

4/24

Die Information für medizinische Fachkreise
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm[®]

55. Jahrgang, 12. April 2024

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

Kompakte, kritisch einordnende Bewertungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

- › aktuell, evidenzbasiert, praxisrelevant
- › unabhängig und anzeigefrei
- › ausschließlich über Abonnements finanziert
- › digital oder gedruckt

Angebot für Studierende:

Drei Monate testen.

Kostenlos und unverbindlich.

www.arznei-telegramm.de

Was
tun?

QR-Code scannen bzw.

<https://a-turl.de/ufse> aufrufen und kostenlos bestellen
oder per **E-Mail** mit Angabe Ihrer Adressdaten, Universität sowie
Matrikelnummer: vertrieb@arznei-telegramm.de



Dieses Angebot gilt nur für Studierende.

Die Bereitstellung erfolgt online (ohne Tablet, Smartphone oder sonstige Hardware).

Das kostenlose **arznei-telegramm**[®]-digital-Testabonnement und der gleichzeitige Zugang zur**Arzneimitteldatenbank** werden für drei Monate eingerichtet und erlöschen danach automatisch.

Der kostenlose Zugang kann pro Studentin oder Student nur einmal eingerichtet werden.

Unsere **Datenschutzerklärung** finden Sie hier: <https://a-turl.de/brac>

Auch als App



Angebot für Studierende

Bestellen Sie für drei Monate kostenlos und unverbindlich

ein digitales Testabo des **arznei-telegramm**®

eine Probelizenz der **atd** Arzneimitteldatenbank



Designed by rawpixel.com / Freepik

Die unabhängige Information zu Nutzen und Schaden von Arzneimitteln.

Sie erhalten:

- personalisierte **PDF-Ausgaben** zum Download (monatlich)
- Zugriff auf **alle Artikel** seit 1990
- **Newsletter** (Anmeldung erforderlich)

Die ideale Ergänzung zum **arznei-telegramm**® mit unabhängigen und **systematisch dargestellten Informationen** zu rund 18.000 Arzneimitteln:

- Bewertung der Wirkstoffe
- Indikationen, Dosierung, Kontraindikationen
- unerwünschte Wirkungen
- Wechselwirkungen, Pharmakokinetik
- **monatlich aktualisiert**

Was tun?

QR-Code scannen bzw. <https://a-turl.de/ufse> aufrufen und kostenlos bestellen oder per **E-Mail** mit Angabe Ihrer Adressdaten, Universität sowie Matrikelnummer: vertrieb@arznei-telegramm.de



Bitte informieren Sie uns, wenn Sie an einer **Campuslizenz** interessiert sind.

Dieses Angebot gilt nur für Studierende.

Die Bereitstellung erfolgt online (ohne Tablet, Smartphone oder sonstige Hardware).

Das kostenlose **arznei-telegramm**®-digital-Testabonnment und der gleichzeitige Zugang zur

atd **Arzneimitteldatenbank** werden für drei Monate eingerichtet und erlöschen danach automatisch.

Der kostenlose Zugang kann pro Studentin oder Student nur einmal eingerichtet werden.

Unsere **Datenschutzerklärung** finden Sie hier: <https://a-turl.de/brac>

Auch als App



4/24

Die Information für medizinische Fachkreise
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm®

55. Jahrgang, 12. April 2024

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

IM BLICKPUNKT 25

Geheime Erstattungsbeträge – MFG: Mit freundlichen Grüßen, Ihre Pharmaindustrie

Paracetamol (BEN-U-RON, Generika) als Ursache für Autismus?

THERAPIEKRITIK 27

Duale Plättchenhemmung nach mildem Schlaganfall oder TIA – Zeitfenster bis 72 Stunden?

NEU AUF DEM MARKT 29

Neue Indikation: ▼ Tirzepatid (MOUNJARO) zur Gewichtsabnahme

VORSICHT DESINFORMATION 30

Fett-weg-Spritze LEMON BOTTLE und Nahrungsergänzungsmittel zum Abnehmen

LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN 31

Vitamin C bei Hyperurikämie?

KURZ UND BÜNDIG 32

Morbus DUPUYTREN – Behandlungen im Vergleich
Fencheltee nicht für Schwangere und kleine Kinder

e-a-t IM INTERNET

Leberschäden und schwerwiegende Hautreaktionen unter Ezetimib



STICHWORTVERZEICHNIS

Autismus	26	Gicht	31	Pharmaindustrie	25
Azetylsalicylsäure	27	Hyperurikämie	31	Plättchenhemmung,	
Clopidogrel	27	Internethandel	30	duale	27
Erstattungsbeträge,		Kinder	26	Säuglinge	26,32
geheime	25	Leberschäden	e-a-t	Schlaganfall	27
Estragol	32	LEMON BOTTLE	30	Schwangerschaft	26,32
Ezetimib	e-a-t	Medizinforschungs-		Semaglutid	29
Fasziektomie,		gesetz	25	STEVENS-JOHN-	
limitierte	32	Morbus DUPUYTREN	32	SON-Syndrom	e-a-t
Fencheltee	32	MOUNJARO	29	Stillzeit	32
Fett-weg-Spritze	30	Nadelfasziotomie	32	Tirzepatid	29
Gewichtsabnahme	29,30	Paracetamol	26	Vitamin C	31

Angemerkt: Sie lesen das **arznei-telegramm®** gerne? Dann empfehlen Sie uns doch bitte weiter! Manche lesen das a-t auch bei Kollegen mit. Einerseits freut uns das Interesse, andererseits ist unsere Arbeit auf Abonnements angewiesen. Denn diese finanzieren das a-t und erhalten seine Unabhängigkeit. Wer mitliest, kann sich vielleicht doch für ein eigenes Abo entscheiden. Wir freuen uns auch, wenn Sie ein Abonnement verschenken, Ihre a-t-Redaktion

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Im Blickpunkt

GEHEIME ERSTATTUNGSBETRÄGE – MFG: Mit freundlichen Grüßen, Ihre Pharmaindustrie

Mit dem Ende März 2024 vom Bundeskabinett beschlossenen Gesetzentwurf des Medizinforschungsgesetzes¹ (MFG) kommt das Bundesgesundheitsministerium (BMG) langjährigen Forderungen der Pharmaindustrie entgegen.² Das Gesetz soll die Rahmenbedingungen für den Forschungsstandort Deutschland verbessern.³ Einer der umstrittenen und inzwischen viel kritisierten^{z.B. 4-7} Aspekte des Entwurfs ist das Vorhaben, Anbietern neu zugelassener patentgeschützter Arzneimittel eine Option auf Vertraulichkeit über die mit dem GKV-Spitzenverband ausgehandelten Erstattungsbeträge einzuräumen. Der Gesetzgeber vertraut dabei der Behauptung der pharmazeutischen Industrie, dass Anbieter hierzulande höhere Preisabschläge einräumen könnten, wenn die ausgehandelten Erstattungsbeträge geheim blieben.¹ Für diesen Mechanismus finden wir keine Evidenz. Unbestritten ist hingegen, dass Sozialversicherungssysteme anderer europäischer Staaten, die sich für die Preisbildung auf Deutschland als Referenzland beziehen, geheime Preise nicht berücksichtigen können. Sie sehen nur die öffentlich zugänglichen überhöhten Listenpreise. Das bedeutet, dass das MFG dazu beiträgt, das Preisniveau in anderen Ländern hoch zu halten oder sogar zu steigern, wenn Firmen Listenpreise bewusst hoch ansetzen.⁸ Auch hierzulande würden sich die Preise für Folgepräparate an den hohen Listenpreisen orientieren.⁵ Ärztinnen und Ärzte können zudem die Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels nicht beurteilen, wenn deren tatsächliche Kosten nicht bekannt sind.⁴

Die im Rahmen des 2011 in Kraft getretenen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) eingeführten Erstattungsbeträge werden seit 2013 in Apothekenprogrammen ausgewiesen. Die erzielten Preisreduzierungen bleiben jedoch weit hinter den Erwartungen zurück, die das BMG geweckt hatte: „Keine Mondpreise mehr zahlen.“ (a-t 2010; 41: 101-3). Das AMNOG verhindert weder, dass die pharmazeutische Industrie initial nach Belieben Mondpreise realisieren kann, noch sorgt es dafür, dass diese in den Preisverhandlungen nach der Nutzenbewertung wesentlich reduziert werden (a-t 2013; 44: 17-8 und 53-4; 2019; 50: 105-8). Bleiben Erstattungsbeträge geheim, werden sie jeglicher öffentlichen Kontrolle und Kritik entzogen. Zudem steigt der bürokratische Aufwand – mit den damit verbundenen Kosten –, wenn die Differenz zwischen Markteinführungspreis und geheimem Erstattungsbetrag an die Kostenträger zurückerstattet werden muss.⁶

Mangelnde Transparenz hat dem Gesundheitswesen auch bisher nicht gut getan. Regierungen haben dabei den Kürzeren gezogen – zu Lasten des öffentlichen Haushaltes bzw. der Versichertengelder. So haben Bund und Länder in Geheimverträgen mit GlaxoSmithKline 2009 allein für den Wirkverstärkeranteil des Schweinegrippeimpfstoffs PANDEMRIX pro Dosis den absurd hohen Betrag von 6 € akzeptiert (a-t 2009; 40: 85-7). Auch die EU-Kommission machte es Jahre später nicht

besser und bestellte in großem Maßstab SARS-CoV-2-Impfstoffe zu geheim gehaltenen Preisen.* Später wurde bekannt, dass trotz des erheblichen Bestellvolumens rund 20 € pro Dosis ausgegeben und bei Nachbestellungen Preissteigerungen bis 26% akzeptiert wurden (e-a-t 8/2021c). Dies ermöglichte beispielsweise BioNTech 2022 einen Nettogewinn von 9,4 Milliarden € (a-t 2023; 54: 25-6).

Bei Arzneimitteln, die mit Versicherungsgeldern bezahlt werden, darf es unseres Erachtens keine Geheimhaltungsvereinbarungen geben, nicht zuletzt auch, damit verschiedene Staaten nicht gegeneinander ausgespielt werden können. Im Gegenteil: International ist größtmögliche Transparenz ratsam, vor allem in Bezug auf die Kostenerstattung teurer und allzu oft überteuerter patentgeschützter Medikamente.

Angesichts der in zehn Jahren im Durchschnitt pro Packung mehr als 50-fach gestiegenen Preise für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen muss dringend definiert werden, bis zu welcher Höhe („faire“) Preise zu Lasten der Versicherungsgemeinschaft toleriert werden können (a-t 2023; 54: 25-6). Den überwiegend multinationalen Konzernen sollte ein international abgestimmtes Vorgehen entgegengesetzt werden, das sich an den tatsächlichen Kosten für Forschung und Entwicklung orientiert und öffentliche Gelder und Subventionen einbezieht, die zur Entwicklung des neuen Arzneimittels beigetragen haben. Dabei sind auch angemessene Gewinne und Rücklagen für weitere Forschungsprojekte zu berücksichtigen. Vergleichende Arzneimittelstudien zu patientenrelevanten Themen sollten gezielt subventioniert werden. Ein solches Vorhaben mag utopisch klingen, ein Rechner für faire Preise, der die wesentlichen der oben genannten Kriterien einbezieht, wird jedoch bereits seit Jahren vom Internationalen Verband der Krankenkassenverbände und Krankenversicherung auf Gegenseitigkeit (AIM) vorgestellt und propagiert.⁹

Durch die im MFG vorgesehene Geheimhaltung von Erstattungsbeträgen dürften absehbar die Gewinne von Pharmakonzernen eher steigen als sinken. Mit MFG assoziieren wir daher „Mit freundlichen Grüßen, Ihre Pharmaindustrie“.

- 1 Bundesregierung: Entwurf eines Medizinforschungsgesetzes, 25. März 2024; <https://a-turl.de/4k9g>
- 2 Dtsch. Ärztl.: Mitteilung vom 3. April 2024; <https://a-turl.de/fxvn>
- 3 BMG: Pressemitteilung vom 27. März 2024; <https://a-turl.de/wnrg>
- 4 KBV: Stellungnahme vom 7. Febr. 2024; <https://a-turl.de/bkzw>
- 5 AOK Bundesverb.: Stellungnahme vom 20. Febr. 2024; über <https://a-turl.de/kcge>
- 6 IQWiG: Stellungnahme vom 22. Febr. 2024; <https://a-turl.de/ktmi>
- 7 G-BA: Stellungnahme vom 20. Febr. 2024; <https://a-turl.de/fkca>
- 8 European Observatory on Health Systems and Policies: What are the implications of policies increasing transparency of prices paid for pharmaceuticals? 2022; <https://a-turl.de/wbwf>
- 9 AIM: Mitteilung vom 11. Juni 2021; <https://a-turl.de/6w9a>

PARAZETAMOL (BEN-U-RON, GENERIKA) ALS URSACHE FÜR AUTISMUS?

In den letzten Wochen wurden wir mehrfach gefragt, ob die Anwendung von Paracetamol (BEN-U-RON, Generika) zur Linderung von Fieber und Schmerzen bei Säuglingen und Kindern das Risiko für Autismus erhöhen kann. Hintergrund ist ein Anfang 2024 publiziertes **Review**, in dem die Autoren „ohne begründeten Zweifel und ohne Beweise für das Gegenteil zu dem Schluss kommen, dass die Exposition empfindlicher Babys und Kinder gegenüber Paracetamol viele, wenn nicht sogar die meisten Autismus-Spektrum-Störungen verur-

* Bezogen auf **Generika** bringen **Rabattverträge**, die seit 2007 zwischen Generika-Anbietern und GKV-Spitzenverband streng geheim ausgehandelt werden, den Kassen zwar jährlich Einsparungen in Milliardenhöhe. Eine unabhängige Kosten-Nutzen-Analyse unter Berücksichtigung potenzieller Folgeeffekte fehlt jedoch auch hier. Fehlentwicklungen wie Orientierung am niedrigsten Preis als Hauptkriterium haben (ebenso wie die Festbetragsregelungen) wesentlich dazu beigetragen, dass die Arzneimittelproduktion weitgehend in den asiatischen Raum ausgelagert und hierzulande Produktionsanlagen geschlossen wurden. Letztlich geht ein großer Teil der seit Jahren bestehenden Lieferausfälle hierauf zurück (a-t 2022; 53: 89-91). Die entstehenden Mehrkosten sowie die erforderliche Sicherung der Versorgung mit relevanten Arzneimitteln durch Wiederherstellung der Produktion hierzulande und in Europa müssten gegengerechnet werden.

sacht.“¹ Die Evidenz für einen Kausalzusammenhang stufen sie als „überwältigend“ ein. Die als Beleg herangezogenen Daten sind allerdings alles andere als überzeugend:

Zitiert wird beispielsweise eine bereits 2008 veröffentlichte **Fallkontrollstudie**,² in die 83 Kinder mit und 80 ohne Autismus-Störungen eingeschlossen werden. Die untersuchte Paracetamolexposition beschränkt sich primär auf die Anwendung nach einer Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfung und wird, ebenso wie die Autismusdiagnose, mittels Onlinebefragung der Eltern erfasst. Diese sollen die Kinder der Kontrollgruppe zudem zum Teil selbst aussuchen. Errechnet wird ein lediglich numerisch erhöhtes Risiko für Autismus bei Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren (adjustierte Odds Ratio [OR] 2,13; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,97-4,66).² Sowohl im Abstract der Studie als auch in dem infrage stehenden Review werden jedoch nur die allenfalls nominell signifikanten Ergebnisse verschiedener Subgruppenanalysen erwähnt (z.B. Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren: OR 6,11; Autismus mit regressiver Symptomatik und Paracetamol-anwendung im Alter von 12 bis 18 Monaten: OR 20,9).^{1,2}

Eine weitere im Review¹ angeführte **epidemiologische Untersuchung aus Dänemark** ist nicht vollständig veröffentlicht, sondern lediglich im Rahmen einer Metaanalyse von sechs europäischen Mutter-Kind-Kohorten.³ Daten zur Paracetamolexposition (ja/nein) der Kinder basieren auf Angaben der Mütter. Zur Erfassung von Hinweisen auf das Vorliegen autistischer Symptome im klinischen oder grenzwertig klinischen Bereich füllten die Eltern verschiedene Fragebögen aus (jeweils ein Fragebogen pro Kohorte). In der dänischen Kohorte wird eine knapp signifikante Risikoerhöhung errechnet (OR 1,3; 95% CI 1,02-1,66), in der gepoolten Analyse aller Mutter-Kind-Gruppen hingegen nicht (OR 0,99; 95% CI 0,73-1,35).³ Letzteres bleibt im Review¹ unerwähnt.

Als weitere „Beweise“ werden in der Übersicht vor allem **„zeitliche und geographische Assoziationen“** präsentiert, die allerdings per se keinerlei Belegkraft besitzen. So habe die Häufigkeit von Autismus-Spektrum-Störungen zeitgleich mit der Anwendung von Paracetamol in der Pädiatrie zugenommen. Auch korrelierten in Dänemark und Finnland die Verkaufszahlen des Analgetikums mit der Autismusprävalenz: In Dänemark seien zwischen 2006 und 2010 doppelt so viele Tagesdosisierungen pro 1.000 Einwohner abgegeben worden wie in Finnland, und die Erkrankung sei dort bei 2006 geborenen Kindern 70% häufiger diagnostiziert worden.¹ In den für diese Aussage herangezogenen beiden Studien^{4,5} finden sich allerdings auch Daten zu Island – dort entsprachen die Paracetamol-Verkäufe etwa denen in Finnland,⁴ die Autismusprävalenz war in Island hingegen nochmals 70% höher als in Dänemark.⁵ Dass diese Daten im Review einfach weggelassen werden, ist unseres Erachtens ein deutlicher Hinweis auf die Voreingenommenheit der Autoren.

Zudem werden **indirekte Belege** angeführt, indem beispielsweise die Häufigkeit von männlichen Beschneidungen mit dem Gebrauch von Paracetamol gleichgesetzt wird, das bei diesem Eingriff häufig zur Schmerzlinderung eingesetzt werden soll.¹ Das in einer Kohortenstudie ermittelte erhöhte Risiko einer Autismus-Spektrum-Störung bei dänischen Jungen nach ritueller Zirkumzision (Hazard Ratio 1,46; 95% CI 1,11-1,93)⁶ wird daher ebenfalls als Beleg für eine angebliche Gefährdung durch die Anwendung des Analgetikums herangezogen, obwohl Paracetamol in der Publikation gar nicht erwähnt wird. Noch fragwürdiger sind aus unserer Sicht auf dieser Annahme basierende Spekulationen, dass die niedrigere Autismusprävalenz bei ultraorthodoxen Juden und arabischen Israelis im Vergleich zu anderen Einwohnern Israels⁷ auf die Anwendung traditioneller Praktiken bei der Beschneidung ohne Schmerzmittel bzw. die Durchführung der Prozedur zu einem späteren Zeitpunkt zurückzuführen sei.¹

Schließlich sollen – so die Autoren des Reviews – zahlreiche epidemiologische Studien auch bei Anwendung von **Paracetamol in der Schwangerschaft** auf ein erhöhtes Risiko von

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Paracetamol: BEN-U-RON (A, CH)

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

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

Clopidogrel: PLAVIX (A, CH)

Ticagrelor: BRILIQUE (A, CH)

Autismus-Spektrum-Störungen hinweisen.¹ Allerdings hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA diese Daten schon mehrfach bewertet, zuletzt 2023. Ihr Fazit: Aufgrund von Einschränkungen und inkonsistenten Ergebnissen sind die derzeit vorliegenden Beobachtungsstudien ungeeignet, einen Kausalzusammenhang zu stützen.⁸ Auch mehrere Fachgesellschaften⁹⁻¹² und das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox)¹³ stufen die Datenlage als unzureichend ein und empfehlen Paracetamol weiterhin als (ein) Mittel der Wahl zur Behandlung von Fieber und Schmerzen in der Schwangerschaft. Wie jedes andere Medikament sollte es nicht leichtfertig eingenommen werden, sondern nur bei klarer Indikation und unter Beachtung der empfohlenen Dosierung.

■ Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol (BEN-U-RON, Generika) bei Säuglingen und Kindern und Autismus lässt sich aus den vorliegenden Daten unseres Erachtens nicht ableiten.

(M = Metaanalyse)

- 1 PARKER, W. et al.: Children 2024; 11: 44 (20 Seiten)
- 2 SCHULTZ, S.T. et al.: Autism 2008; 12: 293-307
- 3 ALEMANY, S. et al.: Eur. J. Epidemiol. 2021; 36: 993-1004
- 4 WASTESSON, J.W. et al.: Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2018; 123: 301-7
- 5 DELOBEL-AYOUB, M. et al.: J. Autism Dev. Disord. 2020; 50: 949-59
- 6 FRISCH, M., SIMONSEN, J.: J. R. Soc. Med. 2015; 108: 266-79
- 7 RAZ, R. et al.: J. Autism Dev. Disord. 2015; 45: 1062-9
- 8 FDA: Literature Review, 10. März 2023
- 9 ACOG: Stellungnahme vom 29. Sept. 2021; <https://a-turl.de/2w8x>
- 10 ENTIS: Stellungnahme vom 3. Okt. 2021; <https://a-turl.de/asgn>
- 11 O'SULLIVAN, J. et al.: Nat. Rev. Endocrinol. 2022; 18: 385
- 12 SOGC: Stellungnahme vom 8. Nov. 2021; <https://a-turl.de/u3u6>
- 13 Embryotox: Paracetamol; Zugriff am 5. Apr. 2024; <https://a-turl.de/rc6d>

Therapiekritik

DUALE PLÄTTCHENHEMMUNG NACH MILDEM SCHLAGANFALL ODER HOCHRISIKO-TIA ... Zeitfenster bis 72 Stunden?

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) spricht eine starke Empfehlung *gegen* („soll nicht“) den routinemäßigen Einsatz einer dualen Plättchenhemmung bei akutem ischämischen Schlaganfall aus und nur eine offene Empfehlung („kann“) für ausgewählte Patienten mit „leichten“ ischämischen Insulten oder transitorisch ischämischen Attacken (TIA) mit hohem Schlaganfallrisiko, die keine systemische Thrombolyse oder endovaskuläre Therapie erhalten haben. Sie verwendet bewusst nicht die etablierte NIHSS*-Skala, konkretisiert aber auch nicht, was sie unter „leicht“ versteht.¹ Internationale Leitlinien geben dagegen eine starke Empfehlung („soll“) *für* eine duale Therapie mit Azetylsalicylsäure (ASS; ASPIRIN N, Generika) und Clopidogrel (PLAVIX, Generika), wenn bei Symptombeginn vor maximal 24 Stunden ein milder ischämischer Schlaganfall mit Punktwerten von 0 bis 3 gemäß NIHSS ohne Indikation zur Thrombolyse wegen „behindernder“ Symptome vorliegt oder eine TIA mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (Punktwert im ABCD²-Score** ≥ 4).²⁻⁵

Datenbasis für die internationalen Leitlinienempfehlungen bildet eine 2018 publizierte **systematische Übersicht** mit Metaanalyse, die drei doppelblinde randomisierte Studien um-

fasst, welche bei diesen Patienten (insgesamt 10.447) Clopidogrel plus ASS über 21 bis 90 Tage mit ASS allein vergleichen (a-t 2019; 50: 19-20). Die Gesamtzahl der Schlaganfälle nach 90 Tagen nimmt danach unter dualer Therapie signifikant relativ um 29% und absolut um 2,6% ab. Die Rate mäßig ausgeprägter oder schwerer nichttödlicher extrakranieller Blutungen steigt numerisch relativ um 71%, absolut um 0,2%. Nicht-tödliche intrakranielle Blutungen (0,3% vs. 0,2%) und die Mortalität (0,6% vs. 0,5%) bleiben unbeeinflusst.⁶

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die 2020 publizierte **THALES-Studie**,⁷ die bei 11.016 Patienten mit milden Schlaganfällen (NIHSS ≤ 5) oder TIA mit hohem Risiko (ABCD² ≥ 6) und ebenfalls Symptombeginn vor maximal 24 Stunden eine duale Therapie mit Ticagrelor (BRILIQUE; initial 180 mg, dann zweimal 90 mg/Tag) plus ASS (initial 300 mg bis 325 mg, dann 75 mg bis 100 mg/Tag) über 30 Tage mit ASS allein vergleicht: Bis Tag 30 sind Schlaganfälle insgesamt signifikant seltener (5,1% vs. 6,3%; Hazard Ratio [HR]) 0,81; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,69-0,95), mäßige oder schwere Blutungen nach GUSTO* (0,7% vs. 0,2%), darunter intrakranielle (0,4% vs. 0,1%) signifikant und tödliche Blutungen (0,2% vs. $< 0,1\%$) numerisch häufiger. Die Mortalität bleibt auch hier unbeeinflusst (0,6% vs. 0,5%).⁷ Mehrere Leitlinien geben seither eine Empfehlung auch für Ticagrelor plus ASS zur dualen Therapie, auch bei kleinen Schlaganfällen mit etwas größerer Symptomlast (NIHSS ≤ 5) oder TIA mit höherem Risiko (ABCD² ≥ 6).³⁻⁵

Aktuell prüft die in China durchgeführte Doppelblindstudie **INSPIRES**⁸ bei 6.100 im Mittel 65 Jahre alten Patienten (36% Frauen) mit bildgebend gesichertem milden ischämischen Schlaganfall (NIHSS ≤ 5) oder TIA mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (ABCD² ≥ 4), ob eine duale Therapie mit Clopidogrel (300 mg Tag 1, 75 mg/Tag bis Tag 90) plus ASS (100 mg bis 300 mg Tag 1, 100 mg/Tag bis Tag 21) auch bei Symptombeginn vor bis zu 72 Stunden Vorteile gegenüber ASS allein (100 mg bis 300 mg Tag 1, 100 mg/Tag bis Tag 90) bietet. 67% der Patienten haben eine Hypertonie, 27% einen Diabetes, 29% sind Raucher. Anamnestisch ist bei 29% ein ischämischer Schlaganfall bekannt, aber nur 14% nehmen Thrombozytenaggregationshemmer ein. Bei 13% liegt eine TIA vor, bei Patienten mit Schlaganfall ist die Symptomatik meist mild mit NIHSS-Punktwerten von 0 bis 3 (76%). Nach der Aktualisierung von Leitlinienempfehlungen durften ab 2019 Patienten mit NIHSS-Punktwerten von 0 bis 3 und maximal seit 24 Stunden bestehenden Symptomen (13%) nicht mehr aufgenommen werden. Bei 42% der Patienten liegt der Symptombeginn 24 bis 48 und bei 45% 48 bis 72 Stunden zurück.⁸

Bis Tag 90 treten unter der dualen Plättchenhemmung signifikant seltener neue Schlaganfälle (primärer Endpunkt) auf als unter ASS allein (7,3% versus 9,2%; HR 0,79; 95% CI 0,66-0,94), mäßige bis schwere Blutungen (nach GUSTO, primärer Sicherheitsendpunkt) sind jedoch häufiger (0,9% vs. 0,4%, HR 2,08; 95% CI; 1,07-4,04). Alle Analysen zu sekundären Endpunkten sind nicht für multiples Testen adjustiert, ischämische Schlaganfälle deshalb nur nominell signifikant seltener (6,8% vs. 9,0%; HR 0,75), hämorrhagische häufiger (0,5% vs. 0,2%; HR 3,01), wenngleich insgesamt selten. Nach dualer Therapie wird ein schlechtes neurologisches Outcome (mRS** ≥ 2) seltener beobachtet (9,9% vs. 11,4%; HR 0,87). Intrakranielle Blutungen (0,6% vs. 0,3%), tödliche Schlaganfälle (0,7% vs. 0,4%), kardiovaskuläre (0,7% vs. 0,5%) und Todesfälle insgesamt (1,2% vs. 1,0%) werden dagegen unter der Kombination numerisch häufiger beobachtet. Subgruppenanalysen von INSPIRES sind wegen fehlender Interaktionstests

* NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, 0-42 Punkte, 11 Items, pro Item max. 2-4 Punkte, der Schweregrad nimmt mit dem Punktwert zu. Klinische Schweregradeinteilungen wie „mild“, „klein“, „leicht“, „behindernd“ oder „nichtbehindernd“ sind nicht fest definiert und werden nicht einheitlich und ohne festen Bezug zu NIHSS-Punktwerten verwendet. Für Schlaganfälle mit NIHSS ≤ 5 verwenden wir hier als gängigen Ausdruck „mild“, ggf. ergänzt durch den konkreten NIHSS-Wert. Andere klinische Schweregrade sind in Parenthese gesetzt. Die NIHSS wird in Studien regelmäßig verwendet. Für die Praxis wird die Aussagekraft zum Teil kritisch gesehen, da trotz „behindernder“ Einzelsymptome Punktwerte unter 5 möglich sind.¹

** ABCD² = Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of TIA, and presence of Diabetes; Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos nach TIA, 0 bis 7 Punkte, Risiko steigt mit Punktzahl

* GUSTO = Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; **Schwere Blutung**: intrazerebral, tödlich oder relevante und therapiebedürftige hämodynamische Beeinträchtigung; **moderate Blutung**: keine hämodynamische Beeinträchtigung, aber Transfusion von Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat

** mRS = modifizierte Rankin Skala (0-6 Punkte; 0 = keine Symptome, 6 = Tod)

nur eingeschränkt beurteilbar. Der Zeitpunkt, zu dem die duale Therapie begonnen wird, hat aber offenbar keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu Schlaganfällen.⁸

Gemäß INSPIRES erzielt eine duale Plättchenhemmung bei milden Schlaganfällen und Hochrisiko-TIA in einem Zeitfenster bis zu 72 Stunden somit ähnliche Ergebnisse wie bei Beginn innerhalb von 24 Stunden. Das **begleitende Editorial**⁹ sieht in den Ergebnissen gute Argumente, das Zeitfenster für eine duale Therapie entsprechend auszuweiten und auch mehr als nur minimale Symptome zu akzeptieren (bis NIHSS 5). Die duale Therapie soll aber so früh wie möglich begonnen, ihre Dauer so kurz wie möglich gehalten und die Patienten sorgfältig ausgewählt werden. Keine Option für diese Therapie sieht der Autor bei hohem Blutungsrisiko, beispielsweise schweren Blutungen in der Anamnese, und bei schwereren Schlaganfällen, insbesondere wenn die Indikation und Möglichkeit einer Thrombolyse und/oder Thrombektomie gegeben sind.⁹

Diskutiert wird, ob Ergebnisse ausschließlich in China durchgeführter Studien zur dualen Plättchenhemmung auf andere Regionen **übertragbar** sind.^{1,8,9} Dabei werden häufigere intrakranielle Stenosen bei ischämischen Schlaganfällen asiatischer Patienten und Polymorphismen des zur Aktivierung von Clopidogrel nötigen CYP 2C19 angeführt. „Poor metabolizer“ mit reduzierter CYP-2C19-Aktivität sind in der chinesischen Bevölkerung mehrfach häufiger als in der mitteleuropäischen.¹⁰ Die Ergebnisse von INSPIRES dürften somit zumindest einen hier zu erwartenden Nutzen eher unter- als überschätzen und erscheinen uns ausreichend übertragbar.

Ungeklärt ist die **optimale Dauer** der dualen Plättchenhemmung. Leitlinien empfehlen meist die in den entsprechenden Studien geprüften Zeiten: Bis zu 21 Tage bei Clopidogrel und bis zu 30 Tage bei Ticagrelor.¹⁻⁵ Die Autoren der Metaanalyse schätzen auf Basis von Subanalysen die Nutzen-Schaden-Bilanz einer dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel jedoch bei einer Dauer von zehn Tagen als am günstigsten ein.⁶ Zu INSPIRES liegen so genannte Landmarkanalysen* zwar nicht vor, die Ereigniskurven lassen aber erkennen, dass der maximale Nutzen (Schlaganfallreduktion) von zusätzlichem Clopidogrel nach 10 bis 14 Tagen erreicht ist, mäßige bis schwere Blutungen dagegen erst ab etwa Tag 10 häufiger auftreten als unter ASS allein und die Differenz dann stetig bis Tag 90 zunimmt. Für Letzteres könnte eine Rolle spielen, dass die Patienten nach der dualen Therapie ab Tag 22 Clopidogrel und nicht ASS einnehmen.^{8,9} Landmarkanalysen der THALES-Studie zeigen gegenüber ASS von Beginn an eine kontinuierliche Zunahme mäßiger bis schwerer Blutungen unter der 30-tägigen dualen Therapie mit Ticagrelor, während die maximale Reduktion von Schlaganfällen oder Todesfällen (1,1%) schon an Tag 7 erreicht ist.¹¹ Wenn eine duale Plättchenhemmung zum Einsatz kommen soll, spricht unseres Erachtens daher viel für eine Begrenzung auf etwa zehn Tage, gefolgt von ASS allein.

Abzuwarten bleibt, wie die DGN auf die Daten reagiert. Bisher positioniert sie sich bei der Indikation für eine duale Plättchenhemmung bewusst in Abweichung zu international etablierten Leitlinien²⁻⁵ – mit Begründungen (vor allem Heterogenität der Studien, fehlende Übertragbarkeit),¹ die für uns nicht hinreichend nachvollziehbar sind. Sie räumt der systemischen Thrombolyse einen vergleichsweise hohen Stellenwert ein und rät unabhängig vom Schweregrad eines ischämischen Schlaganfalls nach NIHSS, so auch bei „leicht“ betroffenen Patienten (NIHSS ≤ 5), mit einer starken Empfehlung („soll“) zur Thrombolyse mit Alteplase (ACTILYSE), soweit „behindernde“ Symptome vorliegen, die nicht länger als 4,5 Stunden bestehen.¹ Welche Symptome „behindernd“ sind, ist jedoch weder in Leitlinien noch in Studien zur Thrombolyse einheitlich und verbindlich definiert.¹² Dennoch machen auch internationale Leitlinien in der Regel die Indikation zur

Thrombolyse von „behindernden“ Symptomen abhängig. Bei Patienten mit milden Schlaganfällen mit NIHSS-Punktwerten bis 5, aber ohne „behindernde“ Symptome (hier NIHSS-Einzel-Items ≤ 1) hat andererseits die ARAMIS-Studie¹³ (a-t 2023; 54: 61) die Nichtunterlegenheit einer innerhalb von 4,5 Stunden begonnenen dualen Therapie mit ASS plus Clopidogrel über zwölf Tage im Vergleich zur Thrombolyse mit Alteplase gezeigt, dazu mit deutlich geringerem Blutungsrisiko.¹³ Wir sehen sowohl bei der Leitlinie der DGN als auch generell Klärungsbedarf, welche Symptome vorliegen und wie schwer diese sein müssen, um bei milden Schlaganfällen eine Thrombolyse zu rechtfertigen.

Wenn das **Zeitfenster** für eine duale Therapie mit Clopidogrel **ausgedehnt** werden soll, müssen Patienten in besonderer Weise über Nutzen und Risiken **informiert** werden: Clopidogrel ist in Kombination mit ASS bei milden Schlaganfällen (NIHSS ≤ 3) und TIA mit erhöhtem Risiko aktuell nur bei Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden zugelassen.¹⁴ Obwohl in Leitlinien ebenfalls empfohlen³⁻⁵ oder erwähnt,¹ ist Ticagrelor dagegen für die Indikation gar nicht zugelassen.¹⁵ Eine Netzwerkmetaanalyse findet bei mildem akuten Schlaganfall oder TIA zwischen einer dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel oder mit Ticagrelor keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität, Schlaganfall- und Blutungsraten. Eine – wenn auch geringe – Besserung des neurologischen Outcome lässt sich nur für Clopidogrel sichern.¹⁶ Aus unserer Sicht ist bei Gesamtbetrachtung der Datenlage die duale Therapie mit Clopidogrel derjenigen mit Ticagrelor vorzuziehen.

■ Bei milden akuten ischämischen Schlaganfällen (NIHSS ≤ 3) oder transitorisch ischämischen Attacken (TIA) mit erhöhtem Schlaganfallrisiko verringert eine bis 24 Stunden nach Symptombeginn eingeleitete duale Plättchenhemmung mit Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN N, Generika) plus Clopidogrel (PLAVIX, Generika) gegenüber ASS allein die Schlaganfallrate innerhalb von 21 Tagen um 2,6%, mäßige bis schwere Blutungen nehmen um 0,2% zu.

■ Eine mit Ticagrelor (BRILIQUE) plus ASS bis 24 Stunden nach Symptombeginn initiierte duale Therapie vermindert bei milden Schlaganfällen (NIHSS ≤ 5) oder Hochrisiko-TIA in 30 Tagen Schlaganfälle um 1,3%. Mäßige bis schwere Blutungen nehmen um 0,5% zu, darunter intrakranielle um 0,3%.

■ Die aktuelle INSPIRES-Studie findet nach 90 Tagen auch bei Beginn bis 72 Stunden nach Einsetzen der Symptome eines milden Schlaganfalls (NIHSS ≤ 5) oder einer Hochrisiko-TIA unter einer dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel plus ASS über drei Wochen eine Reduktion von Schlaganfällen um 1,9% sowie ein geringfügig besseres neurologisches Outcome als unter ASS allein. Mäßige bis schwere Blutungen sind um 0,5% häufiger, wobei die Patienten nach der dualen Therapie jedoch Clopidogrel statt ASS einnehmen.

■ In der Gesamtschau, gestützt durch einige Landmarkanalysen, scheint sich das optimale Verhältnis zwischen verhinderten Schlaganfällen und Zunahme von Blutungen bereits nach etwa zehntägiger Dauer der dualen Therapie einzustellen.

■ In keiner der Studien hat eine duale Plättchenhemmung bei milden Schlaganfällen oder TIA mit erhöhtem Risiko einen Einfluss auf die Mortalität.

■ Unseres Erachtens spricht bei Patienten mit milden ischämischen Schlaganfällen (NIHSS ≤ 5) ohne Lyseindikation oder mit TIA und erhöhtem Schlaganfallrisiko, bei denen jeweils kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, die aktuelle Datenlage dafür, eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel plus ASS durchzuführen und, nach Aufklärung der Patienten auch über den Zulassungsstatus, noch bis zu 72 Stunden nach Symptombeginn einzuleiten, aber auf etwa zehn Tage zu begrenzen.

■ Die anschließende Sekundärprophylaxe sollte mit ASS und nur bei Unverträglichkeit mit Clopidogrel erfolgen.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Alteplase: ACTILYSE (A, CH)

* **Landmark** (= Grenzstein)-Analyse: Analyse, in der Ergebnisse innerhalb bestimmter Zeitabschnitte einer Studie gesondert ausgewertet werden.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Liraglutid, zur Gewichtsreduktion: SAXENDA (A, CH)

Semaglutid, zur Gewichtsreduktion: WEGOVY (A, CH)

Tirzepatid: MOUNJARO (A, CH)

■ Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt anders als internationale Leitlinien („soll“) nur eine vage Empfehlung („kann“) für eine duale Therapie bei ausgewählten Patienten mit „leichten“ Schlaganfällen ohne Lyseindikation oder TIA mit erhöhtem Schlaganfallrisiko. Unseres Erachtens sollte sie der aktuellen Datenlage angepasst werden.

■ Wir sehen für Leitlinien generell Klärungsbedarf, welcher Art und Schwere Symptome bei mildem Schlaganfall sein müssen, damit eine Thrombolyse angezeigt ist – auch in Abgrenzung zur dualen Plättchenhemmung.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 DGN: S2e-Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, Stand Okt. 2022; <https://a-turl.de/2brp>
- 2 POWERS, W.J. et al.: Stroke. 2019; **50**: e344-e418
- 3 DAWSON, J. et al.: Eur. Stroke J. 2021; **6**: CLXXXVII-CXCI
- 4 HERAN, M. et al.: Can. J. Neurol. Sci. 2024; **51**: 1-31
- 5 Stroke Foundation (Australien, Neuseeland): Clinical Guidelines for Stroke Management, 28. Juli 2023; <https://a-turl.de/3rp8>
- M 6 HAO, Q. et al.: Brit. J. Med. 2018; **363**: k5108 (10 Seiten)
- R 7 JOHNSTON, S.C. et al.: N. Engl. J. Med. 2020; **383**: 207-17
- R 8 GAO, Y. et al.: N. Engl. J. Med. 2023; **389**: 2413-24
- 9 KIM, A.S.: N. Engl. J. Med. 2023; **389**: 2478-9
- 10 DEAN, L., KANE, M.: Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype, Stand Dez. 2022. In: PRATT, V.M. et al. (Hrsg.): Medical Genetics Summaries; <https://a-turl.de/svti>
- R 11 WANG, Y. et al.: Neurology 2022; **99**: e46-e54
- 12 BERGE, E. et al.: Eur. Stroke J. 2021; **6**: I-LXII
- R 13 CHEN, H.S. et al.: JAMA 2023; **329**: 2135-44
- 14 Sanofi: Fachinformation ISCOVER 75 mg, Stand Dez. 2022
- 15 AstraZeneca: Fachinformation BRILIQUE 90 mg, Stand März 2022
- M 16 LUN, R. et al.: JAMA Neurol. 2022; **79**: 141-8

Neu auf dem Markt

NEUE INDIKATION: ▼TIRZEPATID (MOUNJARO) ZUR GEWICHTSABNAHME

Seit November 2023 wird der GLP-1- und GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid)-Rezeptoragonist ▼Tirzepatid (MOUNJARO; a-t 2023; **54**: 91-2) in Deutschland als Antidiabetikum angeboten. Seit Dezember 2023 ist er auch als Zusatz zu Lebensstilveränderungen zur Gewichtsabnahme Erwachsener zugelassen, bei Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 30 kg/m²) oder bei Übergewicht mit einem BMI ab 27 kg/m² in Kombination mit mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung.¹ Damit ist Tirzepatid nach den reinen GLP-1-Agonisten Semaglutid (WEGOVY; a-t 2023; **54**: 57-61) und Liraglutid (SAXENDA; a-t 2016; **47**: 47-8) das dritte inkretinbasierte Antiadiposium im Handel.

EIGENSCHAFTEN: GLP-1- und GIP-Rezeptoren sollen unter anderem in Bereichen des Gehirns exprimiert werden, die für die Appetitregulierung wichtig sind.¹ GLP-1 wird als physiologischer Regulator des Appetits und der Kalorienaufnahme angesehen. Nichtklinische Studien deuten darauf hin, dass der Zusatz von GIP einen Beitrag zur Regulierung der Nahrungsaufnahme leisten könnte.²

Dosierung Erhaltungsdosis nach langsamer schrittweiser Aufdosierung wie bei Typ-2-Diabetes: 5 mg, 10 mg oder maximal 15 mg einmal wöchentlich subkutan (s.c.)

WIRKSAMKEIT: Zur Wirksamkeit von Tirzepatid zur Gewichtsreduktion liegen vier randomisierte doppelblinde Studien vor (SURMOUNT-1 bis -4), an denen insgesamt 5.066 im Mittel 45 bis 54 Jahre alte Personen (65% Frauen) teilnehmen.³⁻⁷ In SURMOUNT-2 muss neben einem BMI von mindestens 27 kg/m² ein Typ-2-Diabetes (HbA_{1c} 7% bis 10%) vorliegen.⁴ Dieser ist in den drei übrigen Studien ein Ausschlusskriterium. Die Probanden haben hier entweder einen BMI ab 30 kg/m² oder einen BMI ab 27 kg/m², der von mindestens einer (anderen) gewichtsassozierten Erkrankung begleitet ist (Bluthochdruck, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, Herz-Kreislauf-Erkrankung).^{3,5,6} Das mittlere Ausgangsgewicht liegt in Studien ohne Diabetes zwischen 105 kg und

110 kg (BMI 38-39 kg/m²),^{3,5-7} in der Studie mit Diabetes bei 101 kg (BMI 36 kg/m²).⁴

In SURMOUNT-1 wenden die Teilnehmer einmal wöchentlich s.c. 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid oder Placebo an,³ in SURMOUNT-2 10 mg oder 15 mg,⁴ jeweils zusätzlich zu Lebensstilberatung (Ziel: Aufnahme von 500 kcal weniger pro Tag, körperliche Aktivität über mindestens 150 min/Woche).^{3,4} Nach 72 Wochen ist das Körpergewicht unter Verum gegenüber Placebo signifikant gesunken, bei Personen ohne Diabetes im Mittel um 15% bis 21% versus 3% (Differenz [Δ] 12% bis 18%), bei Personen mit Diabetes um 13% bzw. 15% vs. 3% (Δ 10% bzw. 12%).^{3,4*} Auch in ergänzend von der EMA betrachteten nachträglichen Subgruppenauswertungen (BMI ≥ 27 kg/m²) von fünf Phase-III-Studien zu Typ-2-Diabetes zeigt sich ein geringerer Effekt bei Diabetespatienten: Hier nimmt das Körpergewicht unter 5 mg, 10 mg oder 15 mg Tirzepatid innerhalb von 40 bzw. 52 Wochen durchschnittlich um etwa 6% bis 12% gegenüber Studienbeginn ab.⁸

In SURMOUNT-3 wird Tirzepatid in maximal tolerierter Dosis (10 mg oder 15 mg) bei Personen geprüft, die zuvor erfolgreich eine 12-wöchige intensive Lifestyle-Intervention durchlaufen haben (Gewichtsrückgang um mindestens 5%). Hier sinkt das Körpergewicht unter Verum in 72 Wochen durchschnittlich um 18%, während es unter Placebo um 3% steigt (Δ 21%).^{5*}

Ähnlich wie unter Semaglutid geht der erzielte Effekt nach Absetzen zurück: Wird Tirzepatid nach randomisierter Zuteilung im Anschluss an eine 36-wöchige offene Anwendung der maximal tolerierten Dosis (10 mg oder 15 mg; durchschnittlicher Gewichtsverlust 21%) durch Placebo ersetzt, steigt das Körpergewicht in den folgenden 52 Wochen im Mittel um 14%. Unter Beibehaltung des Inkretinmimetikums geht es hingegen um weitere 6% zurück (SURMOUNT-4).⁶

Die mittels SF-36v2** erfasste Lebensqualität verbessert sich unter Tirzepatid (10 mg und 15 mg gepoolt) im Durchschnitt mit knapp 4 Punkten signifikant stärker als unter Placebo (2 Punkte).³ Beide Werte liegen jedoch unterhalb der von der EMA benannten Schwelle einer klinisch aussagekräftigen Verbesserung (Anstieg um mindestens 5,76 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).⁸

Ein offener randomisierter Direktvergleich zwischen Tirzepatid und 2,4 mg Semaglutid mit übergewichtigen bzw. adipösen Probanden ohne Diabetes soll Ende 2024 abgeschlossen werden.^{10,11} Bei vergleichender Betrachtung der Phase-III-Studien zur Gewichtsabnahme scheint der Effekt von Tirzepatid größer zu sein: Unter einmal wöchentlich 2,4 mg Semaglutid sinkt das Körpergewicht übergewichtiger oder adipöser Erwachsener ohne Diabetes in Ein-Jahres-Studien 10% bis 12% stärker als unter Placebo, bei Diabetespatienten um 6% stärker (a-t 2023; **54**: 57-61).

Seit März 2024 ist der GLP-1-Agonist Semaglutid in den USA bei übergewichtigen oder adipösen Erwachsenen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung auch zur Senkung des Risikos von kardiovaskulär bedingtem Tod sowie Herzinfarkt und Schlaganfall zugelassen.¹² Die Indikationserweiterung basiert auf Ergebnissen der randomisierten SELECT-Studie zur kardiovaskulären Sekundärprävention (a-t 2023; **54**: 88). Entsprechende Belege eines klinischen, über den Gewichtsverlust hinausgehenden patientenrelevanten Nutzens fehlen bislang für Tirzepatid. Erste Resultate einer kardiovaskulären Endpunktstudie bei Diabetespatienten sind im Laufe dieses Jahres zu erwarten, eine Studie zum Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko Übergewichtiger bzw. Adipöser ohne Diabetes soll 2027 abgeschlossen werden.¹⁰

SICHERHEIT: In Studien zur Gewichtsreduktion setzen mehr Teilnehmer Tirzepatid wegen unerwünschter Effekte ab

* p-Wert $< 0,001$ ³⁻⁵

** SF-36v2 = Short Form Health Survey Version 2, Akutform: erfasst Gesundheitsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität (hier: Domäne körperliche Funktion; Scorebereich 19,0 bis 57,6 Punkte). Ein Anstieg der Punktzahl entspricht einer Verbesserung.^{3,9}

als Plazebo (SURMOUNT-1 und -2: 5% bis 7% vs. 3%). Wie unter reinen GLP-1-Agonisten ist auch unter Tirzepatid (alle Dosierungen) sehr häufig mit **gastrointestinalen Ereignissen** zu rechnen (56% vs. 30%).² Störeffekte wie Übelkeit (25% bis 29% vs. 8%), Diarrhö (19% bis 23% vs. 8%) und Erbrechen (8% bis 13% vs. 2%) können Dehydratation hervorrufen, was zur Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich akutem Nierenversagen führen kann.^{1,2} **Verstopfung** ist ebenfalls sehr häufig (11% bis 17% vs. 5%).² In den USA enthält die Produktinformation von Tirzepatid² – wie bei allen GLP-1-Agonisten (a-t 2020; 51: 7) – einen Hinweis auf Ileus. Bereits 2023 lagen der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA 90 Verdachtsberichte zu Darmverschluss unter diesen Mitteln vor.¹³ Die Behörde prüft zudem derzeit ein mögliches, am ehesten durch die verlangsamte Magenentleerung erhöhtes **Aspirationsrisiko** (a-t 2023; 54: 64).¹⁴ Auch **Cholezystitis** wird in Studien zur Gewichtsreduktion häufiger unter Tirzepatid beobachtet (0,7% vs. 0,2%), **Pankreatitis** hingegen nicht (0,2% vs. 0,2%). **Lipase und Pankreasamylase** steigen im Studienverlauf jedoch deutlich an (durchschnittlich um 28% bis 35% bzw. 20% bis 25% vs. 6% bzw. 2%).²

Häufiger als unter Plazebo werden unter Tirzepatid zudem Fatigue (5% bis 7% vs. 3%) und Schwindel (4% bis 5% vs. 2%) berichtet.² Der **systolische Blutdruck** sinkt bei Menschen ohne und mit Diabetes stärker als unter Plazebo (durchschnittlich -7 mmHg bzw. -6 mmHg vs. jeweils -1 mmHg).^{3,4} Häufig ist mit Hypotonie zu rechnen, diese Störwirkung wurde in der Fachinformation neu ergänzt.^{1,8}

Reaktionen an der Injektionsstelle treten ebenfalls häufig auf (6% bis 8% vs. 2%). Zu **schweren Überempfindlichkeitsreaktionen** kommt es unter Verum bei insgesamt 0,1% (Plazebo 0). Unter reinen GLP-1-Agonisten sowie unter Tirzepatid bei Diabetes sind Anaphylaxie und Angioödem beschrieben.²

Hypoglykämie (Blutzucker < 54 mg/dl) ist bei Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes unter Tirzepatid häufiger als unter Plazebo (4% bzw. 5% vs. 1%), vor allem in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (mit: 9% bis 12%; ohne: 2% bis 3%).⁴ Daher ist für diese wie auch für Insulin bei Komedikation mit Tirzepatid eine Dosisreduktion zu erwägen.¹

Depression oder Suizidgedanken treten in SURMOUNT-1, der bisher größten Studie des Programms, unter Tirzepatid bei 0,2% bis 0,3% der Patienten auf (Plazebo 0).³ Die FDA evaluiert derzeit das Risiko für Suizidalität unter Inkretinmimetika, gemäß einer Zwischenbewertung allerdings bislang ohne Nachweis eines Zusammenhangs.^{14,15} Eine entsprechende Analyse der EMA zu GLP-1-Agonisten ist ebenfalls noch nicht abgeschlossen.¹⁶

Ähnlich wie unter Semaglutid kommt es unter Tirzepatid häufig zu **Haarausfall** (4% bis 5% vs. 1%). Auch diesem potenziellen Risikosignal geht die FDA derzeit nach.¹⁴

Anders als in Europa ist Tirzepatid in den USA bei multiplem endokriner Neoplasie Typ 2 sowie medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Eigen- bzw. Familienanamnese kontraindiziert. Darauf wird dort – wie auch auf das Auftreten von C-Zell-Tumoren der Schilddrüse bei Nagetieren – mittels „**boxed warning**“ hingewiesen.² Gelegentlich ist mit erhöhten Serumcalcitoninwerten zu rechnen.¹ Medulläre Schilddrüsenkarzinome werden in den vier SURMOUNT-Studien nicht beobachtet, auch **maligne Erkrankungen** insgesamt sind nicht gehäuft aufgetreten (0,5% bis 1,7% vs. 2%).³⁻⁶ Die Dauer der klinischen Studien, die der EMA vorliegen, erlaubt der Behörde zufolge jedoch keine Identifizierung von Ereignissen mit langer Latenz.⁸ Daten zur langfristigen Anwendung von Tirzepatid stehen aus,¹⁰ ebenso Ergebnisse von der FDA und der EMA zusätzlich geforderter Sicherheitsstudien.^{17,18}

KOSTEN: Für Tirzepatid (MOUNJARO) sind bei einjähriger Behandlung mit einmal wöchentlich 10 mg s.c. 4.183 € aufzuwenden, knapp 7% mehr als für den ebenfalls sehr teuren GLP-1-Agonisten Semaglutid (WEGOVY; jährlich 3.926 €

bei einmal wöchentlich 2,4 mg s.c.). Tirzepatid wird hierzulande wie alle Antiadiposita als **Lifestylemittel** eingestuft. Die Kosten werden daher von gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestätigte unlängst die Eingruppierung von Semaglutid zur Gewichtsreduktion als Lifestylearzneimittel, trotz der Daten der SELECT-Studie. Das entscheidende Einordnungskriterium ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Diese ist derzeit beim Semaglutid-Präparat WEGOVY auf Gewichtsreduktion begrenzt. Bei einer **Zulassungserweiterung zur kardiovaskulären Sekundärprävention** in Europa, die der Anbieter Novo Nordisk bereits beantragt hat, würde WEGOVY in dieser Indikation nicht unter die Regelung fallen.¹⁹

TIRZEPATID IM KOSTENVERGLEICH (€)				OP	1 Jahr*
Tirzepatid	MOUNJARO	Lilly	4 Inj.Fl. zu 10 mg	321,79	4.183,27
Semaglutid	WEGOVY	Novo Nord.	1 FPen zu 9,6 mg	301,97	3.925,61

* für einmal wöchentlich 10 mg Tirzepatid bzw. 2,4 mg Semaglutid s.c.

■ **Mit dem GLP-1- und GIP-Agonisten ▼Tirzepatid (MOUNJARO) ist nach den beiden GLP-1-Agonisten Semaglutid (WEGOVY) und Liraglutid (SAXENDA) nun das dritte inkretinbasierte Antiadiposikum im Handel. Wie diese ist es zugelassen zur Gewichtsreduktion Erwachsener mit Adipositas (BMI ab 30 kg/m²) oder bei Übergewicht (BMI ab 27 kg/m²) mit mindestens einer gewichtsassozierten Begleiterkrankung.**

■ **In randomisierten Studien geht das Ausgangsgewicht unter 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid gegenüber Plazebo bei Personen ohne Diabetes um 12% bis 18% stärker zurück, bei Personen mit Diabetes um 10% bis 12% mehr. Wird das Mittel abgesetzt, steigt das Körpergewicht wieder an.**

■ **Während zur Gewichtsreduktion unter Semaglutid mittlerweile Daten zur Senkung kardiovaskulärer Ereignisse in der Sekundärprävention vorliegen, fehlen bisher entsprechende Belege für Tirzepatid.**

■ **Unerwünschte Effekte – überwiegend gastrointestinale – ähneln denen der reinen GLP-1-Agonisten. Langzeitdaten, auch zu Risiken von Tirzepatid, bleiben abzuwarten.**

■ **Angesichts der aktuell unklaren Nutzen-Schaden-Bilanz raten wir beim derzeitigen Kenntnisstand von der Anwendung des kostspieligen Antiadipositus ab.**

(R = randomisierte Studie)

- Lilly: Fachinformation MOUNJARO, Stand Dez. 2023
- Lilly: US-am. Produktinformation ZEPBOUND, Stand Nov. 2023; <https://a-turl.de/gte4>
- R 3 JASTREBOFF, A.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 387: 205-16
- R 4 GARVEY, W.T. et al.: Lancet 2023; 402: 613-26
- R 5 WADDEN, T.A. et al.: Nature Medicine 2023; 29: 2909-18
- R 6 ARONNE, L.J. et al.: JAMA 2024; 331: 38-48
- 7 LE ROUX, C.W. et al.: Obesity (Silver Spring) 2023; 31: 96-110
- 8 EMA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) MOUNJARO, Stand März 2024; <https://a-turl.de/a2rf>
- 9 QualityMetric: Internetseite, Stand 1. Febr. 2022; <https://a-turl.de/2cee>
- 10 Lilly: ClinicalTrials.gov, Zugriff Apr. 2024; <https://a-turl.de/5wz8>
- 11 Lilly: Internetseite, Zugriff Apr. 2024; <https://a-turl.de/a7fe>
- 12 FDA: Pressemitteilung vom 8. März 2024; <https://a-turl.de/j64w>
- 13 The Medical Letter 2023; 65: 191-2
- 14 FDA: FAERS Quaterly Watchlist Juli bis Sept. 2023; <https://a-turl.de/gype>
- 15 FDA: Drug Safety Communication, 11. Jan. 2024; <https://a-turl.de/dfze>
- 16 EMA: Meeting highlights, 1. Dez. 2023; <https://a-turl.de/cjji>
- 17 EMA: Risk Management Plan, Stand 21. Febr. 2024; <https://a-turl.de/fdze>
- 18 FDA: Approval Letter, 11. Aug. 2023; <https://a-turl.de/4jy5>
- 19 G-BA: Zusammenfassende Dokumentation, 21. März 2024; <https://a-turl.de/rfkkp>

Vorsicht Desinformation

Fett-weg-Spritze LEMON BOTTLE und Nahrungsergänzungsmittel zum Abnehmen: Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic stuft die Fett-weg-Spritze LEMON BOTTLE – auch „Zitronenflasche“ genannt – als illegales Arzneimittel ein.¹ Die Injektionslösung zur Lipolyse wird im Internet sowie in sozialen Medien wie TikTok und Instagram als

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Allopurinol:
ZYLORIC
(A, CH)

„natürliches Produkt“² und Alternative zur Fettabmung bei Fettablagerungen an so genannten Problemzonen wie Doppelkinn, Oberschenkel u.a. angepriesen. Die medizinische Wirksamkeit von LEMON BOTTLE ist wissenschaftlich nicht belegt.¹ Weder in der Schweiz noch in Deutschland existiert eine Zulassung als Arzneimittel. Der deutsche Anbieter verspricht höchste Qualität mit strengem Herstellungsstandard und einer „Produktionsfabrik, die über unübertroffene Technologien verfügt“.² Derartige Behauptungen erachten wir als Desinformation: In Produktmustern, die die Swissmedic über verschiedene Quellen besorgt hat, kann das Behörden-eigene Labor die deklarierten Bestandteile Bromelain, Lecithin und Vitamin B₂ nicht nachweisen. In einer der Proben findet das Labor nur Koffein. Auch die Verträglichkeit steht infrage. Die Anwendung des Produktes kann – so Swissmedic – „ein Gesundheitsrisiko“ bedeuten.¹ Mögliche Risiken sind beispielsweise allergische Reaktionen, Dellenbildung, Nekrosen und Schädigung von Nerven. Laut der für die Überwachung des Anbieters von LEMON BOTTLE zuständigen Landesbehörde wird die Verkehrsfähigkeit des Produktes hierzulande aktuell geprüft. Zum laufenden Verfahren will sie keine konkreten Auskünfte geben.³ Insbesondere im Bereich von Nahrungsergänzungsmitteln, die über das Internet zum Abnehmen propagiert und per Versandhandel (e-a-t 11/2018) vertrieben werden, sind Desinformationen verbreitet. In einer Vielzahl angeblich 100% natürlicher Produkte und sogar in Kräutertees^{4,5} wurden bedenkliche Wirkstoffe entdeckt, wie der seit 2010 wegen Kardiotoxizität als Arzneimittel verbotene Appetithemmer Sibutramin (früher REDUCTIL; a-t 2014: 45: 121) oder das potenziell karzinogene Abführmittel Phenolphthalein (früher DARMOL u.a.; a-t 1997; Nr. 9: 100).^{6,7} Es ist dringend davor zu warnen, Mittel zum Abnehmen im Internet zu bestellen. „Sie sind im besten Fall einfach nur wirkungslos, im schlimmsten Fall sogar gesundheitsschädlich.“⁷

- 1 Swissmedic: Pressemitteilung vom 26. März 2024; <https://a-turl.de/cweg>
- 2 über: <https://pharma-medical-germany.de> (Zugriff 2. April 2024)
- 3 Bezirksregierung Münster: Scheiben vom 4. Apr. 2024
- 4 BVL: Lebensmittelwarnung.de, 14. Aug. 2023; <https://a-turl.de/rmib>
- 5 Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz, Mitteilung vom 28. März 2023; <https://a-turl.de/zvgx>
- 6 Verbraucherzentrale: Lebensbedrohliches Sibutramin, 8. Nov. 2023; <https://a-turl.de/ivi8>
- 7 Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz, undat. Mitteilung; <https://a-turl.de/hv6g>

Korrespondenz

VITAMIN C BEI HYPERURIKÄMIE?

In der DEGAM-Leitlinie zur chronischen Gicht wird Vitamin C als mögliche Behandlungsoption der Hyperurikämie erwähnt. Ihre Einschätzung würde mich interessieren.

Dr. med. F. KÖNIG (Hausarzt)
22303 Hamburg
Interessenkonflikt: *keiner*

Nach der 2020 publizierten S2e-Leitlinie „Häufige Gichtanfälle und chronische Gicht“¹ der Deutschen Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) „könnte“ zur Senkung des Harnsäurespiegels in Einzelfällen eine Vitamin-C-Einnahme erwogen werden. Eine Dosierung von täglich 500 mg (mittlere Dosis in Studien) gelte dabei als sicher. Die Autoren halten jedoch fest, dass unklar ist, ob darunter weniger Gichtanfälle auftreten und, wenn ja, nach welcher Behandlungsdauer damit zu rechnen ist. Der Effekt auf den Harnsäurespiegel sei zudem klein.¹

Die DEGAM begründet ihre ausgesprochen weiche Empfehlung mit Daten, die in einer Leitlinie des American College of Physicians² von 2016 zitiert werden und aus denen eine „geringe Evidenzqualität“ abgeleitet wird.¹ Es handelt sich um eine Metaanalyse von 2011,³ die den Einfluss von Vitamin C auf den Harnsäurespiegel im Serum untersucht und einen geringen signifikanten Effekt ermittelt. Eingeschlossen sind 13 sehr heterogene randomisierte Studien, die bis auf eine (184 Teilnehmer) allesamt sehr klein sind, überwiegend gesunde Erwachsene einschließen und zum Teil Vitamin C in Kombination mit anderen Vitaminen, Mineralstoffen oder Arzneimitteln prüfen. Nur in sechs Untersuchungen nimmt darunter der Harnsäurespiegel im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab.³ Auch in einer von der DEGAM zusätzlich aufgeführten neueren qualitativ mangelhaften Studie⁴ von 2016 aus Bangladesh mit 98 Teilnehmern mindert Vitamin C den Harnsäurespiegel nicht signifikant. Sie schließt explizit keine Gichtpatienten ein.

Wie auch die Autoren eines Cochrane-Reviews von 2021⁵ finden wir zur Anwendung bei Gichtpatienten nur eine einzige sehr kleine randomisierte Pilotstudie.^{6*} Dort werden täglich 500 mg Vitamin C als Zusatz zu Allopurinol (ALLOBETA u.a.) mit Dosiserhöhung von Allopurinol verglichen oder – bei Neubeginn der Behandlung – Vitamin C allein mit Allopurinol. Auch diese Studie, die schon aufgrund ihrer geringen Größe (n = 40) als Nutzenbeleg unzureichend ist, untersucht statt klinischer Endpunkte lediglich den Einfluss auf den Harnsäurespiegel, der hier durch Vitamin C ebenfalls nicht signifikant reduziert wird.⁶

■ Unseres Erachtens reicht die Evidenz nicht aus, um Vitamin C zur Behandlung der Gicht oder Hyperurikämie zu empfehlen.

- 1 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Häufige Gichtanfälle und chronische Gicht, S2e-Leitlinie, Stand März 2019; <https://a-turl.de/7a6p>
- 2 QASEEM, A. et al.: Ann. Intern. Med. 2017; **166**: 58-68
- 3 JURASCHEK, S.P. et al.: Arthritis Care Res. (Hoboken) 2011; **63**: 1295-306
- 4 CHOUDHURY, M.R. et al.: Mymensingh Med. J. 2016; **25**: 681-5
- 5 ANDRES, M. et al.: Dietary supplements for chronic gout. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Nov. 2021
- 6 STAMP, L.K. et al.: Arthritis Rheum. 2013; **65**: 1636-42
- 7 LIU, X.X. et al.: Complement. Ther. Med. 2021; **60**: 102761 (7 Seiten)
- 8 ZENG, X.G. et al.: China Foreign Medical Treatment 2016; **27**: 115-7 (Abstract)

* In einer chinesischen Metaanalyse⁷ von 2021 sind zudem drei ebenfalls aus China stammende randomisierte Studien bei Patienten mit Hyperurikämie aufgeführt. In zwei dieser Studien soll der Harnsäurespiegel unter Vitamin C signifikant sinken. Sie sind bis auf ein englischsprachiges Abstract⁸ für uns per Datenbankrecherche (PubMed u.a.) allerdings nicht auffindbar und daher nicht weiter zu beurteilen.

arznei-telegramm® Bergstraße 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de, vertrieb@arznei-telegramm.de

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, HRB 64895 B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Redaktion: M. BARTZ, Arzt, W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. J. DOBBERKE, Dr. med. A.-L. DOHRMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. HALM, Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, K. NAGY-MAJOR, Ärztin, S. SCHENK, Ärztin, Dr. med. J. SEFFRIN, R. SIEWCZYNSKI, Arzt, Dr. med. A. von MAXEN, Dr. med. I. von SEGGERN, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Erklärungen zu Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet. Das **arznei-telegramm® (a-t)** wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Das a-t erscheint monatlich.

Jahresbezugspreis: Einzelpersonen digital inkl. online: 64,50 €, print inkl. online: 72 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 81 €

Studierende (Nachweis erforderl.) digital inkl. online: 41 €, print inkl. online: 48 €, Kombiabo: 53 €

Mehrfachleser, Firmen, Institutionen (bis 5 Nutzer) digital inkl. online: 133 €, print inkl. online: 150,50 €, Kombiabo: 168,50 € (mehr Nutzer auf Anfrage)

Ausland: zzgl. 11 € Versand (print, Kombiabo)

Die im Heft angegebenen Internetadressen werden am Drucklegungstag geprüft. Die Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2024, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



www.arznei-telegramm.de

Kurz und bündig

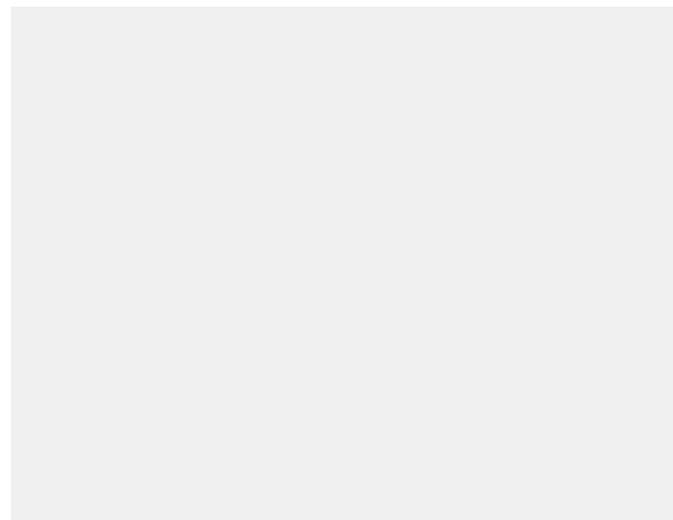
Morbus DUPUYTREN – Behandlungsoptionen im Vergleich: Morbus DUPUYTREN ist eine langsam fortschreitende Erkrankung des Bindegewebes der Hohlhand mit möglicher Ausbildung von Beugekontrakturen betroffener Finger.¹ In einer pragmatischen multizentrischen Studie (DETECT) werden nun erstmals drei Behandlungsstrategien randomisiert verglichen.² Die 302 Teilnehmenden (81% Männer) sind im Mittel 65 bis 66 Jahre alt, haben ein bislang unbehandeltes Streckdefizit von mindestens 20° (Grund- und/oder Mittelgelenk mindestens eines Fingers, abgesehen vom Daumen), maximal 135° Beugekontraktur (durchschnittlich 61° bis 65°) und einen tastbaren Bindegewebsstrang. Sie werden entweder offen chirurgischer Entfernung von erkranktem Gewebe (limitierte Fasziektomie), Injektion von Kollagenase (XIAPEX, seit 2012 hierzulande außer Handel; a-t 2012; 43: 13-4) oder perkutaner Nadelfasziotomie (Durchstechung des Strangs mit Kanüle) zugeteilt. Als **primärer Endpunkt** ist Behandlungserfolg nach fünf Jahren definiert – mindestens 50% reduzierte Kontraktur aller behandelten Finger (verblindet erhoben) mit Bejahung der Frage, ob die Teilnehmenden den erzielten Zustand so belassen würden. Aktuell werden Daten einer geplanten Zwischenauswertung publiziert: Behandlungserfolg erreichen nach drei Monaten in jeder Gruppe etwa 70%. **Nach zwei Jahren** liegt der Anteil in der operativen Gruppe mit 78% signifikant höher als in der Kollagenase- bzw. Nadelfasziotomiegruppe, wo er auf 65% bzw. 50% absinkt. Bei 44% im chirurgischen Arm findet sich dann nur noch eine residuelle Kontraktur von 0° bis 5° gegenüber 35% bzw. 25%. Auch die globale Veränderung* wird in der operativen Gruppe besser bewertet, 71% (gegenüber 51% bzw. 41%) geben deutliche Verbesserung an. Seltener wird bei ihnen eine Reintervention durchgeführt (1% versus jeweils 10%). Keine Unterschiede bestehen bei erfragter Hand-Funktion sowie Lebensqualität.² In einer kleineren randomisierten Studie (111 Personen) von 2012, in der Rezidive fünf Jahre nach limitierter Fasziektomie signifikant seltener sind als nach Nadelfasziotomie (21% vs. 85%), ist die Zufriedenheit nach offen chirurgischem Vorgehen höher als nach Nadelfasziotomie. Dennoch gibt mehr als die Hälfte der Patienten bei Folgeintervention dem weniger invasiven Verfahren den Vorzug.³ Schwerwiegende **Komplikationen** treten in DETECT nach Operation bei 2% auf (Arterien- bzw. Nervenverletzung), nach Nadelfasziotomie bei 1% (Sehnenruptur).² Eine Beobachtungsstudie von 2016, die limitierte Fasziektomie mit Nadelfasziotomie vergleicht (n = 103 bzw. 78), erfasst schwerwiegende Komplikationen bei 2% bzw. 3%, darunter auch Nervenläsionen beim perkutanen Verfahren. „Milde“ Ereignisse werden nach der Operation jedoch deutlich häufiger registriert (24% vs. 5%), darunter passagere Nervenläsion (17% vs. 3%), Narbenbildung (5% vs. 0) und Wundheilungsstörungen (2% vs. 0).⁴ Mit der DETECT-Studie stehen zur Beratung bei Morbus DUPUYTREN neue Daten zur Verfügung. Weitere Auswertungen nach fünf und zehn Jahren sind geplant, –Red.

(R = randomisierte Studie)

- 1 RUETTERMANN, M. et al.: Dt. Ärzteblatt 2021; 118: 781-8
- R 2 RÄISÄNEN, M.P. et al.: Ann. Intern. Med. 2024; 177: 280-90
- R 3 VAN RIJSEN, A.L. et al.: Plast. Reconstr. Surg. 2012; 129: 469-77
- 4 ZHOU, C. et al.: Plast. Reconstr. Surg. 2016; 138: 837-46

Kein Fencheltee für Säuglinge und Kleinkinder sowie in Schwangerschaft und Stillzeit: Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic¹ informiert über Beschränkungen bei fenchelhaltigen Arzneimitteln, denen traditionsgemäß unter anderem bei leichten Magen-Darm-Beschwerden entblähende und krampflösende Eigenschaften zugeschrieben werden.^{2,3} Schwangere und Stillende sollen demnach keinen Fencheltee und auch keine anderen Arzneimittel mit Fenchel zu

* 5-stufige Skala (viel schlechter, etwas schlechter, unverändert, etwas besser, viel besser)



sich nehmen, Kinder unter vier Jahren nur in Absprache mit Ärzten oder Apothekern.¹ Die europäische Arzneimittelagentur EMA hat im Januar 2024 den europäischen Beurteilungsbericht zu Fenchel aktualisiert, in dem die Anwendung bei Kindern unter vier Jahren überhaupt nicht mehr empfohlen wird und auch für alle anderen Altersgruppen Dosierung und Anwendungsdauer begrenzt werden.³ Hintergrund ist die Bewertung von Studien zur Toxizität von **Estragol**,⁴ eines natürlichen Bestandteils des ätherischen Öls von Fenchel, vom Mai 2023. Für Estragol sind aus Versuchen mit Nagetieren schon seit Jahrzehnten genotoxische und kanzerogene Effekte bekannt. Deren Übertragbarkeit auf den Menschen kann als plausibel erachtet werden.³ Von genotoxischen Stoffen geht potenziell schon bei geringen Konzentrationen eine Gesundheitsgefahr aus. Ein Schwellenwert, unterhalb dessen kein Gesundheitsrisiko besteht, existiert nicht.⁷ Auf Basis der toxikologischen Daten sind aber Richtwerte für die maximale tägliche Aufnahme errechnet worden.⁴ Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes erscheint es trotz der noch lückenhaften Datenlage sinnvoll, die Estragolexposition einzuschränken. Dies gilt unseres Erachtens auch für als Lebensmittel vertriebene fenchelhaltige Tees, die nicht in die Zuständigkeit der Arzneimittelbehörden fallen. Bei Stichproben im Lebensmittelhandel finden wir auf Verpackungen solcher Tees weder Hinweise auf den Estragolgehalt noch auf Anwendungsbeschränkungen für besonders sensible Personengruppen. Anbieter fenchelhaltiger Arzneimittel sind bereits im März 2022 von der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) darauf hingewiesen worden, innerhalb von zwei Jahren ihre Produkte zu überprüfen und durch geeignete Maßnahmen die Estragolexposition so niedrig wie möglich zu halten.⁸ Dies erwarten wir auch von den Lebensmittelproduzenten, –Red.

- 1 Swissmedic: Mitteilung vom 6. März 2024; <https://a-turl.de/2mw7>
- 2 EMA: European Union herbal monograph on Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. vulgare, fructus, Stand 31. Jan. 2024; <https://a-turl.de/65ik>
- 3 EMA: European Public Assessment Report (EPAR) Foeniculum vulgare Miller, Stand 31. Jan. 2024; <https://a-turl.de/5at5>
- 4 EMA: Public Statement vom 12. Mai 2023; <https://a-turl.de/wmd6>
- 5 BgVV: Minimierung von Estragol und Methyleugenol-Gehalten in Lebensmitteln, 15. Jan. 2002; <https://a-turl.de/j8ih>
- 6 BfR: E-Mail vom 20. März 2024
- 7 European Commission et al.: Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole, 26. Sept. 2001; <https://a-turl.de/qvz3>
- 8 CMDh: Report from the CMDh meeting held on 22-23 February 2022, 2. März 2022; <https://a-turl.de/tptz>

* Estragol kommt als natürlicher Inhaltsstoff in zahlreichen Kräutern und Gewürzen vor, darunter Estragon, Basilikum, Muskatnuss, Anis und Piment. Die Vorläuferinstitution des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) hat 2002 die davon ausgehende Gesundheitsgefahr bei gelegentlichem Einsatz in der Küchenpraxis vorsichtig als „nicht sehr hoch“ eingeschätzt.⁵ Neuere Erkenntnisse liegen dem BfR auf Nachfrage nicht vor.⁶

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

e a-t 4/2024

Nebenwirkungen

Ezetimib:
EZETROL
(A, CH)

LEBERSCHÄDEN UND SCHWERWIEGENDE HAUTREAKTIONEN UNTER EZETIMIB

Die kanadische Arzneimittelbehörde Health Canada weist aktuell auf mögliche Leberschäden und schwerwiegende Hautreaktionen unter dem Lipidsenker Ezetimib (EZETROL, Generika) hin. Sie stützt sich dabei auf eine Auswertung internationaler Sicherheitsdaten, bei der 42 Verdachtsberichte über Leberschäden identifiziert wurden, darunter ein kanadischer Bericht unter Monotherapie. Ein kausaler Zusammenhang mit alleiniger Einnahme von Ezetimib wird als hinreichend angenommen. Vor Therapiebeginn sollen deshalb Leberfunktions-tests nicht nur bei Kombination mit einem Statin, sondern auch bei alleiniger Einnahme von Ezetimib erwogen werden. Darüber hinaus ergibt die Auswertung den Verdacht auf einen möglichen ursächlichen Zusammenhang mit STEVENS-JOHNSON-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und DRESS*-Syndrom. Ezetimib-Anwender sollen darauf hingewiesen werden, bei Zeichen eines Leberschadens oder schwerer unerwünschter Hautreaktionen sofort ärztliche Hilfe einzuholen.¹

Unseres Erachtens ist die Einnahme von Ezetimib ohnehin nur nach akutem Koronarsyndrom mit sehr hohem Risiko für Folgeereignisse und explizitem Wunsch nach einer Erweiterung der Therapie zusätzlich zu einem Statin begründbar (e a-t 7/2022b), – Red.

1 Health Canada: Health professional risk communication vom 27. März 2024; <https://a-turl.de/ehw9>

* DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

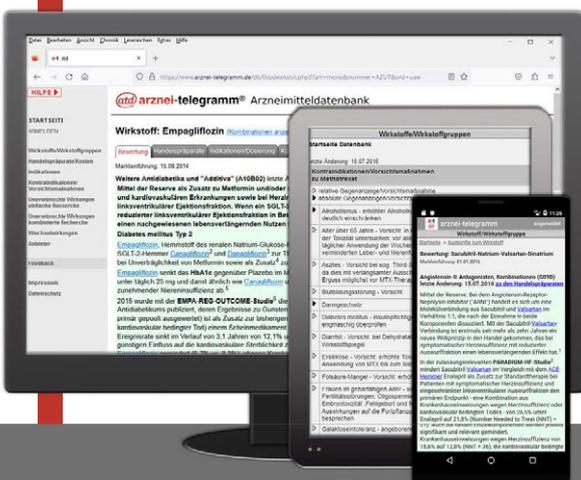


Arzneimitteldatenbank

Testen Sie unsere **atd** Arzneimitteldatenbank Rasche Antworten auf Fragen zur Therapie mit Arzneimitteln. Natürlich werbefrei.

- **unabhängige Bewertungen** von rund 18.000 Arzneimitteln mit systematischen Angaben zu Indikationen, Dosierungen, Gegenanzeigen, UAW, Interaktionen, Pharmakokinetik und Preisen,
- **Links** zu vielen Originaltexten, Abstracts, Warnschreiben u.a.,
- **monatlich aktualisiert.**

Auch auf Ihrem Smartphone mit unserer „arznei-telegramm & atd“-App nutzbar.



Vorzugspreis für Studierende mit a-t-Abo: **46,20 €**

Internetlizenzgebühr für Einzelpersonen für 12 Monate.

Zum Vergleich:
Lizenzgebühr für Studierende ohne a-t-Abo: 65,00€

Ein Bestellformular finden Sie auf der letzten Seite dieses Heftes oder unter <https://a-turl.de/lade> (QR-Code).



www.arznei-telegramm.de

Ja, ich bestelle zum Vorzugspreis für Studierende

1 Jahresabonnement **arznei-telegramm**[®]

Erscheint monatlich. Kündigung bis jeweils einen Monat vor Ablauf. Ohne Kündigung verlängert sich das Abonnement auf unbestimmte Zeit mit einer monatlichen Kündigungsfrist. Der Aboppreis wird jeweils zu Beginn des Berechnungszeitraums fällig.

Angebot ausschließlich für Studierende (Nachweis erforderlich). Der **Onlinezugang** beinhaltet Artikelarchiv ab 1990, e-a-t-Artikel, NETZWERK (UAW)-Datenbank und CME-Fortbildung.

- als Digitalabo** (inkl. Onlinezugang)
personalisiertes PDF zum Download* **41,00 €/Jahr**
- als Printabo** (inkl. Onlinezugang)
gedruckte Ausgabe per Post **48,00 €/Jahr**
inkl. Versand
(Ausland zzgl. 11,00 €)
- als Kombiabo** (inkl. Onlinezugang)
gedruckte Ausgabe per Post plus
personalisiertes PDF zum Download* **53,00 €/Jahr**
inkl. Versand
(Ausland zzgl. 11,00 €)



* Digital-Abonnenten werden jeweils per E-Mail informiert, wenn ein neues a-t zum Download bereitsteht. Die Bereitstellung des digitalen a-t erfolgt online (ohne Tablet-Computer oder sonstige Hardware).



1 Jahreslizenz **(atd)** Arzneimitteldatenbank im Internet

Monatlich aktualisierte Datenbank. Kündigung bis einen Monat vor Ablauf. Ohne Kündigung verlängert sich die Lizenz auf unbestimmte Zeit mit einer monatlichen Kündigungsfrist. Die Lizenzgebühr wird jeweils zu Beginn des Berechnungszeitraums fällig.

Angebot ausschließlich für Studierende (Nachweis erforderlich).

- für Abonnenten des **arznei-telegramm**[®]**
Das **arznei-telegramm**[®]-Abo habe ich oben bestellt bzw. bereits abonniert. **46,20 €/Jahr**
- für Nicht-Abonnenten des **arznei-telegramm**[®]**
(ohne Zugriff auf die Inhalte des **arznei-telegramm**[®]) **65,00 €/Jahr**

Bitte ausfüllen und unterschreiben

Name:

Vorname:

Straße:

PLZ Ort:

E-Mail-Adresse:
(Bitte unbedingt angeben!)

Datum:

X 1. Unterschrift:
Ja, ich bestelle und willige in die Verarbeitung meiner Daten ein.

Unsere **Datenschutzerklärung** finden Sie hier:
<https://a-turl.de/brac>

Widerrufsbelehrung: Sie haben das Recht, den Abschluss dieses Vertrages innerhalb von 2 Wochen nach Absendung der Bestellung schriftlich bei A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin zu widerrufen. Der Widerruf bedarf keiner Begründung.

X 2. Unterschrift:
Ja, ich habe die Widerrufsbelehrung gelesen.

arznei-telegramm[®]
Bergstr. 38 A, Wasserturm
12169 Berlin

Bestellmöglichkeiten
per Post: siehe Adressfeld links
per Fax: 030 79490218
online: <https://a-turl.de/pang>
oder über QR-Code

