisierter ***„Ratgeber Hepatitis B"*** des *RKI (*https://t1p.de/xm07g).
- ***« Withdrawing from SSRI antidepressants***: advice for primary care » (*Br J Gen Pract* https://t1p.de/wbh6n).

▶ Der heutige Beitrag von ***Günther Egidi*** lautet *„SGLT-2-Hemmung – das neue Zauberwort bei Herzinsuffizienz?"* und findet sich im **Anhang**.

▶ Die Kolumne von **Bernd Hontschik** beschäftigt sich mit dem wieder aufgekommenen Thema der *Patientenzuzahlungen* (*„Ein ganz großer Angriff - was bewirken Zuzahlungen?"*) und ist ebenfalls als **Anhang** beigefügt.

Zu guter Letzt

▶ Bahndurchsagen auf Twitter

- Aus gut informierten Quellen verlautet, dass auch Hausärztinnen und Hausärzte Bahn fahren und wie andere Passagiere auch … mitleiden.
- Der Berliner Journalist Marc Krueger hat auf Twitter ein Portal eröffnet, auf dem alle eingesandten ***Durchsagen der ZugchefInnen*** wiedergegeben werden.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Aus meiner Sicht erscheint die folgende Durchsage preiswürdig

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP

Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen
https://generalpractice.umg.eu/team/

Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
https://www.uniklinik-freiburg.de/allgemeinmedizin.html

AG Infektiologie und Leitliniengruppe Neues Coronavirus, DEGAM

Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
https://t1p.de/6ykb8

Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Alle MMK-Benefits sind (auf individueller Ebene) „vogelfrei"..., jede/r kann sich selbst in den Verteiler ein- oder austragen

Anmelden im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Abmelden im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

Bei Adressänderungen:

Neue Adresse: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Alte Adresse: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

Die Wiedergabe der durch Copyright geschützten Benefits in Zeitschriften, Portalen und ähnlichen Foren (elektronisch oder Print) erfordert in jedem Falle eine vorherige schriftliche Genehmigung durch den Autor.

Hinweis gemäß Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO):

In der Verteiler-Datenbank der MMK-Benefits sind ausschließlich e-mail-Adressen (und keine weiteren persönlichen Daten) gespeichert. Sie haben das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen, dieser Speicherung zu widersprechen und die Löschung Ihrer e-mail-Adresse zu beantragen (mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de).

Tirbanibulin

Urspeter Masche

Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) wird zur Lokalbehandlung von aktinischen Keratosen empfohlen.

Pharmakologie

Tirbanibulin hemmt das Zellwachstum und fördert die Apoptose. Für diese Eigenschaften sind hauptsächlich zwei Mechanismen verantwortlich. Zum einen verbindet sich Tirbanibulin reversibel mit Beta-Tubulin-Molekülen (an der gleichen Stelle wie Colchicin), wodurch die Tubulin-Polymerisierung und Bildung von Mikrotubuli gehemmt und der Zellzyklus unterbrochen werden. Zum anderen blockiert Tirbanibulin den Src-Tyrosinkinase-Signalweg, der bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen eine vermehrte Aktivität zeigt.[1]

Pharmakokinetik

Als Salbe aufgetragenes Tirbanibulin wird nur in geringer Menge resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration misst man nach ungefähr 7 Stunden. Die Elimination von Tirbanibulin ist nicht vollständig untersucht. Gemäss in-vitro-Daten findet der Abbau über CYP3A4 und in geringerem Ausmass über CYP2C8 statt.[2]

Klinische Studien

Die Zulassung beruht auf zwei identischen, doppelblinden Phase-III-Studien, in denen die 1%ige Tirbanibulin-Salbe mit reiner Salbengrundlage (Placebo) verglichen wurde und die man zusammen publizierte. Beide Studien umfassten je 351 Personen, die im Gesicht oder auf der Kopfhaut – auf einer zusammenhängenden Fläche von 25 cm^2 – 4 bis 8 aktinische Keratosen aufwiesen. Während 5 Tagen war die Salbe einmal pro Tag auf dem 25 cm^2 grossen Hautareal zu verteilen.

Als primärer Endpunkt war der Anteil der Behandelten festgelegt, bei denen die Läsionen nach 57 Tagen vollständig verschwunden waren. In der einen Studie war dies in der Tirbanibulin-Gruppe bei 44% und in der Placebo-Gruppe bei 5% der Fall, in der anderen Studie bei 54% bzw. 13%. Mit beiden Studien kamen 174 Personen zusammen, bei denen sich mit Tirbanibulin alle Läsionen zurückgebildet hatten; in diesem Kollektiv entwickelten sich bei 72 Personen (41%) binnen eines Jahres Rezidive in Form von wiederkehrenden Läsionen. Mit der Kaplan-Meier-Methode berechnete man eine Wahrscheinlichkeit von 27%, dass jemand nach einer Tirbanibulin-Behandlung mindestens ein Jahr lang rezidivfrei bleibt.[3]

Es liegen noch keine Studien vor, in denen Tirbanibulin anderen Wirkstoffen gegenübergestellt worden ist. Aus indirekten Vergleichen schliesst man, dass sich Tirbanibulin hinsichtlich Wirksamkeit mit Fluorouracil (Efudix®) oder Imiquimod (Aldara®) messen könne.[4]

Unerwünschte Wirkungen

Die bisher beschriebenen Nebenwirkungen beschränken sich auf lokale Hautreaktionen wie Rötung, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Juckreiz, Schmerzen an der Applikationsstelle und Bildung von Bläschen, Pusteln oder Ulzera. In der Regel klingen diese Veränderungen innerhalb von 2 bis 4 Wochen ab.[5,6]

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Die 1%ige Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) ist zugelassen zur Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut, die weder hypertroph noch hyperkeratotisch sind. Tirbanibulin soll einmal pro Tag und während 5 Tagen dünn auf die befallenen Hautstellen aufgetragen werden. Offiziell werden als maximale Applikationsfläche 25 cm^2 angegeben (was einem Kreis von knapp 6 cm Durchmesser entspricht). Einem Fallbericht zufolge würde die Salbenmenge aber für eine weitaus grössere Fläche reichen.[7]

Es gibt lediglich Daten zu einem einmaligen Behandlungszyklus (von 5 Tagen). Ob und wie oft die Behandlung wiederholt werden könnte, ist nicht untersucht.

Tirbanibulin darf nicht in die Augen gelangen und nicht auf verletzte Haut aufgetragen werden. Mangels entsprechender Daten sollten schwangere und stillende Frauen nicht mit Tirbanibulin behandelt werden.

Tirbanibulin (Klisyri®) ist kassenpflichtig. Der Preis für eine Packung mit 5 Beuteln beträgt CHF 92.65. Von den Alternativen kostet eine Behandlung mit dem 3%igen Diclofenac-Gel (Solaraze® u.a.) ungefähr gleich viel und mit der 5%igen Fluorouracil-Creme (Efudix®) etwas weniger (um 50 Franken). Die 5%ige Imiquimod-Creme (Aldara®) ist sehr viel teurer – bei vorschriftsgemässer Anwendung über 350 Franken/Behandlung.

Kommentar

Dass Tirbanibulin nur eine Behandlung von 5 Tagen erfordert und eine bessere lokale Verträglichkeit zu haben scheint als andere Wirkstoffe, zählen als attraktive Eigenschaften. Doch ob sich Tirbanibulin auch in Bezug auf die Wirksamkeit hervorzuheben vermag, wissen wir leider nicht, da direkte Vergleiche fehlen – zum Beispiel mit Fluorouracil, das unter den herkömmlichen Substanzen als die wirksamste gegenüber aktinischen Keratosen gilt. Auch Tirbanibulin ändert nichts am allgemeinen Eindruck, dass die Rezidivrate von aktinischen Keratosen hoch ist und der Therapieerfolg oft nicht lange währt.

Nur für den persönlichen Gebrauch. Kopieren nicht gestattet.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Azetylsalizylsäure: ASPIRIN PROTECT (A) ASPIRIN CARDIO (CH)

Enoxaparin: INHIXA (A, CH)

Fondaparinux: ARIXTRA (A, CH)

Rivaroxaban: XARELTO (A, CH)

e a-t 3/2023a

Korrespondenz

THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE NACH KNIEGELENKSARTHROSKOPIE ODER UNTERSCHENKELIMMOBILISATION? (Langversion)

Stichwort Thromboseprophylaxe: Seit einiger Zeit wird an mich die Verordnung von Thromboseprophylaktika herangetragen von den behandelnden Kliniken und Chirurgen im Zusammenhang mit Sprunggelenksdistorsionen, Knöchelfrakturen oder nach Kniegelenksarthroskopien mit der Empfehlung, diese bis zur vollständigen Mobilisierung durchzuführen, meist mit Enoxaparin (CLEXANE, Generika) s.c. Wie ist der Kenntnisstand in Bezug auf den Nutzen? Ist der Einsatz von neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK) ggf. sinnvoll?

Dr. med. P. JÜNGER (Facharzt für Innere Medizin)
D-33428 Harsewinkel
Interessenkonflikt: *keiner*

Ende 2016 haben wir uns im a-t zuletzt mit der (auch damals schon) häufig empfohlenen und durchgeführten medikamentösen Thromboembolieprophylaxe bei arthroskopischen Kniegelenkseingriffen oder Immobilisation des Unterschenkels, beispielsweise nach Sprunggelenksdistorsionen oder Knöchelfrakturen, befasst und keine Indikation gesehen, außer wenn individuell ein erhöhtes Risiko vorliegt (a-t 2016; **47**: 116-7). Zwei große, gemeinsam publizierte randomisierte Studien (POT-KAST, POT-CAST) hatten nach Arthroskopien des Kniegelenks sowie bei Immobilisation durch Unterschenkelgips keinen Einfluss fraktionierter Heparine wie Enoxaparin (CLEXANE, Generika) auf klinisch diagnostizierte und dann in der Bildgebung bestätigte symptomatische venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) nachweisen können.[1]

Seither sind zur **Thromboembolieprophylaxe nach Arthroskopien** keine neuen randomisierten Studien erschienen, wohl aber mehrere systematische Übersichten mit Metaanalysen. Eine Übersicht berücksichtigt neun randomisierte Studien mit 4.290 Patienten, von denen zwei die medikamentöse Prophylaxe mit Plazebo, sechs mit keiner Prophylaxe und eine mit der Anwendung von Stützstrümpfen vergleichen. Sie sind von unterschiedlicher methodischer Qualität, dauern 4 bis 30 Tage und setzen mit einer Ausnahme bildgebende Verfahren zur Fahndung nach tiefen Venenthrombosen ein. Sieben Studien prüfen fraktionierte Heparine in höherer Prophylaxedosierung, je eine Studie Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN N, Generika) und das neue orale Antikoagulans Rivaroxaban (XARELTO). Gepoolte Auswertungen ergeben keine Reduktion proximaler symptomatischer tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien (0,55% versus 0,58%; RR 0,98, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,44-2,19). Symptomatische, jedoch primär durch Bildgebung erfasste distale tiefe Venenthrombosen sind seltener (0,17% vs. 1,03%; RR 0,16, 95% CI 0,06-0,45), werden aber nur aus drei Studien berichtet. Blutungen werden nicht untersucht. Todesfälle treten in den Studien nicht auf.[2]

Weitere Übersichten zur Prophylaxe nach Arthroskopien werten jeweils acht (verschiedene) der neun Studien aus, unterscheiden sich aber in der Definition der untersuchten venösen Thromboembolien.[3-5] Das aktualisierte Cochrane-Review findet keine Reduktion von Lungenembolien oder symptomatischen tiefen Venenthrombosen, einschließlich der distal lokalisierten (RR 0,61; 95% CI 0,18-2,03). Leichtere Blutungen sind numerisch häufiger (RR 1,79; 95% CI 0,84-3,84), schwere unterscheiden sich nicht.Todesfälle treten in den berücksichtigen Studien nicht auf.[3] Zwei andere Analysen versuchen Aussagen zum Einfluss der Art arthroskopischer Eingriffe auf die Effektivität der Prophylaxe. In Studien mit Arthroskopien ohne bzw. mit nur wenigen (bis 14% der Patienten) Bandrekonstruktionen hat die Prophylaxe keinen signifikanten Einfluss auf symptomatische venöse Thromboembolien (RR 0,61; 95% CI 0,25-1,47) oder tiefe Venenthrombosen insgesamt, einschließlich asymptomatischer und/oder distaler (RR 0,34; 95% CI 0,09-1,23).[4] Wird bei der Arthroskopie das vordere Kreuzband rekonstruiert, vermindert die Prophylaxe symptomatische venöse Thromboembolien oder asymptomatische proximale Thrombosen von 4,8% auf 1,0% (RR 0,23; 95% CI 0,12-0,43). Ohne solche Bandrekonstruktionen, gegebenenfalls aber mit Entfernung von Menisken oder freien Gelenkkörpern, findet sich kein Effekt (RR 1,00; 95% CI 0,37-2,67).[5] Eine Reduktion von Lungenembolien ergibt sich in keiner der Analysen.[2-5]

Leitlinienempfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe bei **arthroskopischen Kniegelenkseingriffen** sind überwiegend älter und widersprüchlich.[6] Heute gilt die Inzidenz symptomatischer Thromboembolien nach rein diagnostischen und minimal invasiven Arthroskopien als gering (venöse Thromboembolien < 0,5%; Lungenembolien < 0,1%) und die klinische Relevanz auch symptomatischer rein distaler Thrombosen als fraglich.[7] Vor diesem Hintergrund empfiehlt das britische NICE aktuell nach Arthroskopien eine 14-tägige Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen nur, wenn der Eingriff länger als 90 Minuten dauert oder „das Thromboembolierisiko das Blutungsrisiko übersteigt".[8] Auch zwei internationale Konsensus-Statements haben sich 2022 gegen eine generelle medikamentöse Prophylaxe und für ein Vorgehen entsprechend der individuellen Risikokonstellation ausgesprochen.[9,10] Das eine Statement nutzt dabei ein strukturiertes Konsensusverfahren, um eingriffsspezifische Charakteristika zu ermitteln, die als ausreichendes Kriterium für eine Prophylaxe angesehen werden. Konsens wird nur für Eingriffs- oder Blutsperre (Tourniquet)-Zeiten über 90 Minuten, lange prä- und postoperative Immobilisierung und Rekonstruktion an mehreren Bändern oder Menisken erzielt. Bei Rekonstruktion nur eines Bandes oder Meniskus empfiehlt die Mehrheit eine Prophylaxe nur, wenn von Patientenseite bekannte individuelle Risiken wie Übergewicht, Rauchen, Alter über 45 Jahre, Einnahme oraler Kontrazeptiva, chronisch venöse Insuffizienz, Krebserkrankung oder venöse Thrombosen in der Eigen- sowie letztere in der Familienanamnese hinzukommen.[9] Während ein Statement ASS in niedriger Dosierung (325 mg/Tag) zur Prophylaxe präferiert,[9] tendiert das andere zu fraktionierten Heparinen.[10] Verwertbare Empfehlungen zur Dauer finden sich bei beiden nicht.[9,10]

Auch zur **Thromboembolieprophylaxe bei Immobilisation des Unterschenkels wegen eines Traumas** wie Sprunggelenksdistorsion oder Knöchelfraktur liegen mehrere systematische Übersichten vor. Ein Cochrane-Review schließt acht randomisierte Vergleiche fraktionierter Heparine gegenüber Plazebo oder keiner Prophylaxe mit 3.680 Patienten ein. Die Gründe der Immobilisation sind auch in den Einzelstudien vielfältig wie Frakturen unterhalb des Knies, Bandläsionen und Achillessehnenrupturen, operativ oder konservativ versorgt. Die Prophylaxe erfolgt über zwei bis sechs Wochen. Durch Bildgebung diagnostizierte tiefe Venenthrombosen werden von 17,4% auf 8,7% reduziert (OR 0,45; 95% CI 0,33-0,61), symptomatische von 2,1% auf 0,9% (OR 0,40; 96% CI 0,21-0,76). Lungenembolien oder Todesfälle sind unter den Heparinen nicht seltener. Wie viele der symptomatischen Venenthrombosen distal lokalisiert sind, geht aus den Analysen nicht hervor.[11]

Eine neuere Übersicht mit Netzwerk-Metaanalyse berücksichtigt 13 randomisierte Studien mit 6.857 Patienten, die fraktionierte Heparine mit Plazebo oder keiner Prophylaxe

© 2023, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

vergleichen sowie zwei Studien mit Fondaparinux (ARIXTRA, FONDAPARINUX BETA) und eine mit ASS.[12,13] Asymptomatische, durch Bildgebungen am Studienende erfasste tiefe Venenthrombosen sind unter den fraktionierten Heparinen auch hier signifikant seltener (5,6% vs. 9,0%; OR 0,57; 95% CI 0,39-0,82), wobei distale asymptomatische Thrombosen etwa siebenfach häufiger sind als proximale. Die Inzidenz symptomatischer Thromboembolien ist insgesamt gering, unter fraktionierten Heparinen aber ebenfalls signifikant geringer (0,51% vs. 1,25%; OR 0,40, 95% CI 0,12-0,99), wobei unklar bleibt, wie viele rein distal lokalisiert sind. Auch Lungenembolien sind seltener (0,19% vs. 0,38%*; OR 0,17; 95% CI 0,01-0,88). Für Fondaparinux erscheinen die Ergebnisse numerisch günstiger, statistische Vergleiche werden aber nicht durchgeführt. Schwere Blutungen treten unter den Heparinen nicht häufiger auf als unter Plazebo oder ohne Prophylaxe, Todesfälle im Zusammenhang mit Thromboembolien oder der Prophylaxe werden nicht beobachtet.[12,13]

Eine weitere Netzwerk-Metaanalyse[14] schließt zusätzlich die neuere Studie PRONOMOS[15] ein, die über zwei Wochen bis zwei Monate Rivaroxaban mit dem fraktionierten Heparin Enoxaparin bei 3.604 Patienten mit „nicht-großen" chirurgischen Eingriffen an der unteren Extremität vergleicht. Die Studie findet eine insgesamt niedrige Rate symptomatischer Thromboembolien, die aber dennoch unter Rivaroxaban grenzwertig signifikant geringer ist (0,2% vs. 0,6%; RR 0,28, 95% CI 0,08-1,00). PRONOMOS schließt allerdings (mehr als 50%) Patienten mit Bandrupturen am Knie, Tibiakopf- oder Patellafrakturen, Femurfrakturen, Kniegelenksersatz oder Hüftarthroskopien mit ein und bildet so nicht das typische Patientenkollektiv für eine Immobilisation des Unterschenkels ab. Die Reduktion symptomatischer venöser Thromboembolien unter fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux im Vergleich zu Plazebo oder keiner Prophylaxe weicht aber auch in der Netzwerk-Metaanalyse[14] nur minimal von der in der vorgenannten[12,13] ab. Indirekte statistische Vergleiche zwischen fraktionierten Heparinen, Fondaparinux und Rivaroxaban finden keinen Unterschied, numerisch scheint die Effektivität jedoch in dieser Reihenfolge zuzunehmen. Die Rate schwerer Blutungen ist sehr gering (< 0,1%) und unterscheidet sich untereinander und gegenüber den Kontrollen nicht. Die prophylaktische Wirksamkeit von ASS bewertet die Analyse als nicht gesichert.[14]

Die **Leitlinienempfehlungen** zur Thromboembolieprophylaxe bleiben auch bei **Immobilisation** des **Unterschenkels** wegen eines Traumas vage, betonen aber die heute geringe Inzidenz symptomatischer Thromboembolien und weisen auf die unklare Relevanz nur distal lokalisierter hin. Das NICE rät zu einer Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux über maximal sechs Wochen, wenn „das individuelle Thromboembolierisiko das Blutungsrisiko übersteigt".[8] Das internationale Konsensus-Statement thematisiert im Detail auch spezielle Läsionen wie Knöchelfrakturen, Fußfrakturen, Achillessehnenrupturen oder Arthrodesen.[16] In Kenntnis auch des Cochrane-Reviews[11] und der Netzwerk-Metaanalyse[12,13] spricht es sich ebenfalls nicht für eine generelle Prophylaxe aus, sondern empfiehlt ein an die individuelle Risikosituation angepasstes Vorgehen.[16] Alle Empfehlungen und Statements betonen, dass neben den (oben genannten) patientenseitigen Risiken die zulässige Belastung der Extremität von Bedeutung ist: Einschränkungen um mehr als 50% werden als wesentlicher Risikofaktor für venöse Thromboembolien gesehen, unabhängig von der Art der Immobilisierung (Gipsverband, Unterschenkel-Fußorthese, externe Fixierung).[6,7,16,17] Prospektive Erhebungen ermitteln als weitere Risiken Achillessehnenrupturen, chirurgische Versorgung der Läsion und Knöchel-, Calcaneus- oder multiple Frakturen.[18,19] Wenige Autoren sehen bei Achillessehnenrupturen generell eine Indikation zur Prophylaxe, unabhängig von einer chirurgischen oder konservativen Versorgung.[17]

Datenlage und Leitlinienempfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe nach Kniegelenksarthroskopien haben sich somit in den vergangenen Jahren **nicht wesentlich geändert**, ebenso wenig, trotz einzelner neuer Studien, die Empfehlungen bei Immobilisation des Unterschenkels: Eine generelle medikamentöse Prophylaxe wird überwiegend nicht empfohlen, solange keine Situation mit erhöhtem Thromboembolierisiko vorliegt. Wenn sie empfohlen wird, wird in den relevanten Leitlinien überwiegend zu fraktionierten Heparinen geraten, gelegentlich auch zu Fondaparinux. Neue orale Antikoagulanzien wie Rivaroxaban werden dagegen nicht erwähnt – und sind zur Prophylaxe auch nur beim elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatz zugelassen.[20]

Schwierig bleibt die **Einschätzung des individuellen Thromboembolierisikos**. Während patientenseitig die Risikofaktoren ausreichend bekannt sind (siehe oben), bereitet die Abschätzung des spezifischen Risikos durch die Arthroskopie oder Immobilisation mehr Probleme. Scores wären hier hilfreich und liegen zur Bestimmung des Thromboembolierisikos für medizinische und chirurgische Patienten allgemein auch zahlreich vor. Sie berücksichtigen jedoch überwiegend breite Kollektive, sind untereinander heterogen und scheinen prädiktiv nur von begrenztem Wert zu sein.[21] Eine Arbeitsgruppe aus Leiden entwickelt zurzeit einen TRiP(cast)-Score[22,23] zur Risikoabschätzung bei Unterschenkelimmobilisierung und einen L-TRiP(ascopy)-Score[24] für Kniegelenksarthroskopien. Beide berücksichtigen sowohl patientenspezifische als auch eingriffsspezifische Faktoren.[25] Vor allem der L-TRiP(ascopy)-Score muss noch validiert werden. Für den TRiP(cast)-Score liegen hierzu bereits interne[23] und erste externe Ergebnisse vor, die positiv ausfallen.[26] Aktuell prüft eine randomisierte Studie, ob die Anwendung des Scores zur Entscheidung über den Einsatz fraktionierter Heparine bei Unterschenkelimmobilisierung venöse Thromboembolien auch tatsächlich reduziert.[27] Unseres Erachtens ist genau solche Forschung zu Scores sinnvoll und zu begrüßen, insbesondere in diesem Fall, weil randomisierte Studien kaum für jede Risikosituation bei Unterschenkelimmobilisierung möglich sein dürften.

■ **2016 sahen wir im Allgemeinen keine Indikation für eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Kniegelenksarthroskopien und Unterschenkelimmobilisierung, zum Beispiel nach Bandläsionen oder Knöchelfrakturen, damals unterstützt durch zwei große randomisierte Studien, die keinen Einfluss fraktionierter Heparine auf symptomatische venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) nachweisen konnten.**

■ **Seither sind zur Thromboembolieprophylaxe bei Kniegelenksarthroskopien keine neuen randomisierten Studien erschienen, wohl aber mehrere systematische Übersichten mit Metaanalysen der bereits vorliegenden. Sie finden bei insgesamt niedriger Grundinzidenz keine Reduktion von Lungenembolien und proximalen symptomatischen venösen Thromboembolien, während distale Venenthrombosen, deren Relevanz jedoch strittig ist, um knapp 1% gemindert werden.**

■ **Subanalysen weisen darauf hin, dass bei arthroskopischen Eingriffen mit aufwendigen Rekonstruktionen von Bändern und Menisken eine Prophylaxe auch proximale Venenthrombosen und symptomatische Thromboembolien in relevantem Maß vermindern könnte.**

■ **Aktuelle Leitlinien und Konsensus-Statements empfehlen eine Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux (ARIXTRA u.a.) über 14 Tage nur, wenn die arthroskopischen Eingriffe länger als 90 Minuten dauern, mehrere Bänder und/oder Menisken rekonstruiert werden**

* eigene Berechnung der Absolutwerte nach[12]

© 2023, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

oder individuell ein Thromboembolierisiko vorliegt, welches das Blutungsrisiko übersteigt. In einem Statement wird ASS zur Prophylaxe präferiert, obwohl die Datenlage hierfür sehr begrenzt ist.

■ Spezielle Scores zur Abschätzung des individuellen Thromboembolierisiko bei arthroskopischen Eingriffen sind in Entwicklung.

■ Auch zur Thromboemboliеprophylaxe bei Immobilisation des Unterschenkels wegen eines Traumas sind zuletzt mehrere neue systematische Übersichten mit Metaanalysen oder Netzwerk-Metaanalysen randomisierter Studien erschienen, teils mit Einbezug einzelner neuer Studien. Symptomatische Thromboembolien werden durch fraktionierte Heparine oder Fondaparinux um etwa 1% reduziert, wobei unklar ist, wie viele distal lokalisiert sind. Gemäß einer der Analysen werden auch Lungenembolien um knapp 0,2% vermindert.

■ Aktuelle Leitlinien und Konsensus-Statements empfehlen dennoch keine generelle Thromboemboliеprophylaxe und betonen auch hier die individuelle Risikoeinschätzung. Neben patientenseitigen Risiken können vor allem Belastungseinschränkungen (um 50% oder mehr) im Rahmen der Unterschenkelimmobilisierung eine Prophylaxe über bis zu sechs Wochen begründen. Vereinzelt wird auch bei Achillessehnenrupturen zu einer Prophylaxe geraten.

■ Für Unterschenkelimmobilisierungen sind ebenfalls Scores, die zur Einschätzung des individuellen Thromboembolierisikos und als Entscheidungshilfe dienen sollen, in Entwicklung und teils schon validiert.

■ Weder bei Kniegelenksarthroskopien noch bei Unterschenkelimmobilisierungen beeinflusst eine medikamentöse Thromboemboliеprophylaxe die Mortalität. Eine Zunahme schwerer Blutungen wird in den Studien nicht berichtet.

■ Neue orale Antikoagulanzien sind für beide Indikationen nicht zugelassen und werden auch in Leitlinien nicht empfohlen.

■ Unseres Erachtens ist eine medikamentöse Thromboemboliеprophylaxe nach wie vor weder bei Kniegelenksarthroskopien noch bei Unterschenkelimmobilisierung generell zu empfehlen, sondern nur in Situationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko. Scores zur individuellen Risikoeinschätzung dürften künftig die Entscheidungen erleichtern.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

R 1 Van ADRICHEM, R.A. et al.: N. Engl. J. Med. 2017; **376**: 515-25
M 2 HUANG, H.F. et al.: Int. Orthop. 2019; **43**: 2303-8
M 3 PERROTTA, C. et al.: Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Juni 2021
M 4 ZHENG, G. et al.: J. Thromb. Thrombolysis 2018; **45**: 562-70
M 5 ZHU, J. et al.: Am. J. Sports Med. 2019; **47**: 1994-2002
6 FLEVAS, D.A. et al.: EFORT Open Rev. 2018; **3**: 136-48
7 KAHN, S.R. et al.: Res. Pract. Thromb. Haemost. 2020; **4**: 366-76
8 NICE: Venous thromboembolism in over 16s. Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism, NICE guideline NG89 (Volume 2), Stand Aug. 2019; https://a-turl.de/24wx
9 EASWARAN, R. et al.: Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2022; **30**: 3634-43
10 The ICM-VTE Sports Delegates: J. Bone Joint Surg. Am. 2022; **104** (Suppl. 1): 267-79
M 11 ZEE, A.A.G. et al.: Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Apr. 2017
M 12 HORNER, D. et al.: J. Thromb. Haemost. 2020; **18**: 422-38
13 PANDOR, A. et al.: Health Technol. Assess. 2019; **23** (63); https://a-turl.de/8u7c
M 14 DOUILLET, D. et al.: PLoS Med. 2022; **19**: e1004059 (18 Seiten)
R 15 SAMAMA, C.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2020; **382**: 1916-25
16 The ICM-VTE Foot & Ankle Delegates: J. Bone Joint Surg. Am. 2022; **104** (Suppl. 1): 163-75
M 17 CALDER, J.D.F. et al.: Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2016; **24**: 1409-20
18 NEMETH, B. et al.: Thromb. Haemost. 2019; **119**: 1508-16
19 GOUZOULIS, M.J. et al.: PLoS One 2022; **17**: e0276548 (12 Seiten)
20 Bayer: Fachinformation XARELTO 10 mg, Stand Dez. 2022
21 PANDOR, A. et al.: BMJ Open 2021; **11**: e045672 (33 Seiten)
22 NEMETH, B. et al.: PLoS Med. 2015; **12**: e1001899 (20 Seiten)
23 NEMETH, B. et al.: E. Clin. Med. 2020; **20**: 100270 (9 Seiten)
24 NEMETH, B. et al.: Thromb. Haemost. 2018; **118**: 1823-31
25 NEMETH, B. et al.: Thromb. Res. 2019; **174**: 62-75
26 HORNER, D. et al.: Emerg. Med. J. 2022; **39**: 263-4 (Abstr. 752); https://a-turl.de/eidj
R 27 DOUILLET, D. et al.: BMJ Open 2021; **11**: e045905 (8 Seiten)

© 2023, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

SGLT-2-Hemmung – das neue Zauberwort bei Herzinsuffizienz?

Vor 7,5 Jahren erschien eine Studie (EMPA-REG OUTCOME https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504720), die in der Diabetes-Therapie Einiges durcheinanderwirbelte: erstmals seit 1998 (UKPDS 34 (Lancet 1998; 352: 854–65) konnte wieder eine Mortalitäts-Senkung durch ein Antidiabetikum nachgewiesen werden.
Erstaunlicherweise war dieser Effekt des eingesetzten Empagliflozin weder durch eine Senkung des Blutdruckes noch der Blutglukose vermittelt – auch die Rate an Herzinfarkten bzw. Schlaganfällen wurde in EMPA-REG OUTCOME signifikant gesenkt.
Die Senkung der Sterblichkeit um absolut 2,6% in gut 3 Jahren beruhte wesentlich auf einer *Abnahme von Todesfällen durch eine Herzinsuffizienz.*

Bereits im Jahr 1935 hatte man mit dem in der Rinde von Obstbäumen enthaltenen Flavonoid Phlorizin experimentiert und versucht, die Wirkung dieses SGLT-1-Hemmers ins Instrumentarium der Diabetes-Therapeutika einzuführen.
Bei den SGLT-2-Hemmern stellte man fest, dass der Schutz-Effekt ganz offensichtlich auf zwei bereits im Namen der Substanzgruppe enthaltenen Wirkweisen beruht:

- auf der Hemmung der Rückresorption von Natrium (**S**odium) und **Gl**ukose im proximalen Nierentubulus.

Dadurch kommt es zu einer Diurese, die man sich therapeutisch im Sinn einer Vorlast-Senkung bei Herzinsuffizienz zu Nutze macht - die Abnahme des Filtrations-Druckes im Nephron schützt darüber hinaus die Niere.

Im Jahr 2019 wurde die Studie DAPA-HF (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303) zum Einsatz von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz veröffentlicht: Bei Patient*innen mit schwerer Herzinsuffizienz konnte der Einsatz der Substanz zusätzlich zur üblichen Standard-Therapie die Sterblichkeit über im Mittel 18 Monaten um absolut 2,3% senken.
Interessanterweise ist der Schutzeffekt von SGLT-2-Hemmern hinsichtlich Herz- und Niereninsuffizienz völlig unabhängig davon, ob ein Diabetes vorliegt oder nicht.

Es ist sicher zu begrüßen, dass bei einer Erkrankung mit maligner Prognose wie der Herzinsuffizienz das therapeutische Instrumentarium erweitert worden ist. Aber jetzt sind wir mit einer Vielzahl neuer Studien konfrontiert, die eine Verordnung von SGLT-2-Hemmern auch bei erhaltener Ejektions-Fraktion („*preserved fraction*“) nahelegen.
Grund genug für die US-amerikanischen Fachgesellschaften, entsprechende Leitlinien-Empfehlungen zu publizieren (tinyurl.com/2p92d7fj). Darin haben SGLT-2-Hemmer inzwischen eine „2a-Empfehlung“ zum Einsatz bei Patient*innen mit einer Ejektionsfraktion (EF) < 50% - gleich nach einem Diuretikum und noch vor Sacubitril/Valsartan, Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten und Angiotensin-Rezeptor-Blockern.

Hausärzt*innen fragen sich: Muss ich jetzt allen Patient*innen mit „drohender Herzinsuffizienz“ – also bevor sie überhaupt symptomatisch geworden sind bzw. vor einer im Echokardiogramm nachgewiesenen Einschränkung der kardialen Pumpfunktion - einen SGLT-2-Hemmer rezeptieren? Und wie erkenne ich diejenigen, die möglicherweise profitieren könnten, wenn ich mich auf die EF als Kriterium nicht verlassen kann?

Hier hilft vielleicht eine tabellarische Übersicht, welche Substanzen – und bei welcher EF im Echo - welchen Nutzen haben und welche möglicherweise nicht.

Akronym der Studie	Jahr der Publikation	Eingesetzte Substanz	EF Baseline in %	ARR Gesamt-Mortalität	ARR Kardiovask. Mortalität	ARR Hospitalisierung wg Herzinsuff
DAPA-HF	2019	Dapagliflozin	31	2,3%	1,9%	3,7%
EMPEROR Reduced	2020	Empagliflozin	27,5	n.s.	n.s.	5,1%
EMPEROR Preserved	2021	Empagliflozin	54,3	Kein Effekt	n.s.	3,2%
DELIVER	2022	Dapagliflozin	54	n.s.	n.s.	1,8%

Erklärung: n.s. = kein signifikanter Nutzen nachgewiesen.
Zitation:
EMPEROR-Reduced: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190
EMPEROR-Preserved: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038
DELIVER: Solomon S, McMurray J, Clagett B et al for the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022; 387:1089-1098

Was können wir aus diesen bislang publizierten Daten schließen?

1. Zumindest im indirekten Vergleich deutet alles darauf hin, dass bei der Indikation Herzinsuffizienz Dapagliflozin im Vergleich zu Empagliflozin überlegen ist.
2. Der Nutzen hängt erwartungsgemäß von der Schwere der Herzinsuffizienz ab: ist die EF nur sehr gering eingeschränkt oder liegt sie gar über 50%, verlängert die Behandlung mit einem SGLT-2-Hemmer die Lebenserwartung nicht.
3. Der unterschiedlich ausgeprägte Effekt der verschiedenen SGLT-2-Hemmer auf die Rate an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz legt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Indikation für einen SGLT-2-Hemmer bei erhaltener EF nur dann besteht, wenn Patient*innen mit Hilfe von ACE-Hemmern/Sartanen, Betablockern und Spironolacton nicht beschwerdefrei werden.

Der gute Schutzeffekt in DAPA-HF lässt mich schlussfolgern: Bei einer Herzinsuffizient mit einer EF <30% **zuerst** an Dapagliflozin denken – und erst bei weiterhin bestehenden Symptomen an Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI/Sacubitril-Valsartan).

Nachtrag zum letzten Beitrag (vom 18.2.2023) zum ASS zur Thromboseprophylaxe:
In meinen Beitrag hatte ich zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Lesenden einen Fehler eingebaut 😊. Klaus Mantel aus Oldenburg und Manfred Thielen aus Neu-Kuhstedt hatten mich darauf hingewiesen: in meine Darstellung der australischen CRISTAL-Studie (tinyurl.com/42ck58y8) hatte sich ein sinnentstellender Fehler eingeschlichen: in dieser Cluster-randomisierten Untersuchung konnte eine Nicht-Unterlegenheit von ASS eben nicht nachgewiesen werden – oder ohne doppelte Verneinung ausgedrückt: ASS war in dieser Studie deutlich unterlegen.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
guenther.egidi@posteo.de

Frankfurter Rundschau; Samstag, 18.03.2023
„Dr. Hontschiks Diagnose“

Ein ganz großer Angriff

Was bewirken Zuzahlungen?

Zur Zeit sind die Angriffe auf unser solidarisch finanziertes Gesundheitswesen mal wieder so scharf wie schon lange nicht mehr. Auch der Zeitung mit den vier großen Buchstaben ist das eine Schlagzeile wert: „Kassen-Patienten sollen 2000 Euro selbst bezahlen“. Ein Freiburger Ökonomieprofessor namens Bernd Raffelhüschen, bisher nur bekannt als Lobbyist der neoliberalen Arbeitgebertruppe „Initiative Neue Soziale Marktwirtschaft“ (INSM), warnt vor einer Kostenexplosion im Gesundheitswesen und prophezeit einen Beitragssatz von 22 Prozent im Jahr 2035, wenn man dem keinen Einhalt gebietet.

Und wie gebietet man dem Einhalt? Wie will der Professor Raffelhüschen das selbstgemalte Schreckensszenario in den Griff bekommen? Sein Rezept ist eine exorbitant erhöhte Eigenbeteiligung. Schon immer will man ja mit Eigenbeteiligungen Kranke von Arztbesuchen abhalten, aber irgendwie hat das noch nie so recht geklappt. Vielleicht waren die Zuzahlungen bislang zu niedrig, nicht schmerzhaft genug? Professor Raffelhüschen macht daher keine halben Sachen. Er plädiert nicht für zehn, er plädiert auch nicht für hundert Euro Zuzahlung bei jedem Arztbesuch, nein: Er sorgt mit der lautstarken und noch nie dagewesenen Forderung nach einer Eigenbeteiligung von 2000 Euro im Jahr für Aufsehen.

Neu sind solche Forderungen nicht, wenn auch nicht in dieser Höhe. Fast fünfzig Jahre ist es schon her, seit Heiner Geißler, damals Sozialminister des Landes Rheinland-Pfalz, im Jahr 1976 den Begriff der Kostenexplosion im Gesundheitswesen erfand, der bis heute die Geister verwirrt. „Die Gesundheitspolitik der Bundesrepublik wird in Zukunft vor gravierenden Finanzproblemen stehen“, schrieb er in seinem Buch „Die neue soziale Frage“ und orchestrierte das Schreckensszenario der immer weiter steigenden Ausgaben im Gesundheitswesen mit dem Ergebnis seiner Modellrechnung, dass „im Jahr 2000 ein Beitragssatz von rund 79 vH zur Deckung der Ausgaben erforderlich sein“ werde.

Auch Heiner Geißler sah damals nicht viele Möglichkeiten, die drohende Katastrophe abzuwenden: entweder Leistungskürzungen oder Beitragssatzerhöhungen oder Zuzahlungen der Versicherten. Als er dies 1976 schrieb, betrug der Beitragssatz knapp elf Prozent, im Jahr 2000 betrug er dreizehn Prozent, und bekanntlich beträgt der gesetzlich festgelegte Beitragssatz heute nicht 79, sondern 14,6 Prozent. Bis jetzt hat es eine „Kostenexplosion“ in unserem Gesundheitswesen nämlich noch nie gegeben. Gewaltige Ausgaben der vergangenen drei Jahre sind ausschließlich auf die Corona-Pandemie zurückzuführen und haben mit der grundsätzlichen Finanzierung unseres Gesundheitswesens nichts zu tun. Der Anteil der Kosten für das Gesundheitswesen betrug Jahr für Jahr zwischen zehn und zwölf Prozent, mit einer allenfalls moderaten Steigerung, aber niemals mit einer Explosion.

So alt die Idee der Kostendämpfung durch Zuzahlungen auch ist und so oft sie auch immer wieder aufgewärmt wird, so sehr verfehlt sie doch schon immer ihr gewünschtes Ziel. Die London School of Economics hat schon vor vierzehn Jahren 173 Studien aus fünfzehn Nationen über Zuzahlungen im Gesundheitswesen ausgewertet und zweifelsfrei festgestellt, dass die Folgekosten durch weniger Arztbesuche, durch verzögerte Notfallbehandlungen und durch verschleppte Krankheiten höher sind als alle Einsparungen und Einnahmen durch Zuzahlungen zusammen. Durch Zuzahlungen werden einkommensschwache Kranke vom Arztbesuch abgehalten. Ökonomisch sind Zuzahlungen also eine Milchmädchenrechnung. Sie sind kostentreibend, nicht kostensenkend.

Wenn Zuzahlungen den Krankenkassenetat mit nur zwei Milliarden Euro im Jahr so gut wie gar nicht entlasten, wenn Zuzahlungen gar nicht kostendämpfend wirken, was sollen sie dann? Wenn es ökonomisch gar nichts bringt, steckt vielleicht eine ganz andere Idee dahinter? Die scheibchenweise Erweiterung der Zuzahlungen hat vor Jahrzehnten ganz klein und harmlos mit nur fünfzig Pfennig pro Rezept begonnen. Sie belastet chronisch Kranke inzwischen mit mehreren hundert Euro pro Jahr für Verbandsmittel, Medikamente, Hilfsmittel, Heilmittel, häusliche Krankenpflege, Krankenhausaufenthalt, Rehabilitation, Fahrtkosten und Haushaltshilfen. Das ist nichts anderes als eine scheibchenweise Demontage des Solidaritätsprinzips. Spätestens mit der Forderung nach Zuzahlungen in der exorbitanten Höhe von 2000 Euro, also etwa in Höhe eines durchschnittlichen Netto-Monatsgehalts, entpuppt sich das Konzept als Teil einer neoliberalen Gesamtidee, mit der Krankheitskosten mehr und mehr von der Solidargemeinschaft auf die einzelne Kranke, den einzelnen Kranken abgewälzt werden sollen.

www.medizinHuman.de