

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Fünffach-
impfstoff:
PENTA-
VAC
(CH)

Hepatitis-B-
Impfstoff:
GEN H-B-
VAX
(A, CH)

Reteplase:
ECOKI-
NASE
(A)
RAPILYSIN
(CH)

Sechsfach-
impfstoff:
INFANRIX
HEXA
(A, CH)

vorgesehen sind. Die beiden Interventionsgruppen erhalten zusätzlich zur Standardtherapie 0,25 mg/kg Körpergewicht (KG) Abciximab als Bolus und anschließend 0,125 µg/kg KG/min als Infusion für 24 bzw. 48 Stunden. Sterblichkeit und Infarktrate in den ersten 30 Tagen (primärer Endpunkt) unterscheiden sich mit 8,2% und 9,1% in den Verumgruppen nicht von der in der Placebogruppe (8%). Die höhere Gesamtdosis des Glykoproteinblockers schneidet tendenziell sogar schlechter ab. Die Häufigkeit erforderlicher Revaskularisierungen bleibt unbeeinflusst. Auch in Untergruppen und speziell bei besonders gefährdeten Patienten mit erhöhten Troponin-Werten ist kein Nutzen erkennbar. Blutungen (2,3% vs. 5%) und Thrombopenien (1% vs. 7%) sind vor allem unter der hohen Dosis häufiger. Als Grund der für Kardiologen überraschenden Ergebnisse werden unzureichende Stratifizierung nach Ausmaß der Gefährdung sowie falsche Dosierung und Applikationszeit diskutiert.

Eine weitere aktuelle Studie (TARGET*)⁵ mit 4.800 Patienten vergleicht **Abciximab** (Bolus plus Infusion über 12 h) mit **Tirofiban** (Bolus: 10 µg/kg KG, Infusion: 0,15 µg/kg KG/min über 18-24 h) bei **Angioplastie mit Stent**. Notfall-eingriffe werden ausgeschlossen, nicht jedoch dringliche Indikationen wie akute Koronarsynndrome. Der angestrebte Nachweis der Gleichwertigkeit von Tirofiban mit Abciximab misslingt. Sterblichkeit, Infarktrate oder Notfallrevaskularisierungen innerhalb von 30 Tagen sind vielmehr insgesamt unter Abciximab signifikant seltener (primärer Endpunkt, 6% vs. 7,6%). Insbesondere die Infarktrate ist kleiner (5,4% vs. 6,9%). Abciximab schneidet in fast allen Subgruppen besser ab, am deutlichsten bei den 3.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Blutungen (5% vs. 2,7%) und Thrombopenien (2,4% vs. 0,5%) sind zwar häufiger, führen jedoch nicht zu mehr Komplikationen. Auch diese Ergebnisse kommen überraschend. Als Gründe werden ebenfalls nicht optimale Dosierung und Applikationszeit für Tirofiban diskutiert.

Es bleibt weiterer Klärungsbedarf für den Stellenwert von Glykoproteinblockern beim akuten Koronarsyndrom. Für Patienten mit hohem Risiko und Angioplastie erscheint derzeit Abciximab (REOPRO) günstiger. Wenn keine Angioplastie vorgesehen ist, dürften Tirofiban (AG-GRASTAT) oder Eptifibatid (INTEGRILIN) zu bevorzugen sein. Bei geringem oder mäßigem Risiko ist die Verwendung von Glykoproteinblockern optional.^{3,6}

... und bei akutem Myokardinfarkt

Die ADMIRAL*-Studie⁷ mit 300 Patienten bestätigt den Nutzen von **Abciximab** (Bolus plus Infusion über 12 h) bei **Angioplastie mit Stent im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts**. Sterblichkeit und Rate der Reinfarkte und Notoperationen sind mit insgesamt 6% innerhalb von 30 Tagen unter Verum deutlich niedriger als unter Placebo (14,6%; NNT = 12). Vor allem Notoperationen werden seltener erforderlich. Der Nutzen bleibt im gleichen Ausmaß über sechs Monate erhalten. Er korreliert mit den im Vergleich zu Placebo verbesserten angiografischen Flussraten. Blutungen und Thrombopenien kommen unter Abciximab zwar häufiger vor, die Rate schwerer Blutungen ist mit 0,7% jedoch relativ gering. Wie von den Autoren und im Editorial³ ausgeführt, war die Studie ethisch nur vertretbar, weil der Nutzen von Abciximab bei Stent-Einlagen im Rahmen eines akuten Infarktes bisher nicht dokumentiert war.

Die GUSTO V-Studie⁸ vergleicht die **Fibrinolyse mit Reteplase** (RAPILYSIN) mit einer **Kombination von Reteplase in halber Dosis plus Abciximab** (Bolus plus Infusion über 12 h) bei **16.500 Patienten mit akutem Infarkt**. Innerhalb von 30 Tagen sterben unter Reteplase plus Abciximab 5,6% der Patienten, unter Reteplase allein 5,9%. Die Kombination ist demnach hinsichtlich des primären Endpunktes nicht besser als die Fibrinolyse allein, diesem Schema

* ADMIRAL = Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow up;
TARGET = Do Tirofiban and REOPRO Give Similar Efficacy Trial

allerdings auch nicht unterlegen. Vorteile der Kombination deuten sich bei einigen – voneinander abhängigen – sekundären Endpunkten wie Reinfarktrate oder Häufigkeit koronarer Interventionen an. Blutungskomplikationen kommen jedoch doppelt so häufig vor (25% vs. 14%). Dies betrifft auch schwere Blutungen mit Transfusionsbedarf oder Kreislaufinstabilität (4,6% vs. 2,3%). Schlaganfälle sind unter beiden Schemata gleich häufig. Bei über 75-Jährigen verdoppelt sich allerdings die Rate der Hirnblutungen (2,1% vs. 1,1%).

Der Nutzen von Abciximab (REOPRO) bei Angioplastie wird bestätigt, auch wenn diese im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts durchgeführt wird. Die Fibrinolyse nach Infarkt dürfte nach den Daten der GUSTO-V-Studie durch Kombination mit Glykoproteinblockern kaum zu verbessern sein. Im begleitenden Editorial wird dieser Strategie schon jetzt keine Zukunft mehr eingeräumt.⁹

(R = randomisierte Studie)

- 1 BRAUNWALD, E. et al.: Circulation 2000; **102**: 1193-209
- 2 BERTRAND, M.E. et al.: Eur. Heart J. 2000; **21**: 1406-32
- 3 THROCKMORTON, D.C.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1937-9
- R 4 The GUSTO IV-ACS Investigators: Lancet 2001; **357**: 1915-24
- R 5 TOPOL, E.J. et al.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1888-94
- 6 BODEN, W.E., McKAY, R.G.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1939-42
- R 7 MONTALESCOT, G. et al.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 1895-903
- R 8 The GUSTO V Investigators: Lancet 2001; **357**: 1905-14
- 9 VERHEUGT, F.W.A.: Lancet 2001; **357**: 1898-9

Korrespondenz

SECHSFACH-IMPFFSTOFFE HEXAVAC UND INFANRIX HEXA

Wie beurteilen Sie die Qualität und Sicherheit der neuen Sechsfach-Impfstoffe?

Dr. med. C. HAESER (Facharzt für Allgemeinmedizin)
D-34519 Diemelsee

Seit Herbst 2000 sind die beiden Kombinations-Impfstoffe HEXAVAC und INFANRIX HEXA EU-weit zugelassen.^{1,2} Sie dienen zur Immunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hämophilus-influenzae B (HiB) und Hepatitis B bei Kindern. Damit lassen sich diese sechs von der STIKO* empfohlenen Impfungen mit jeweils einer Injektion durchführen.

In zwei randomisierten Studien^{3,4} mit insgesamt 1.207 Säuglingen werden die beiden neuen Impfstoffe mit zugelassenen Fünffach-Kombinationen plus Einzelvakzine verglichen: HEXAVAC versus PENTAVAC plus Hepatitis-B-Impfstoff (GEN HB VAX K), INFANRIX HEXA versus INFANRIX PENTA (in Deutschland nicht auf dem Markt) plus HiB-Impfstoff. Gemessen an serologischen Parametern wie Antikörper-Bildung (Serokonversion), Titeranstieg oder Erreichen von bestimmten, als schützend angesehenen Antikörperkonzentrationen (Seroprotektion) wird geprüft, ob die Grundimmunisierung mit Sechsfach-Vakzinen der simultanen Doppelimpfung ebenbürtig ist.

Beide Studien erreichen ihr Prüfziel für die Diphtherie-, Tetanus-, Polio- und Pertussis-Immunisierung. Die Antikörpertiter gegen HiB liegen jedoch in den Prüfgruppen um 26% (HEXAVAC) bzw. 41% (INFANRIX HEXA), die gegen Hepatitis-B bei HEXAVAC um 56% niedriger als in den Kontrollgruppen. Seroprotektion gegen HiB wird unter den Sechsfach-Impfstoffen nicht im gleichen Maß erreicht wie bei den Kontrollvakzinen.^{3,4} Auch nach Auffrischung mit den Hexa-Vakzinen bleiben diese Antikörpertiter niedriger als in den Vergleichsgruppen.^{1,2} Ob und wie sich dies auf den tatsächlichen Impfschutz auswirkt, ist unklar. Kommentare aus dem Paul-EHRlich-Institut (PEI) wie „Wirksamkeit ... erfolgreich demonstriert“⁵ oder „innovative Produkte mit bewiesener klinischer Wirksamkeit“⁵ (Hervorhebung durch Red.)

* STIKO = Ständige Impfkommission am Robert KOCH-Institut