

AVP Arzneiverordnung in der Praxis

NEU!
AVP erscheint ab jetzt
alle zwei Monate!

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 35 · Ausgabe 2 · März 2008



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**

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

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrenthal,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler, Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4-6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2008



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

Das aktuelle Thema

US-Kampagne zielt auf ein Ende von Industriegeschenken für Ärztinnen und Ärzte Seite 22

Therapie aktuell

Probiotika – Werbung und Wirkung Seite 23

Akut psychotischer Patient – was tun? Seite 24

Die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis – heute Seite 25

Die sogenannte „ASS-Resistenz“ Seite 27

Kann Folsäure Schlangenfälle verhindern? Seite 29

Amiodaron: Nutzen-Risiko-Abwägung Seite 31

Raucherentwöhnung – eine ärztliche Aufgabe Seite 33

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Renininhitor und AT₁-Antagonist:
Eine sinnvolle Kombination der antihypertensiven Therapie? Seite 35

Zitate

Inhalative Glukokortikoide bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD):
gibt es ein erhöhtes Knochenbruchrisiko? Seite 36

AT₁-Antagonist zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie
und diastolischer Dysfunktion Seite 37

Wie wirkt sich die Gabe von Antibiotika bei Kindern in der Praxis auf die Resistenz
von Haemophilus influenzae aus? Seite 38

... was uns sonst noch auffiel

Selen schützt nicht vor Diabetes mellitus Typ 2 Seite 38

In eigener Sache

Trauer um Professor Dr. med. Dr. h.c. Reinhard Aschenbrenner Seite 39

Erratum: AVP 2008, Band 35, Ausgabe 1: Seite 13 Seite 40

US-Kampagne zielt auf ein Ende von Industriegeschenken für Ärztinnen und Ärzte

Eine neue US-amerikanische Kampagne („The Prescription Project“) will Ärzte und Ärztinnen, medizinische Verbände und andere Organisationen im Gesundheitswesen zur Zusammenarbeit bewegen, um Interessenskonflikte zu beenden, die aus zu engen Bindungen zur Pharmaindustrie entstehen (1).

Ebenso wie die neu gegründete deutsche Initiative MEZIS („Mein Essen zahl' ich selbst“) (2) richtet sich die US-amerikanische Kampagne gegen eine Einflussnahme der Industrie auf die Verschreibungspraxis der Ärzte und Ärztinnen. Robert Restuccia, Leiter des „Prescription Project“, formuliert dies so: „Die Verschreibungspraxis der Ärzte wird durch ein gezieltes Direkt-Marketing mit einem Milliardenbudget von der Pharmaindustrie beeinflusst. Wenn Amerikaner einen Arzt aufsuchen und eine Verschreibung erhalten, sollten sie eigentlich davon ausgehen können, dass sie nach bestem medizinischen Wissen behandelt werden und nicht nach der neuesten Marketingstrategie.“

Ein wichtiges Ziel dieser Initiative ist die Senkung der Kosten im Gesundheitswesen. So sind die nationalen Ausgaben in den USA für verschriebene Arzneimittel 2005 auf das Doppelte der anderen Gesundheitsdienstleistungen angestiegen und nähern sich 200 Milliarden US-Dollar pro Jahr.

Auslöser der Kampagne war ein Artikel im JAMA in 2006 (3), in dem führende Experten die Abschaffung bzw. eine gravierende Veränderung der gängigen Praxis der Einflussnahme auf Ärzte forderten, als da sind: kleine Geschenke, Arzneiprobe, Weiterbildung, Reisekostenübernahme, Vortragshonorare und Beraterverträge. Sie schlugen vor, dass

gerade die Universitäten eine führende Rolle übernehmen sollten, um die Interessen einer objektiven, unabhängigen Medizin gegenüber der Pharmaindustrie zu wahren.

Die Diskussion in den letzten Jahren über die Professionalität und Unabhängigkeit von Medizinern hat in vielen Ländern schon zu Veränderungen geführt. So gründeten Pharmaunternehmen 2004 in Deutschland den Verein „Freiwillige Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie“ (FSA), dessen „Pharmakodex“ Arzneimittelkonzernen verbietet, die Ärzte in ihrer Entscheidung, welches Medikament sie verordnen, unlauter zu beeinflussen, z. B. durch Einladungen zu Fachveranstaltungen in Ferienregionen oder in luxuriöse Hotels. Spürbar waren diese Veränderungen in der gehobenen Hotellerie, die einen merklichen Rückgang an Buchungen von Pharmamanagerinnen hinnehmen mussten. Das führte sogar dazu, dass ein Luxushotel seine fünf vom Deutschen Hotel- und Gaststättenverband verliehenen Sterne unaufgefordert wieder abgab (4).

Einen freiwilligen Marketingkodex der pharmazeutischen Industrie gibt es auch in Australien. Dort wurde vor kurzem die Firma Roche, Tochterunternehmen der Schweizer Hoffmann La Roche-Gruppe, zu einer Zahlung von 75.000 \$A (ca. 47.000,00 Euro) verurteilt, weil sie gegen die Regel des Kodex verstoßen hat, die besagt, dass die Bewirtung von Gästen „einfach und angemessen“ sein sollte. Roche hatte im Rahmen eines Hämatologie- und Onkologie-Symposiums den eingeladenen Ärzten und Ärztinnen drei Abendessen in führenden Nobelrestaurants Sydneys spendiert (5). Die Mitglieder des Komitees zur Aufsicht der

Einhaltung des Verhaltenskodex hielten ein Abendessen zum Preis von 215,00 \$A (ca. 135,00 Euro) pro Person für „extravagant“. Sie befürchteten, ein solches Verhalten bringe die Pharmaindustrie in Misskredit.

Darüber hinaus verhängte das Komitee eine Strafe von 250.000 \$A (ca. 156.000,00 Euro) gegen Schering Plough wegen unerlaubter Werbung für ihr Medikament interferon beta-1b (Betaferon®) auf einer Konferenz, die von einer Patientengruppe, der „Multiple Sclerosis Society of Australia“, organisiert worden war. Weiterhin wurde AstraZeneca zu einer Geldbuße von 75.000 \$A (ca. 47.000,00 Euro) verurteilt, weil die Firma die Vorteile ihres Medikaments Rosuvastatin (Crestor®) übertrieben dargestellt habe (6).

Literatur

1. Hopkins Tanne J: US campaign aims to end industry gifts, speaking fees, and travel for doctors. *BMJ* 2007; 334: 385.
2. Redaktion AVP: Mezis e.V. - Initiative unbestechlicher Ärzte und Ärztinnen gegründet. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 56.
3. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L et al.: Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006; 295: 429-433.
4. von Poser F: Schluss mit Luxus. *Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung* Nr. 25 vom 24. Juni 2007.
5. Burton B: Roche fined over „extravagant“ meals for doctors. *BMJ* 2007; 334: 384.

Anke Schlicht, Berlin
anke.schlicht@akdae.de

FAZIT

Initiativen zur Wahrung der Unabhängigkeit von Ärzten und Ärztinnen gibt es mittlerweile in vielen Ländern. Allerdings sind die verfügbaren Geldmittel für diese Zwecke in den USA um einiges höher als in anderen Ländern – so

wird das auf zwei Jahre angelegte „Prescription Project“ von einer sechs Millionen US-Dollar-Spende der „Pew Charitable Trusts“, der drittgrößten privaten Stiftung in den USA, gefördert.

Therapie aktuell

Probiotika – Werbung und Wirkung

Probiotika werden heute definiert als oral aufgenommene, lebende Mikroorganismen mit gesundheitsfördernder Wirkung. In Werbung und Laienpresse werden derzeit bestimmte Bakterien als in diesem Sinne probiotisch herausgestellt („Stärkung der Abwehrkräfte“, „Fitnessstrainer für den Darm“, „zur Regulierung der Verdauung“) wie „Lactobacillus casei defensis“ (Actimel®), Lactobacillus johnsonii La1 (LC1®), Lactobacillus casei in diversen Yoghurts, Bifidobakterien („Digestivum Essensis®“ in Activia®). Hierbei ist zwar manche abführende Wirkung für den Laien evident, andere Aussagen dürften aber kaum den Kriterien einer Evidenzbasierten Medizin (EBM) genügen. In der medizinischen Literatur werden schon seit Jahrzehnten bestimmte Stämme von *Escherichia coli*, verschiedene Laktobazillen und die Hefe *Saccharomyces boulardii* als Therapeutika angeboten. Hier mehren sich zur Zeit Einzelpublikationen und Metaanalysen (Übersicht siehe bei (1)), die über positive prophylaktische oder therapeutische Effekte dieser Bakterienkulturen berichten und EBM-Kriterien zumindest teilweise erfüllen. Dass solche meist von Herstellern gesponserten Untersuchungen kritisch zu beurteilen sind, setzen wir als bekannt voraus.

Zur *Therapie der Diarrhoe im Kindesalter* erschien kürzlich eine Studie (1), die wissenschaftlichen Ansprüchen zu genügen scheint (prospektiv, randomisiert, kontrolliert, einfach blind). Verglichen wurde die Wirkung von

1. oraler Rehydratation allein (Kontrollgruppe),
2. *Lactobacillus rhamnosus* Stamm GG,
3. *Saccharomyces boulardii*,
4. *Bacillus clausii*,
5. ein Gemisch aus *Lactobacillus delbrueckii* var *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium bifidum*,
6. *Enterococcus faecium* SF68.

Untersucht wurden 571 Kinder im Alter von 3 bis 36 Monaten, die in Italien wegen akuter Diarrhoe zu einem Kinderarzt gebracht worden waren. Allen wurde eine orale Rehydrierung verschrieben. Primäre Endpunkte waren Diarrhoedauer, Anzahl und Konsistenz der Stühle. Sekundäre Endpunkte waren Dauer des Erbrechens, Fieber und Anzahl der Krankenhausweisungen. Die mittlere Diarrhoedauer lag mit 78 Stunden in der mit *Lactobacillus rhamnosus* behandelten Gruppe (Gruppe 2) und mit 70 Stunden in der mit dem Bakteriengemisch behandelten Gruppe (Gruppe 5) signifikant niedriger als bei den Gruppen 3, 4 und 6 sowie bei der Kontrollgruppe, bei der die Erkrankungsdauer bei 115 Stunden lag. Auch die Stuhlfrequenz am ersten Tag war in der *Lactobacillus rhamnosus*-Gruppe (Gruppe 2) niedriger, während in allen anderen Therapiegruppen kein Unterschied zur Kontrollgruppe gesehen wurde. Somit ließ sich in dieser Studie durch Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* (Gruppe 2) und des genannten Gemisches

(Gruppe 5) die Krankheitsdauer um ein bis zwei Tage verkürzen.

Zur *Antibiotikaassoziierten Diarrhoe im Kindesalter* gibt es eine Metaanalyse von kanadischen Autoren (2) über alle bis dahin publizierten randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Probiotika in der Prävention dieser Erkrankung. In sechs Studien mit insgesamt 707 Kindern erwiesen sich Probiotika signifikant überlegen gegenüber Placebo. Die besten Wirkungen zeigten *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus sporogenes* und *Saccharomyces boulardii*. Die Daten waren eindeutig *positiv in der Prophylaxe*, jedoch *wenig überzeugend bei der Therapie*.

Die *Prophylaxe und Therapie der antibiotikaassoziierten Diarrhoe und Clostridium difficileassoziierten Diarrhoe* wurde in einer Metaanalyse aus den USA über insgesamt 31 randomisierte und kontrollierte Studien von 1977 bis 2005 untersucht (3). Hiernach lässt sich ebenso signifikant durch prophylaktische Gabe von *Saccharomyces boulardii* und *Lactobacillus rhamnosus* GG das Risiko einer antibiotikaassoziierten Diarrhoe senken. Bei *Clostridium difficileassoziierten Diarrhoe* ergaben sich positive Wirkungen nur durch *Saccharomyces boulardii*. Hier darf aber keinesfalls vergessen werden, dass in schweren Fällen eine Antibiotikatherapie (Vancomycin oral, alternativ Metronidazol) unerlässlich ist und lebensrettend sein kann, vor allem wenn ein kürzlich neu beschriebener, hochvi-

rulenter Clostridienstamm (4) sich auch in Deutschland weiter ausbreitet.

Literatur

1. Canani RB, Cirillo P, Terrin G et al.: Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340.

2. Johnston BC, Supina AL, Vohra S: Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175: 377-383.

3. McFarland LV: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822.

4. Erster Nachweis von *Clostridium difficile*, Ribotyp O27, in Deutschland – Erreger mit hoher Virulenz. *Epidemiol Bull* 2007; Nr. 41: 386.

*Prof. Dr. med. Ulrich Höffler,
Ludwigshafen am Rhein
Ulrich.hoeffler@klilu.de*

FAZIT

Nach der vorliegenden Arbeit und verschiedenen Metaanalysen kann ein unterstützender Effekt bestimmter Probiotika in Prophylaxe und Therapie von infektiösen und Antibiotika-induzierten Diarrhoen heute als hinreichend gesichert gelten. Bei der *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhoe, also einem Spezialfall, darf man sich jedoch auf diesen Effekt nicht verlassen.

Akut psychotischer Patient – was tun?

Die akute Psychose ist eine sich in kurzer Zeit entwickelnde psychische Störung mit Verlust des Realitätsbezugs, die mit Veränderungen der Wahrnehmung (Halluzinationen), des Bewusstseins, des Denkens (Wahn) und der Affektivität einhergehen kann. Dabei können die verschiedenen Bereiche in unterschiedlicher Ausprägung betroffen sein. So kann eine akute Psychose ein dramatisches Bild bieten, mit ausgeprägter psychomotorischer Unruhe und auch eigen- oder fremdaggressiven Handlungen. In der Katatonie bietet der Patient demgegenüber oft ein gänzlich anderes Bild. Hier ist häufig eine Verarmung der Spontanmotorik bis hin zur Katalapsie führend. Zusätzlich zu diesen psychischen Symptomen kommt es oft auch zu somatischen Symptomen, welche der Störung der Psyche vorausgehen oder nachfolgen können. Tachykardien, hypertensive Entgleisungen und Stoffwechselstörungen können so ausgeprägt sein, dass eine intensivmedizinische Versorgung notwendig ist. So können bis zu 20 % der Alkoholentzugsdelirien ohne medizinische Behandlung tödlich verlaufen.

Die Ursachen für eine akute Psychose sind mannigfaltig, und nicht immer ist eine psychiatrische Grunderkrankung vorhanden. Schädel-Hirn-Traumata können ebenso wie Stoffwechselstörungen eine akute Psychose verursachen. Auch Nebenwirkungen, etwa bei

cholinerg oder dopaminerg wirksamen Arzneimitteln, sind mögliche Gründe. Bei den psychischen Erkrankungen sind Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, Manien und Psychosen bei Substanzmissbrauch als häufige Ursachen zu nennen. Gerade im Rettungswesen oder in der hausärztlichen Versorgung stehen dem Erstbehandler solche wichtigen anamnestischen oder diagnostischen Informationen nicht sofort zur Verfügung. Hinweise für die Genese der Psychose können zum Beispiel Veränderungen der Pupillomotorik und Besteck zum Drogenkonsum sein, welche eine drogeninduzierte Psychose nahe legen. Eine rasche medizinische Behandlung ist unabhängig von der Ätiologie aber in jedem Fall anzustreben, da sich die weitere Prognose durch zunehmende Dauer und Schwere der Symptomatik verschlechtert. Oft ist erst eine symptomatische Behandlung notwendig, um die Voraussetzungen zur weiteren Diagnostik (Eigen- oder Fremdanamnese, Laboruntersuchungen) zu schaffen.

Grundsätzlich ist die Psychose ein Zustand mit einer veränderten Wahrnehmung des eigenen Erlebens und der Umwelt. Daher sollte man generell eine ruhige und reizabgeschirmte Behandlungssituation anstreben. Versuche, den Patienten von der Unrichtigkeit seines Erlebens zu überzeugen, sind hierbei meist nicht förderlich, sondern können eher noch angstverstärkend wirken und

die indizierte Pharmakotherapie erschweren. Oft kann diese eher durch freundliches aber dabei bestimmtes Auftreten erreicht werden.

Pharmakologisch am besten beeinflussbar ist die Psychose durch Neuroleptika. Diese werden klinisch grob in die konventionellen und die atypischen Neuroleptika unterteilt. Eine andere Einteilung erfolgt nach der Hauptwirkung in hoch- und niedrigpotente Neuroleptika (vorherrschend antipsychotische oder vorherrschend sedierende Wirkung). Atypische Neuroleptika haben gegenüber den konventionellen Neuroleptika den Vorteil, dass extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen seltener auftreten. In der Akutbehandlung sind sie den konventionellen Neuroleptika allerdings nicht überlegen.

Haloperidol (Haldol®, Generika) ist noch immer ein für die Akutbehandlung geeignetes und individuell dosierbares Arzneimittel, das rasch und zuverlässig wirkt und in seinen Wirkungen und Nebenwirkungen gut bekannt ist. Zudem ist Haloperidol sowohl in Tropfen- und Tablettenform erhältlich. Außerdem besteht die Möglichkeit, es intravenös und intramuskulär zu verabreichen, was in Situationen mit deutlicher Unruhe, fremdaggressiven Fehlhandlungen oder fehlender Einsicht in die Behandlungsnotwendigkeit mit Verweigerung der oralen Einnahme hilfreich ist. Zudem

kann Haloperidol bei hochaggressiven Situationen sehr gut mit den schneller wirksamen Benzodiazepinen kombiniert werden. Bei gerichtlich untergebrachten Patienten kann vom Gericht auch eine Behandlung gegen den Willen des Patienten angeordnet werden. Das Unterbringungsrecht als Länderrecht unterscheidet sich zwischen den Bundesländern. Bei Notfällen mit akuter Eigen- oder Fremdgefährdung sehen aber die Gesetze aller Bundesländer Möglichkeiten zum sofortigen Handeln und erst nachträglicher richterlicher Entscheidung vor.

Sollte es zu extrapyramidalen Nebenwirkungen mit muskulärer Tonuserhöhung kommen, können diese mit Biperiden 2–4 mg intravenös (z. B. Akineton®, Generika) rasch antagonisiert werden. Dosierungen von Haloperidol mit 2,5–7,5 mg sind in vielen Fällen ausreichend, die Verteilung auf zwei Tageszeiten ist wegen der Halbwertszeit von 12–36 Stunden sinnvoll. Zu beachten sind mögliche Wirkungen auf die kardiale Reizleitung, da Haloperidol QT-Verlängerungen bewirken kann. Auch sollte bei der Dosierung auf Interaktionen mit anderen Arzneimitteln geachtet werden. Zum Beispiel hemmt Propranolol die Metabolisierung von Haloperidol, auch bei stark eingeschränkter Leberfunktion kann wegen der hepatischen Metabolisierung von Haloperidol eine niedrigere Dosis ausreichend sein.

Neben der neuroleptischen Medikation können Benzodiazepine hilfreich sein.

Lorazepam (Tavor®, Generika) hat eine gute angstlösende Wirkung und ist gerade bei katatonen oder stuporösen Zuständen wirksam. Auch Lorazepam ist neben der Tablettenform als Lösung zur intravenösen oder intramuskulären Applikation erhältlich. Bei der Injektion sollte auf die atemdepressive Wirkung geachtet werden. Eine weitere Darreichungsform ist als lyophilisiertes Plättchen gegeben, welches sich auf der Zunge rasch auflöst. Dosierungen von 1–2,5 mg sind meistens ausreichend gut wirksam.

Die weitere Behandlung sollte dann stationär und unter Reizabschirmung erfolgen. Findet sich als Ursache eine psychiatrische Erkrankung, welche eine Rezidivprophylaxe notwendig macht, kann diese wegen des geringeren Risikos extrapyramidal motorischer Störungen mit einem atypischen Neuroleptikum erfolgen. Gefürchtet ist bei längerer Gabe insbesondere das Auftreten von

Spätdyskinesien, weil sie auch nach Absetzen der Medikation und trotz Gabe von Biperiden therapeutisch schwer zu beeinflussen sind und jahrelang anhalten können. Eine Umstellung von Haloperidol auf ein nebenwirkungsärmeres Neuroleptikum ist in der Regel überlappend gut möglich. Zu bedenken ist hierbei, dass die neueren Neuroleptika abhängig vom Wirkstofftyp zwar zumeist weniger extrapyramidal motorische Nebenwirkungen verursachen, aber häufiger zu massiven Gewichtszunahmen und/oder QT-Verlängerungen führen können. Auch gehen durchaus auch einige ältere Neuroleptika wie z. B. Perazin (Taxilan®, Generika) mit einem geringeren Risiko an extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen einher.

*Carsten Böhnke, Arzt, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
boehnke@jkb-online.de*

FAZIT

Die akute Psychose ist ein sich rasch entwickelnder Zustand mit einem gestörten Realitätsbezug hinsichtlich des eigenen Erlebens oder der Umwelt, sowie Veränderung der Affektivität und kognitiver Funktionen. Als Ursachen kommen neben psychiatrischen Grunderkrankungen, wie Schizophrenien oder Manien, auch metabolische, pharmakologische, traumatische oder neurode-

generative Prozesse in Betracht. In der pharmakologischen Behandlung sind hochpotente Neuroleptika und Benzodiazepine geeignet, welche zum Beispiel mit Haloperidol 2,5–7,5 mg und Lorazepam 1–2,5 mg gegeben werden können. Beide Wirkstoffe sind sowohl oral als auch zur parenteralen Applikation verfügbar.

Die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis – heute

Die ankylosierende Spondylitis (AS, im deutschen Sprachraum auch Morbus Bechterew genannt) ist mit einer angenommenen Prävalenz von ca. 0,5 % eine in der Vergangenheit eher unterschätzte Erkrankung. Die Prävalenz dieser Erkrankung ist direkt abhängig von der Prävalenz des HLA-B27 in einer gegebenen Population. Die AS beginnt in der Regel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Es sind etwa doppelt so viele

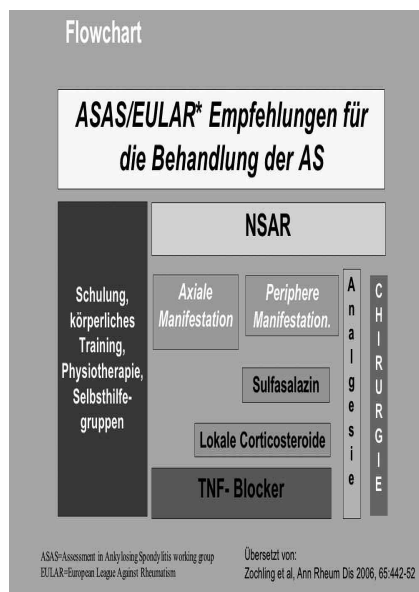
Männer wie Frauen von dieser Erkrankung betroffen. Bei den schweren Verläufen kann sich das Vollbild einer Ankylose der Wirbelsäule entwickeln. Die Leitsymptome der Erkrankung sind Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit, doch etwa 40 % der Patienten haben auch extraspinalen Manifestationen wie eine periphere Arthritis, bevorzugt an den unteren Extremitäten, und/oder eine Enthesitis (Entzündung

von Sehnen und Bandansätzen am Knochen). Weiterhin werden bei 5–10 % der Patienten gleichzeitig eine Psoriasis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung beobachtet. Vor allem durch kernspintomographische Untersuchungen der letzten Jahre ist klar geworden, dass am Anfang der Erkrankung eine Entzündung steht, meist am Übergang vom Knorpel zum Knochen im Bereich der Sakroiliakalgelenke und/oder

Wirbelsäule. Von daher ist es das primäre Ziel der Behandlung, dass die Patienten durch eine effektive antientzündliche Therapie beschwerdefrei werden und so die reaktive Ankylose verhindert wird.

Nicht pharmakologische Maßnahmen wie regelmäßige Physiotherapie, Patientenschulung und Rehabilitation spielen weiterhin eine wichtige Rolle im Management dieser Erkrankung. Hierbei ist aber zu beachten, dass diese Maßnahmen insbesondere dann ihren Stellenwert haben, wenn eine effektive antientzündliche Therapie nicht durchgeführt wird oder nicht ausreichend wirksam ist.

Eine internationale Gruppe hat im Jahr 2006 Empfehlungen zum Management der ankylosierenden Spondylitis publiziert (siehe Abbildung.), die die Grundlagen der im Folgenden dargestellten Empfehlungen für die medikamentöse Therapie bilden.



Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bilden die Eckpfeiler der medikamentösen Therapie. Dabei ist weniger die analgetische als vielmehr die sehr gute antiinflammatorische Wirkung speziell bei dieser Erkrankung in den Vordergrund zu stellen. Eine Therapie mit NSAR zeige eine gute oder sehr gute Wirkung, so berichten 70–80 % der Patienten. In den verschiedenen Studien konnte beobachtet werden, dass zwischen 11 und 15 % der aktiven Patienten unter einer solchen Therapie beschwer-

defrei werden. Eine bevorzugte Substanz aus der Gruppe der NSAR für die Therapie der AS gibt es nicht. Sowohl COX-2-selektive als auch COX-2-nichtselektive NSAR sind ähnlich wirksam. Die Dosis sollte symptomadaptiert gewählt werden, häufig ist jedoch eine kontinuierliche Therapie mit einer vollen Tagesdosis erforderlich. Wenn die Hauptbeschwerden nachts oder morgens beim Aufstehen geschildert werden, kann es auch ausreichend sein, nur eine abendliche Dosis mit einer mindestens zehnstündigen Wirkung zu wählen. Die NSAR sind bei der AS von allen rheumatischen Erkrankungen vermutlich am effektivsten und ohne medikamentöse Alternative (bis auf die Therapie mit TNF-alpha-Blockern, siehe unten). Es gibt auch erste Hinweise, dass eine kontinuierliche tägliche Therapie über zwei Jahre in der Lage ist, die radiologische Progression in Form einer Zunahme der Ankylose der Wirbelsäule im Vergleich zu der oft noch üblichen reinen Bedarfsmedikation zu verzögern. Bei der Auswahl eines jeweiligen Präparates sind das kardiovaskuläre sowie das gastrointestinale Risikoprofil des zu behandelnden Patienten mit einzubeziehen. Bei einer kontinuierlichen täglichen Therapie mit einer vollen Dosis eines NSAR ist generell mit ernstesten gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risiken in bis zu 1–2 % zu rechnen, wobei Patienten mit dieser Erkrankung aufgrund des jüngeren Alters ein günstiges Risikoprofil und geringe Komorbiditäten haben.

Die sogenannten Basistherapeutika, die z. B. in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eine ganz wichtige Rolle spielen, sind bei den axialen Manifestationen der AS nicht wirksam. Sollte eine periphere Manifestation in Form einer Arthritis im Vordergrund stehen, kann jedoch durchaus ein Medikament wie Sulfasalazin oder auch Methotrexat versucht werden, obgleich die Studienlage im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis lange nicht so gut ist.

Therapie mit TNF-alpha-Blockern

Zwischen 30 und 50 % der Patienten lassen sich mit nichtsteroidalen Antirheu-

matika nicht ausreichend behandeln und es wird geschätzt, dass bis zu 20 % der Patienten mit einer AS trotz einer ausreichenden Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika so aktiv erkrankt sind, dass sie als Kandidaten für eine Therapie mit TNF-alpha-Blockern anzusehen sind. Gerade für diese sonst therapierefraktären Patienten bedeutet der Nachweis der Effektivität der TNF-alpha-Blocker einen Durchbruch in der Therapie der AS. Jeder zweite Patient erreicht eine 50-prozentige Verbesserung der Krankheitsaktivität und etwa jeder vierte Patient erreicht eine partielle Remission unter Therapie. Da es sich (leider) um Arzneimittel mit einem relativ hohen UAW-Potential handelt, ist eine sorgfältige Aufklärung des Patienten erforderlich. Alle drei auf dem Markt befindlichen Substanzen, Remicade® (Infliximab), Enbrel® (Etanercept) und Humira® (Adalimumab) sind bei der AS ähnlich wirksam. Alle Substanzen sind als Monotherapie zugelassen und werden auch als solche eingesetzt, also nicht in Kombination mit einem Basistherapeutikum. Ein rascher Effekt tritt oft schon nach wenigen Tagen auf und ist bei kontinuierlicher Therapie anhaltend. In der Regel kommt es jedoch zu einem Rezidiv der Erkrankung, wenn die Behandlung unterbrochen wird. Inwieweit langanhaltende Remissionen ohne Fortführung der Therapie erreicht werden, falls die Patienten sehr früh im Verlauf der Erkrankung behandelt werden, ist heute noch nicht bekannt. Entsprechend nationalen und internationalen Empfehlungen sind AS-Patienten Kandidaten für eine Anti-TNF-alpha-Therapie, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. die Diagnose zutrifft (1),
2. eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika nicht ausreichend wirksam war (2) und
3. der Krankheitsaktivitätsindex trotz konventioneller Therapie mindestens 4 auf einer Skala von 0 = keine Aktivität bis 10 = maximale Aktivität aufweist (3).

Der behandelnde Arzt muss Erfahrung haben sowohl mit der Erkrankung AS als

auch mit der Anti-TNF-alpha-Therapie. Er sollte weiterhin der Meinung sein, dass dieser Patient mit einem TNF-alpha-Blocker behandelt werden muss. Dazu zieht der die Indikation stellende Arzt in der Regel andere Zeichen der Entzündung heran, wie ein erhöhtes CRP, akute Veränderungen in der Kernspintomographie oder andere Parameter klinischer Aktivität. Der Therapieerfolg sollte nach spätestens zwölf Wochen beurteilt und die Therapie nur fortgesetzt werden, falls eine mindestens 50-prozentige Verbesserung der Krankheitsaktivität (beurteilt mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) auf einer Skala von 0–10) bzw. eine Verbesserung von insgesamt zwei Punkten auf dieser zehn Punkte-Skala dokumentiert werden kann. Die Kosten eines Behandlungsdurchlaufs betragen bei allen drei Präparaten rund 22.000,00 Euro, so dass allein aus diesem Grund die Behandlung von Spezialisten durchgeführt werden sollte, die Erfahrung mit der Erkrankung und der Therapie mit TNF-alpha-Blockern haben, in der Regel sind das Rheumatologen.

Die TNF-alpha-Blocker Infliximab und Adalimumab zeigen auch eine gute Wirkung bei der gelegentlich gleichzeitig auftretenden Psoriasis, den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und der Uveitis anterior, wobei Adalimumab initial für diese Indikation in einer höheren Dosis eingesetzt wird, während Etanercept nur bei der Psoriasis wirksam ist. Von der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist bekannt, dass die Infektionsrate etwa doppelt so hoch ist

unter einer Therapie mit TNF-alpha-Blockern im Vergleich zu einer konventionellen Basistherapie. Ein Screening auf eine Tuberkulose ist obligat vor Einleitung einer Therapie mit TNF-alpha-Blockern. Ein positives Screening auf eine latente Tuberkulose hat eine neunmonatige Begleittherapie mit 300 mg INH zur Folge, die vier Wochen vor Start der Therapie mit TNF-alpha-Blockern beginnen sollte. Eine manifeste Tuberkulose ist eine absolute Kontraindikation. Ein erhöhtes Lymphomrisiko kann weiterhin unter einer Therapie mit TNF-alpha-Blockern nicht ausgeschlossen werden, für eine Häufung von soliden Tumoren gibt es zur Zeit keine sicheren Hinweise.

Tabelle 1:
Dosierung und Dosierungsintervall der TNF-alpha-Blocker für die Indikation ankylosierende Spondylitis

| Arzneimittel | Dosierung |
|--|--|
| <i>Remicade</i> [®] (Infliximab) | 5 mg/kg als 2-stündige Infusion in Woche 0, 2, 6, danach alle 6–8 Wochen |
| <i>Enbrel</i> [®] (Etanercept) | 2 x 25 mg oder 1 x 50 mg/Woche subkutan |
| <i>Humira</i> [®] (Adalimumab) | 40 mg subkutan alle 2 Wochen |

Literatur

1. Braun J, Sieper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379–1390.
2. Zochling J, van der HD, Burgos-Vargas R et al.: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–452.
3. Braun J, Davis J, Dougados M et al.: First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316–320.

*Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin
joachim.sieper@charite.de*

FAZIT

Mit den nichtsteroidalen Antirheumatika und den TNF-alpha-Blockern stehen effektive Therapien zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (AS) zur Verfügung, für die der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt, falls sie abgestuft und in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität eingesetzt werden und das Nebenwirkungsprofil dieser Arzneimittel beachtet wird. Für beide Substanzgruppen spricht die AS von allen rheumatischen Erkrankungen vermutlich am besten auf diese Therapien an.

Die sogenannte „ASS-Resistenz“

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von 287 randomisierten Studien konnten zeigen, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) zu einer Reduktion des relativen Risikos (RRR) sekundärer vaskulärer Ereignisse um 22 % führt (1). Am Beispiel einer plazebokontrollierten Studie bedeutete dies das Auftreten erneuter kardiovaskulärer Ereignisse bei 12 % ohne ASS gegenüber 8 % mit ASS, also einer

Reduktion des absoluten Risikos (ARR) um 4 % (2). Dies entspricht einer NNT (Number needed to treat) von 25.

Kommt es bei einem Patienten zu erneuten kardiovaskulären Ereignissen trotz der Einnahme von ASS, stellt sich die Frage, ob eine verminderte oder gar fehlende Wirksamkeit von ASS vorlag („ASS-Resistenz“) und ob in diesen Fäl-

len eine höhere ASS-Dosierung oder Umstellung auf andere Thrombozyten-Aggregationshemmer (Clopidogrel, Ticlopidin) sinnvoll wäre. Aus den Daten der klinischen Studien lässt sich diese Frage nicht beantworten, insbesondere, da als Ursache erneuter kardiovaskulärer Ereignisse neben einer möglicherweise vorliegenden ASS-Resistenz auch andere Mechanismen den erneuten Verschluss

verursacht haben könnten (z. B. Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques). Entsprechend lässt sich bei Patienten, die unter ASS-Einnahme kein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erleiden, nicht automatisch eine gute ASS-Wirksamkeit behaupten. Es wäre wichtig, die ASS-Resistenz frühzeitig festzustellen, um einen Patienten von der unnützen Gabe von ASS zu befreien. Die Diagnose einer ASS-Resistenz erfordert somit eine spezielle Laboruntersuchung (Laboratory-defined aspirin resistance). Entsprechend wurden in den letzten Jahren Thrombozyten-Funktions-tests entwickelt und bezüglich deren klinischen Relevanz prospektiv geprüft (Tab.1).

Pathophysiologie und Diagnostik der ASS-Resistenz

Die Wirksamkeit von ASS beruht auf einer irreversiblen Hemmung eines für die Thrombozytenfunktion wichtigen Enzyms, der Cyclooxygenase 1. Diese nämlich spielt bei der Umwandlung der Arachidonsäure in Thromboxan-A2 eine entscheidende Rolle. Thromboxan-A2 seinerseits ist ein potenter Aktivator der Thrombozyten und führt darüber hinaus zur Vasokonstriktion und Proliferation glatter Muskelzellen. Eine verminderte Produktion von Thromboxan-A2 durch die Einnahme von ASS erklärt damit deren

protektiven Effekt bezüglich (erneuter) kardiovaskulärer Ereignisse. Thrombozyten lassen sich allerdings auch über andere Thromboxan-A2 unabhängige Mechanismen aktivieren, z. B. den ADP-Rezeptor, der wiederum durch Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) gehemmt werden könnte oder auch durch Adrenalin (z. B. bei Stress). Das Ergebnis verschiedener Thrombozyten-Funktions-tests ist somit von zahlreichen Variablen abhängig und damit auch mehr oder weniger spezifisch oder sensitiv für ASS. Im Rahmen prospektiver Studien wurden unterschiedliche Methoden verwandt. Dies führte dazu, dass die Prävalenz einer ASS-Resistenz zwischen 5 und 55 % stark unterschiedlich angegeben wird. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse nur einer Methode (PFA-100), so lag die Prävalenz bei fünf Studien mit 19 bis 35 %, also weit über den oben genannten 5 %. Drei der am häufigsten und heute am besten evaluierten Tests sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Klinische Studien

Im Rahmen von Studien wurden Patienten in Gruppen mit und ohne labordefinierter ASS-Resistenz eingeteilt und bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse prospektiv beobachtet. Die Ergebnisse wurden kürzlich in einer Metaanalyse zu-

sammengefasst und zeigten in elf von 16 Studien ein signifikantes Ergebnis in der Weise, dass Patienten mit ASS-Resistenz ein erhöhtes Risiko erneuter kardiovaskulärer Ereignisse (in sieben von zehn Studien), Re-Verschlüssen nach invasiven Eingriffen (in zwei von vier Studien) oder Myokardnekrosen nach Koronarangiographien aufwiesen (3). Mit einer Ausnahme zeigten auch die übrigen Studien ein wenn auch nicht signifikant erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit ASS-Resistenz. Dass nahezu alle Studien zu dieser Schlussfolgerung kamen, ist erstaunlich, da die Studienpopulationen im Vergleich zu den klinischen Endpunktstudien gering war (n = 14 bis 488) und verschiedene Testmethoden angewandt wurden. Einschränkend ist jedoch auf verschiedene methodische Mängel der Studien hinzuweisen. In nur drei Studien wurde die Einnahme von ASS verifiziert, so dass in den meisten Studien eine „ASS-Resistenz“ und damit das erhöhte kardiovaskuläre Risiko zum Teil auch durch Nichteinnahme von ASS erklärt werden könnte.

ASS-Resistenz in der Praxis

Aufgrund zahlreicher Studien konnte der sekundär protektive Effekt von ASS eindeutig belegt werden. Die oben genannten Studien legen nun allerdings

Tabelle 1: Drei der am häufigsten durchgeführten Testverfahren zur Frage der ASS Resistenz

| Methode | Messprinzip | Anzahl der Studien bzgl. ASS-Resistenz | Vorteile | Nachteile |
|------------------------------|--|--|--|---|
| Aggregation nach Born | Generierung von plättchenreichem Plasma, photometrische Messung nach Zugabe eines Thrombozytenaktivators | 4 | Je nach Aktivator ASS-spezifisch und sensitiv | Aufwendige und kaum standardisierte Präanalytik, kein Konsens bezüglich eingesetzter Reagenzien, Probe kann nicht verschickt werden |
| Thromboxan im Blut oder Urin | Messung von Thromboxan-B2 (Metabolit des durch ASS gehemmten Thromboxan-A2) im Blut oder Urin | 2 | Probe kann verschickt werden | Keine direkte Funktionsmessung der Thrombozyten |
| PFA-100 | Messung der Zeit bis zum Verschluss einer standardisierten Filterpore nach Durchfluss von Citratblut | 5 | Rasch und leicht durchführbar, weitgehend standardisiertes Verfahren | Probe kann nicht verschickt werden, keine Veränderung des Testansatzes möglich |

nahe, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil der untersuchten Patienten (etwa 25 %) ASS nicht in gewünschter Weise wirksam ist und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Da kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Ursache bezüglich Morbidität und Mortalität in der westlichen Welt darstellen, wäre eine solche Diagnostik für die Praxis von nicht unerheblicher Bedeutung. Allerdings sind die hierfür erforderlichen Labormethoden derzeit nur in wenigen Speziallabors verfügbar. Ferner sind meist spezielle Blutentnahmesysteme erforderlich, und die Blutentnahme muss meist am Ort der Labordiagnostik erfolgen. Als Konsequenz der Untersuchungsergebnisse wäre eine Therapieoptimierung bei Patienten mit nachgewiesener ASS-Resistenz denkbar. Allerdings liegen keine Therapieoptimierungs-Studien vor, so dass bei Vorliegen einer ASS-Resistenz derzeit weder eine Dosiserhöhung von ASS, noch eine Umstellung auf z. B. Clopidogrel empfohlen werden kann. Diese Studien wären dringend nötig. Auch wäre ein Konsens darüber wünschenswert, welche der inzwischen verfügbaren Labormethoden zur Frage der

ASS-Resistenz bevorzugt werden sollten, nicht zuletzt, um Studien in Zukunft besser vergleichen zu können.

Literatur

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.

2. Baigent C, Collins R, Appleby P et al.: ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intra-

venous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316: 1337–1343.

3. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al.: Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–1599.

*Dr. med. Wolfgang Mondorf,
Frankfurt/Main
wmondorf@web.de*

FAZIT

Die vorliegenden Studien und Metaanalysen deuten darauf hin, dass bei etwa 25 % aller mit ASS behandelten Patienten eine im Labor ermittelbare ASS-Resistenz mit entsprechend erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorliegt. Leider kann diese ASS-Resistenz beim heutigen Stand der Labortechnik noch nicht routinemäßig gesichert werden.

Da kardiovaskuläre Ereignisse bezüglich Morbidität und Mortalität in der westlichen Welt einen hohen Stellenwert einnehmen, wären weitere Studien, insbesondere auch zur Entwicklung einer leicht verfügbaren und verlässlichen Laborbestimmung für eine Therapieoptimierung dringend erforderlich.

Kann Folsäure Schlaganfälle verhindern?

Folsäure wurde 1947 aus Spinat isoliert und dem Vitamin B-Komplex zugeordnet. Zugelassene Indikationen sind: Therapie und Prävention von klinischen Folsäuremangelzuständen (megaloblastische Anämie, entzündliche Darmerkrankungen, Lebererkrankungen, chronischer Alkoholabusus, Hämodialyse, Arzneimitteltherapie zum Beispiel mit Folsäureantagonisten, Antikonvulsiva), Prävention von Neuralrohrdefekten. Darüber hinaus werden „zur Senkung erhöhter Homocysteinspiegel 0,8 mg/Tag“ empfohlen (1). Auch in den Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie der Koronaren Herzkrankheit (2) wird darauf verwiesen, dass Folsäure den Risikofaktor Homocystein senkt.

Angeboten werden diverse Folsäurepräparate mit Einzeldosen von 0,4 mg

und 5 mg. Dass durch Folsäure Homocysteinspiegel um 10–30 % gesenkt werden können, unterliegt keinem Zweifel. Die Frage ist, welche Auswirkungen diese Senkung auf klinisch relevante Endpunkte hat.

Die Euphorie aus dem Jahr 2002

Wald et al. (3) formulierten: „..... lowering homocysteine concentrations by 3 µmol / l from current levels (achievable by increasing folic acid intake) would reduce the risk of ischaemic heart disease by 16 % (11 % to 20 %) and stroke by 24 % (15 % to 33 %).“ Ähnliche Zahlen wurden in einer weiteren Metaanalyse (4) veröffentlicht: Senkung des KHK-Risikos um 11 % und Senkung des Schlaganfallrisikos um 19 %.

Mit Folsäure können Schlaganfälle nicht verhindert werden.

Aus einer aktuellen Metaanalyse (5) wird erkennbar, dass eine Folsäureapplikation zur Prävention von Schlaganfällen ungeeignet ist (Tabelle 1). Bei allen 16.841 Patienten beträgt die absolute Risikoreduktion (ARR) nur 0,9 % (5,1 % minus 4,2 %). Das bedeutet, dass von 111 (= NNT) behandelten Patienten 110 vergeblich therapiert werden, da nur ein Schlaganfall verhindert werden kann. Diese prinzipiell negative Aussage gilt auch für ausgewählte Subgruppen, z. B. Interventionsdauer > 36 Monate, Homocysteinsenkung ≥ 20 %, Schlaganfallanamnesen negativ.

Wie die Autoren zu der Schlussfolgerung „Our findings indicate that folic

Tabelle 1: Folsäureergänzung zur Schlaganfallprävention – Metaanalyse (mod. nach 5)

Acht Studien (16.841 Teilnehmer, 44–78 % Männer). Komorbidität: Schlaganfall oder koronare Herzkrankheit oder Niereninsuffizienz im Endstadium, Diabetes 9–46 %. Randomisation: Folsäure (0,5–15 mg/Tag) versus Plazebo/übliche Behandlung/ Folsäure sehr niedrig dosiert. Untersuchungsdauer 24–72 Monate. Ereignis: Schlaganfall.

| Population | Kontrolle % | Folsäure % | ARR % | NNT n | NTN n |
|---------------------------------|-------------|------------|-------|-------|-------|
| Total | 5,1 | 4,2 | 0,9 | 111 | 110 |
| Interventionsdauer: > 36 Monate | 4,3 | 3,0 | 1,3 | 77 | 76 |
| Homocystein-Senkung: ≥ 20 % | 4,8 | 3,5 | 1,3 | 77 | 76 |
| Schlaganfall-Anamnese: negativ | 4,2 | 3,1 | 1,1 | 91 | 90 |

ARR: Absolute Risikoreduktion NNT: Number-needed-to-treat NTN: Number-treated-needlessly

Tabelle 2: Basisdaten zur Metaanalyse (geordnet nach der Anzahl N der Studienteilnehmer; mod. nach 5)

| Erstautor (Jahr) | N | Diagnose | Studienanlage | | | Design | Ergebnis (Schlaganfall) | | |
|------------------|------|--------------|---------------|---------------------|--------|--------|-------------------------|------------|-------|
| | | | Kontrolle | Folsäure mg täglich | Monate | | Kontrolle % | Folsäure % | ARR % |
| Lonn (2006) | 5522 | KHK | Plazebo | 2,5 | 60 | DB | 5,3 | 4,0 | 1,3 |
| Toole (2004) | 3680 | Schlaganfall | FS 20 µg/Tag | 2,5 | 24 | DB | 8,0 | 8,3 | –0,3 |
| Mark (1996) | 3318 | OD | Plazebo | 0,8 | 72 | DB | 2,1 | 1,3 | 0,8 |
| Bonaa (2006) | 2815 | KHK | Plazebo | 0,8 | 36 | DB | 2,9 | 2,6 | 0,3 |
| Liem (2005) | 593 | KHK | keine | 0,5 | 42 | offen | 4,1 | 2,7 | 1,4 |
| Wrone (2004) | 510 | TN | FS 1 mg/Tag | 5 oder 15 | 24 | DB | 4,8 | 5,6 | –0,8 |
| Zoungas (2006) | 315 | TN | Plazebo | 15 | 43 | DB | 11,3 | 5,1 | 6,2 |
| Righetti (2006) | 88 | TN | keine | 2,5 oder 5 | 29 | offen | 19,6 | 10,8 | 8,8 |

KHK: koronare Herzkrankheit

FS: Folsäure

ARR: absolute Risikoreduktion (Ereignisreduktion)

OD: Oesophagus-Dysplasie

DB: Doppelblind

TN: Terminale Niereninsuffizienz

Keine Kontrolle: übliche Therapie

acid supplementation can effectively reduce the risk of stroke in primary prevention“ kommen, ist aufgrund der Daten nicht nachvollziehbar. Auch in einem Editorial zum Thema (6) wird deren positive Schlussfolgerung nicht gestützt.

Um die Ergebnisse der pauschalen Metaanalyse zu untermauern, wurden in Tabelle 2 wesentliche Aspekte der zugrundeliegenden acht Publikationen subsumiert.

Bei Patienten mit KHK oder Schlaganfall haben die üblichen Folsäuredosen

von 0,5–2,5 mg/Tag keinen positiven Einfluss. Die ARR-Werte liegen zwischen –0,3 % und 1,4 % (negative Werte bedeuten: mehr Schlaganfälle in der Interventionsgruppe). Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (z. B. Hämodialyse) erhielten korrekt höhere Folsäuredosen. Die ARR-Werte sind bei zwei Studien höher (6,2 % und 8,7 %). Allerdings sind die Patientenzahlen relativ klein und das Studiendesign teilweise nicht optimal (keine Vergleichsgruppe, nicht verblindet).

Besonders hervorzuheben ist die in jeder Hinsicht hervorragende HOPE 2 (Heart

Outcomes Prevention Evaluation)-Studie (7), in der 5522 Patienten (≥ 55 Jahre) mit Gefäßerkrankungen und/oder Diabetes über fünf Jahre entweder eine Kombination von 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B 6 und 1 mg Vitamin B 12 oder Plazebo erhielten. Die Vitamin-Kombination hatte keinen positiven Einfluss auf den primären zusammengesetzten Endpunkt (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall). Mit einer ARR von 1,3 % ist das Ergebnis bei Schlaganfall noch am günstigsten (Tabelle 2, Zeile 1). Das bedeutet aber trotzdem nur einen NNT-Wert von 77!

Literatur

1. Substitution mit Vitaminen und Spurenelementen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Aufl., Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 1161–1175.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Januar 2004; Band 31, Sonderheft 1.
3. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evi-

dence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202–1206.

4. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–2022.

5. Wang X, Qin X, Demirtas H et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882.

6. Carlsson CM: Lowering homocysteine for stroke prevention. *Lancet* 2007; 369: 1841–1842.

7. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567–1577.

FAZIT

Die Daten der Metaanalyse zeigen, dass eine Folsäuregabe zur Primär- (und Sekundär-) Prävention eines ischämischen Schlaganfalls nicht sinnvoll ist.

Im Übrigen können auch Herzinfarkte durch Folsäuresupplementation nicht verhindert werden.

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

Amiodaron: Nutzen-Risiko-Abwägung

Amiodaron ist das am häufigsten eingesetzte Antiarrhythmikum (außer Beta-blockern und Kalziumantagonisten). Es hat sehr komplexe pharmakologische Eigenschaften. Klinisch relevant ist die hohe Lipophilie mit einem großen Verteilungsvolumen. Daraus resultieren ein verzögerter Beginn der Wirksamkeit (zwei Tage bis drei Wochen bei oraler Therapie) und eine lange Eliminationshalbwertszeit. Nach Absetzen der Medikation kommt es initial zu einer etwa 50 prozentigen Abnahme der Plasmakonzentration in den ersten 3–10 Tagen. Danach verbleibt jedoch durch Gewebefreisetzung eine Halbwertszeit von 13–142 Tagen. Zudem hat Amiodaron sehr komplexe elektrophysiologische Eigenschaften. Es wirkt vornehmlich als Klasse III-Antiarrhythmikum, weist darüber hinaus aber auch antiarrhythmische Effekte der Klasse I, II und IV auf. Diese multiplen elektrophysiologischen Wirkungen tragen wahrscheinlich sowohl zu der Sicherheit als auch der Effektivität von Amiodaron bei.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unter einer Therapie mit Amiodaron können sowohl eher harmlose als auch

schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten (1). Daher ist die Suche nach einer gleichwirksamen, aber nebenwirkungsärmeren Substanz naheliegend (siehe auch Artikel zu Amiodaron/Dronedaron auf Seite 35). Die meisten unerwünschten Wirkungen sind nach einer Dosisreduktion oder einem Absetzen von Amiodaron reversibel. In mehr als 90 % der Fälle findet man einen Einschluss von Mikropartikeln in der Cornea, was in der Regel klinisch nicht relevant ist. Eine Therapie mit Amiodaron kann und sollte hierbei fortgeführt werden. Unter Amiodaron besteht bei 25–75 % der Patienten eine erhöhte Photosensibilität. Zum Schutz vor UV-Licht sollte daher die Sonne gemieden und eine Creme mit hohem Lichtschutzfaktor aufgetragen werden. Da Amiodaron jodhaltig ist und andererseits den Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone moduliert, tritt eine Hypothyreose in 6 % und eine Hyperthyreose in 0,9–2 % der Fälle auf. Bei einer Hypothyreose sollte eine Substitutionsbehandlung erfolgen. Da eine Hyperthyreose Vorhofflimmern oder auch ventrikuläre Tachyarrhythmien verschlechtern kann, sollte Amiodaron in diesem Fall abgesetzt werden. Darüber hinaus kann es zu einer Optikus-Neuropathie/-Neuritis (≤ 1 bis 2 %), blaugrauen Hautverfärbungen

(4–9 %), einer pulmonalen Toxizität (1–17 %) und Hepatotoxizität (erhöhte Leberenzyme 15–30 %; Hepatitis und Zirrhose < 3 %) kommen. Als Risikofaktor für eine lebensbedrohliche pulmonale Fibrosierung gelten eine zugrundeliegende schwere Lungenerkrankung, eine Amiodaron-Dauertherapie von > 400 mg/Tag, eine langgehende Behandlung und eine kürzliche Lungenschädigung. Um mögliche Nebenwirkungen unter Amiodaron frühzeitig zu erfassen, sollte ein regelmäßiges Monitoring der Patienten erfolgen. Dies umfasst vor dem Ansetzen der Therapie ein EKG, eine klinische Untersuchung der Haut, die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion und der Leberwerte (GOT, GPT), eine klinische neurologische Untersuchung, eine ophthalmologische Untersuchung, einen Lungenfunktionstest und ein Röntgen-Thorax-Bild. Unter Therapie werden als Verlaufskontrollen eine jährliche Wiederholung des EKGs sowie des Röntgen-Thorax-Bildes und die sechsmonatige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion und der Leberwerte empfohlen. Eine erneute Erhebung der augenärztlichen Befunde, eine neurologische und dermatologische Untersuchung sowie ein Lungenfunktionstest sind bei entsprechender Symptomatik erforderlich.

Wesentliche Arzneimittelinteraktionen

Amiodaron interagiert mit einer Vielzahl anderer Medikamente. Es ist Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym (CYP 3A4/5/7) und hemmt CYP 2 (8/9), 206,3A4/5/7, 1A2 sowie p-Glykoprotein. Klinisch sicherlich relevant ist eine Verstärkung der Wirkung von Marcumar. Zudem erhöht Amiodaron die bradykardisierende Wirkung von Herzglykosiden, Betablockern und Kalziumantagonisten.

Klinische Einsatzgebiete

Amiodaron kann zur Behandlung supraventrikulärer und ventrikulärer Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden (2). Es verschlechtert eine Herzinsuffizienz nicht und weist auch nur sehr selten proarrhythmische Effekte auf. Amiodaron erhöht nicht die Sterblichkeit bei Patienten mit oder ohne strukturelle Herzkrankung (3).

Amiodaron kann sicher bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Es hat jedoch keinen Stellenwert zur Prävention eines plötzlichen Herztodes (3). Amiodaron kann aber zusätzlich zu einem implantierten Defibrillator effektiv die Häufigkeit von ventrikulären Rhythmusstörungen unterdrücken. Die prophylaktische Gabe von Amiodaron sollte lediglich zur Verhinderung perioperativer Rhythmusstörungen bei Herzoperationen erwogen werden. Amiodaron ist das derzeit effektivste Arzneimittel zur Erhaltung eines Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern (4), sollte jedoch als Erstmedikation nur bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und Her-

zinsuffizienz erwogen werden. Typisches Vorhofflattern und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien werden heutzutage wesentlich besser durch eine Katheterablation therapiert. Hier hat Amiodaron kaum noch einen Stellenwert. In der Akuttherapie ist Amiodaron bei ventrikulären Tachyarrhythmien, die nicht durch eine erste Defibrillation terminiert werden können, indiziert.

Ausblick

Als neues Antiarrhythmikum ist Dronedaron in klinischer Prüfung (siehe Seite 35). In zwei randomisierten Studien wurde Dronedaron (2 x 400 mg/Tag) über 12 Monate im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Vorhofflimmern getestet. Dronedaron konnte den Sinusrhythmus länger als Placebo erhalten. Die Häufigkeit toxischer Lungenerkrankungen sowie von Schilddrüsen- und Leberfunktionsstörungen waren gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht (5). Derzeit fehlen jedoch direkte Vergleichsstudien mit Amiodaron. Zudem wurde bisher nur ein kleines Indikationsspektrum klinisch untersucht. Somit ist der Stellenwert von Dronedaron derzeit noch nicht abschließend zu bewerten.

Literatur

1. Vassallo P, Trohman RG: Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312-1322.
2. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al.: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118-2150.

3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
4. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al.: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
5. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al.: Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.

*Prof. Dr. med. Uta C. Hoppe, Köln
uta.hoppe@uni-koeln.de*

FAZIT

Amiodaron ist ein sehr effektives Antiarrhythmikum, das auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung ohne Erhöhung der Sterblichkeit eingesetzt werden kann. Eine Therapie mit Amiodaron sollte jedoch stets kritisch gegenüber den potentiellen Nebenwirkungen abgewogen werden. Zur Verhinderung

oder frühzeitigen Erkennung unerwünschter Wirkungen sind enge regelmäßige Verlaufskontrollen der Patienten erforderlich. Nachfolgepräparate mit hoffentlich auch in der Langzeitbehandlung weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in klinischer Entwicklung.

Raucherentwöhnung – eine ärztliche Aufgabe

Tabakrauchen ist die wichtigste vermeidbare Einzelursache von Krankheiten und vorzeitigem Sterben in der westlichen Welt. Von den etwa 24 Millionen Rauchern in Deutschland sterben jährlich etwa 110.000 an den Folgen des Tabakkonsums. Die durch Tabakrauchen verursachten direkten Krankheitskosten in Deutschland wurden für das Jahr 2004 mit 18 Mrd. Euro Kosten bei 12 Mrd. Euro Einnahmen aus der Tabaksteuer geschätzt.

Die gesundheitlichen und finanziellen Vorteile des Rauchstopps sind Rauchern bewusst. Etwa die Hälfte der Raucher äußert bei Befragungen die Absicht, in nächster Zeit mit dem Rauchen aufhören zu wollen. Jedoch schaffen es nur zwei bis drei Prozent der entwöhnungswilligen Raucher, über ein Jahr tabakfrei zu bleiben. Psychische Faktoren (mangelnde alternative Strategien des Spannungsabbaus und Genusses) und biologische Größen (Nikotinentzugssyndrom) bewirken, dass ein Rauchstopp nicht durchgeführt oder nach einigen Tagen wieder abgebrochen wird. Eine Nikotinabhängigkeit unterschiedlichen Ausmaßes liegt bei 50 % der Menschen vor, die täglich rauchen. Die Primär- und Sekundärprävention von tabakassoziierten Erkrankungen durch Raucherentwöhnung (1) ist daher eine wichtige Aufgabe aller Ärzte. Mit einem Kosten-Nutzen-Verhältnis von 300 bis 3000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr gehören psychologische und medikamentöse Verfahren der Raucherentwöhnung zu den günstigsten Behandlungsverfahren der gesamten klinischen Medizin (2).

Verbale Interventionen

Minimalintervention: Der behandelnde Arzt soll jedem rauchenden Patienten mit Nachdruck und Verweis auf die gesundheitlichen Vorteile einen Rauchstopp empfehlen. Der Raucher soll auf wirksame Verfahren der Raucherentwöhnung hingewiesen werden.

Intensive Beratung: Die fünf „A“s zur Unterstützung von Tabakabstinenzversuchen sind (3):

1. Abfragen des aktuellen Raucherstatus und Durchführung des Fagerströmtestes der Nikotinabhängigkeit (FTND, siehe auch unter: <http://134.99.12.236/elephant/niko/nikotintest.htm>).

2. Anraten des Rauchverzichts in klarer Form und abgestimmt auf das individuelle Gesundheitsproblem. Die „Schlusspunkt-Methode“ ist effektiver als allmähliche Reduktion.

3. Ansprechen der Motivation zum Rauchstopp: Bei Patienten mit aktueller Bereitschaft zum Rauchstopp kann zu Schritt 4 übergegangen werden. Bei Patienten mit fehlender oder ambivalenter Motivation zum Rauchstopp können klärende und motivierende Gesprächstechniken eingesetzt werden.

4. Assitieren beim Rauchverzicht (Festlegung Termin Rauchstopp, Einbeziehen Freunde und Bekannte, Erarbeiten von Strategien für antizipierte kritische Momente, Förderung gesunde Lebensführung und Belohnung sowie medikamentöse Unterstützung).

5. Arrangieren der Folgekontakte: Die um das zwei- bis dreifach höhere Rate von Patienten mit Tabakabstinenz gegenüber der jährlichen „Spontanheilungsrate“ (Tabakabstinenz ohne spezifische Unterstützung) in den Kontrollgruppen der Raucherentwöhnungsbehandlungen unterstreicht die Bedeutung regelmäßiger Kontakte im Falle der Durchführung eines Rauchstopps. Schon ein einmaliger kurzer ärztlicher Ratschlag erhöht in geringem, jedoch signifikanten Umfang die Wahrscheinlichkeit einer Tabakabstinenz. Intensive Beratungen mit weiteren kurzen Kontakten haben einen zusätzlichen Nutzen. Strukturierte Gruppenprogramme nach den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie verdoppeln die Wahrscheinlichkeit einer Tabakabstinenz nach einem Jahr. Es besteht eine eingeschränkte Evidenz, dass die Ergänzung ärztlichen Ratschlages oder Nikotinersatztherapie durch Gruppenprogramme einen zusätzlichen Nutzen bietet.

Medikamentöse Unterstützung

Die zur Verfügung stehenden wirksamen Präparate sind in der Tabelle „Wirksame verbale Interventionen und pharmakologische Maßnahmen in der Raucherentwöhnung“ aufgeführt, die vom Autor angefordert werden kann.

Als Wirksamkeit wurde in den Cochrane-Reviews eine pharmakologisch nachgewiesene Tabakabstinenz (Urintest auf Nikotinabbauprodukte) nach sechs bzw. zwölf Monaten definiert. Zusammengefasst verdoppeln Nikotinersatzprodukte und die Antidepressiva Bupropion und Nortriptylin die Wahrscheinlichkeit einer Tabakabstinenz nach einem Jahr im Vergleich zu Placebo. Vareniclin verdreifacht die Wahrscheinlichkeit einer Tabakabstinenz nach einem Jahr im Vergleich zu Placebo (1).

Nikotinersatzprodukte (NET) lindern die Nikotinentzugssymptome. NET-Produkte sind in Deutschland apotheken- jedoch nicht rezeptpflichtig. Eine Behandlungsdauer mit NET von acht Wochen und eine wochenweise Reduktion der Dosisstärke werden empfohlen. Hochabhängige Raucher profitieren von höheren Dosen Nikotinkaugummi. Die Arzneimittelkosten für NET liegen je nach Präparat und Dosis zwischen zwei bis drei Euro/Tag. Wir hatten über die Wirksamkeit dieser Maßnahme bereits in AVP, 33, Ausgabe 2, April 2006, Seite 49 berichtet. Auch auf die zusammenfassende Darstellung von Hausteil (Hausteil K-O: Tobacco or Health? Physiological and Social Damages Caused by Tobacco Smoking, 5107. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003) sei hingewiesen

Bupropion (Zyban®) ist ein selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) und gehört zu den atypischen Antidepressiva. Das Medikament dämpft das Rauchverlangen. Das Präparat ist bei Patienten mit zerebralen Krampfanfällen kontraindiziert. Häufigste Nebenwirkungen sind Mundtrocken-

heit und Schlaflosigkeit. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Benommenheit, Appetitlosigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Zittern, Angst, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, Priapismus und Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Das Risiko eines Krampfanfalles unter Bupropion 300 mg/Tag liegt bei 0,1 %. Interaktionen mit Medikamenten, welche die Krampfschwelle bzw. den Blutzucker senken können, sind zu beachten (vor allem Neuroleptika, Antidepressiva, Theophylline, Glukosteroide). In der ersten Therapiewoche wird die Einnahme von einer Tablette zu 150 mg morgens, ab dem siebten Tag von zwei Tabletten (morgens und nachmittags) für sechs bis neun Wochen empfohlen. Das Arzneimittel ist in Deutschland verschreibungspflichtig. Die Kosten für eine neunwöchige Behandlung liegen etwa bei 170 Euro.

Nortriptylin (Nortrilen®) ist ein sogenanntes trizyklisches Antidepressivum, welches Nikotinentzugssymptome dämpft. Das Medikament wird einschleichend (25 mg über eine Woche, pro Woche bis auf 75 mg steigend) dosiert. Die Wirkung auf die Tabakabstinenz ist unabhängig von der antidepressiven Wirkung. Das Medikament ist in Deutschland verschreibungspflichtig. Die Kosten für eine zwölfwöchige Therapie liegen etwa bei 55 Euro.

Vareniclin (Champix®) ist ein partieller Nikotinrezeptoragonist, der Nikotinentzugssymptome und den Genuss am Rauchen dämpft. (siehe auch AVP, 35, Ausgabe 1, Januar 2008, Seite 10: „Cytisin und Vareniclin – zwei Wirkstoffe zur Entwöhnung des Tabakrauchens“). Berichte über Aggressivität, Depressivität und Suizidalität unter Einnahme von Vareniclin liegen vor. In der ersten Woche der Medikamenteneinnahme soll weiter geraucht werden. Das Arzneimittel ist in Deutschland verschreibungspflichtig. Die Kosten einer dreimonatigen Behandlung liegen bei etwa 840 Euro.

Nichtwirksame Verfahren

Antagonisten der körpereigenen Cannabinoid-Rezeptoren des Subtyps CB₁ wie Rimonabant (Acomplia®), Opioidantago-

nisten wie Naltrexon (Narcanti®) und Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind in der Raucherentwöhnung nicht wirksam und nicht zugelassen. Akupunktur und Hypnose sind laut Cochrane Reviews nicht wirksam.

Kostenerstattung und Honorierung von Raucherentwöhnung

Tabakrauchen stellt beim Erfüllen der Kriterien einer Abhängigkeit eine Krankheit nach ICD-10 dar. Die Hilfen zur Tabakerentwöhnung sind in Deutschland bisher nicht als vertragsärztliche Tätigkeit anerkannt. Auch Arzneimittel, die nachweislich die Rate der Tabakabstinenz erhöhen, können in Deutschland nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verschrieben werden. Das Sozialgesetzbuch V konstatiert: „Von der Versorgung sind...Arzneimittel ausgeschlossen, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Ausgeschlossen sind insbesondere Arzneimittel, die überwiegend...zur Raucherentwöhnung...dienen“ (SGB V, § 34, Abs. 1). Das Erstattungsverhalten der privaten Krankenversicherungen ist uneinheitlich. Allerdings bieten viele Kassenversicherer inzwischen Rauchstoppkurse im Rahmen ihrer Disease-Management-Programme (DMP) oder als Bonusprogramme an.

Ärztliche Raucherberatung ist nicht als vertragsärztliche Leistung anerkannt und nicht explizit im EBM abgebildet. Im Rahmen der DMP für KHK, Asthma bronchiale und Diabetes mellitus wird Raucherberatung als zentraler Bestandteil der Therapie aufgeführt und fließt in die Leistungsvergütungen mit ein. Innerhalb des EBM 2000 Plus kann das hausärztliche Beratungsgespräch (Nr. 03120; 150 Punkte pro vollendete 10 Minuten) für verbale Interventionen bei Raucherberatung angesetzt werden. Bei Beratungs- und Motivationsgesprächen, die länger als 20 Minuten dauern, können bei Erfüllen der Voraussetzungen die Gesprächsziffer der psychosomatischen Grundversorgung (Nr. 35110, 405 Punkte) angesetzt werden. Im Bedarfsfall (Überprüfung Kriterien psychischer Störung, z. B: Tabakabhängigkeit) können

eine „orientierende Erhebung des psychopathologischen Status“ (Nr. 03313; 175 Punkte) und „standardisierte Testverfahren“ (Nr. 35300; 75 Punkte) geltend gemacht werden. Bei Selbstzahlern sind innerhalb der GOÄ „Beratung“ (Nr. 1), „eingehende Beratung“ (Nr. 3) oder „verbale Interventionen“ (Nr. 849) ansetzbar. Für den psychopathologischen Befund kann die Ziffer 801, für die Auswertung des FTND die Ziffer 857 angesetzt werden.

Literatur

1. Cochrane Reviews zu verschiedenen Verfahren der Raucherentwöhnung: http://www.cochrane.org/reviews/en/topics/94_reviews.html. Zuletzt geprüft: 17. Dezember 2007.
2. Cornuz J, Humair JP, Zellweger JP: Tabakerentwöhnung. 2. Teil: Empfehlungen für die ärztliche Praxis. Schweiz Med Forum 2004; 4: 792–805.
3. Häuser W, Grandt D, Schäfer H, Görge G: Raucherentwöhnung: Eine ärztliche Aufgabe. MMW Fortschr Med 2002; 144: 30–34.

Weitere Literatur und eine Tabelle mit Bezugsadressen kostenloser Selbsthilfehandbücher, telefonischer Entwöhnungsberatung und nützliche Internetadressen zur Raucherentwöhnung können vom Autor per e-mail gesandt werden.

*Dr. med. Winfried Häuser, Saarbrücken
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de*

Auswahl von Bezugsadressen kostenloser Selbsthilfehandbücher, telefonische Entwöhnungsberatung und nützliche Internetadressen zur Raucherentwöhnung

- *Ja – ich werde rauchfrei. Praktische Anleitung für ein rauchfreies Leben.* Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), 51101 Köln. www.bzga.de
- *Nichtraucher in 6 Wochen. Ein Selbsthilfeprogramm für alle, die das Rauchen aufgeben wollen.* Arbeitskreis Raucherentwöhnung am Universitätsklinikum Tübingen, Osianderstraße. 24, 72076 Tübingen

- *Aufatmen. Erfolgreich zum Nicht-raucher.* Deutsche Krebshilfe, Buschstraße 32, 53113 Bonn
- Rauchertelefon des deutschen Krebsforschungszentrums, Stabsstelle Krebsprävention, Hotline zur Raucherentwöhnung, Tel. 06221-424200 (Montag bis Freitag 14.00–18.00), www.tabakkontrolle.de/index.php?firstid=37166
- Rauchfrei Chat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: www.rauchfrei-kampagne.de
- Online-Ausstiegprogramm der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), 51101 Köln: www.rauchfrei-info.de/index.php?id=9#53

FAZIT

- Gelingt die Raucherentwöhnung, so gehört sie zu den effektivsten Behandlungsverfahren der gesamten klinischen Medizin.
- Intensive verbale ärztliche Beratungen verdoppeln die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Tabakabstinenz nach einem Jahr.
- Nikotinersatzprodukte und die Antidepressiva Bupropion und Nortriptylin verdoppeln, der partielle Nikotinagonist Vareniclin verdreifacht die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Tabakabstinenz nach einem Jahr.
- Auch wenn die Raucherentwöhnung in Deutschland bedauerlicherweise bisher noch nicht als vertragsärztliche Tätigkeit anerkannt ist, lassen sich zumindest die Gesprächs- und diagnostischen Leistungen innerhalb des EBM 2000 Plus und der GOÄ abrechnen.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Renininhibitor und AT₁-Antagonist: Eine sinnvolle Kombination der antihypertensiven Therapie?

In einer doppelblinden randomisierten Studie an 1797 Patienten verglichen Oparil et al (1) die Wirksamkeit von Aliskiren (Rasilez®, 150 mg, wir berichteten über die Substanz bereits in AVP 1/2007, Seite 27), einem neuen Renininhibitor, über acht Wochen gegen Placebo, gegen Valsartan (Diovan®, 160 mg) und gegenüber der Kombination mit Valsartan. Nach vier Wochen wurde in den drei Behandlungsarmen die Dosis der Medikamente verdoppelt. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten, die einen mittleren diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 105 mm Hg und einen acht Stunden Tagesdurchschnittswert von > 90 mm Hg in der Langzeitblutdruckmessung hatten. Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer oder lebensbedrohlicher Erkrankungen waren von der Studie ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war die Änderung des diastolischen Blutdrucks nach acht Wochen. Die Kombination von Aliskiren 300 mg und Valsartan 320mg senkte den diastolischen Blutdruck im Mittel um 12,2 mm Hg, Aliskiren (300 mg) alleine um 9,0 mm Hg und Valsartan um 9,7 mm Hg. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die Rate an Hy-

perkaliämien (Kalium > 5,5 mmol/l) war in der Kombinationsgruppe doppelt so hoch wie bei der Monotherapie (sieben Patienten von 437 in der Aliskirengruppe, sieben von 455 in der Valsartangruppe, gegenüber 14 von 446 in der Aliskiren-/Valsartangruppe). Kaliumwerte über 6 mmol/l waren wiederum gleich häufig.

In einem Editorial in dem selben Heft (2) wird auf folgende Punkte aufmerksam gemacht: Nur 45 % der ursprünglich für die Studie untersuchten Patienten wurden schließlich auch randomisiert, was den Wert der Studie für den Praxisalltag schmälert. Durch die Kombination wird das Renin-Angiotensin-System weitgehend gehemmt, indem sowohl AT₁-Rezeptoren als auch die Reninaktivität blockiert werden. Diesem theoretischen Vorteil steht das Risiko einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie gegenüber, insbesondere bei Patienten, die nicht unter Studienkriterien behandelt werden. Der Blutdruck wird durch die Kombination zwar deutlich besser gesenkt als durch eine Monotherapie. Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums oder eines Kalziumantagonisten kann jedoch deutlich stärker antihypertensiv wirken.

Daher wird die Kombination von Aliskiren und Valsartan zunächst wenigen Problempatienten unter strenger Überwachung vorbehalten bleiben, zumal die Kombinationstherapie teuer sein wird und Endpunktstudien bei neuen Therapieformen naturgemäß noch fehlen.

Literatur

1. Oparil S, Yarows SA, Patel S et al.: Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221–229.
2. Birkenhager WH, Staessen JA: Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 2007; 370: 195–196.

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

FAZIT

Die Kombination eines Renininhibitors (Aliskiren, Rasilez®) und eines AT₁-Antagonisten (Valsartan, Diovan® und andere) senkt den Blutdruck besser als die alleinige Therapie mit beiden Substanzen. In der Gruppe, die die Kombination erhalten hatte, fanden sich jedoch doppelt so

viele Fälle von Hyperkaliämie wie in den beiden Gruppen mit Monotherapie. Bei nicht streng ausgewählten Hochdruckpatienten wird die Gefahr von lebensbedrohlichen Hyperkaliämien wahrscheinlich noch steigen. Eine Überlegenheit der Kombination ist für praktisch relevante

Endpunkte insbesondere gegenüber Standardtherapien (beispielsweise ACE-Hemmer und Diuretikum) nicht erwiesen. Dies wird man aber für diese neue und teure Therapieform vor einer allgemeinen Empfehlung fordern müssen.

Zitate

Inhalative Glukokortikoide bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD): gibt es ein erhöhtes Knochenbruchrisiko?

Dass *enteral* und *per injectionem* verabreichte Glukokortikoide zu den Risiken für eine Osteoporoseinduktion gehören können, ist allgemeines ärztliches Wissen, und frühzeitige Präventivmassnahmen werden empfohlen (1). Die Glukokortikoidzufuhr über die *Haut* ist aber ebenso wenig zu vernachlässigen (2) wie die über den *Bronchialbaum*, um die es im hier referierten Artikel (3) geht. Zwar gestattet die direkte lokale Anwendung am Ort der gewünschten Wirkung eine geringere Dosisbelastung des Gesamtorganismus, als wenn das Glukokortikoid über die Zirkulation anfluten muss, dennoch wird immer zumindest ein Teil des Hormons auch in den Kreislauf gelangen und dort die bekannten unerwünschten Nebenwirkungen induzieren können: unter anderem Osteoporose mit Frakturen. Wie groß ist ein solches Risiko bei der Inhalation?

Fast erwartungsgemäß liefert die Literatur (3) sehr gemischte Angaben: die Absorption inhalativer Glukokortikoide in die Zirkulation ist nachweisbar und beschleunigter Knochenmassenverlust bei älteren COPD-Patienten wird beschrieben, desgleichen Größenwachstumshemmung bei Kindern. Inkonsistent sind aber die Ergebnisse von Korrelationsstudien zu den verabreichten Dosen und den beobachteten Frakturen – teils suggerieren sie eine Abhängigkeit, teilweise aber auch nicht. Vermutlich verwischen die sehr unterschiedlichen Studienbedingungen und Schweregrade in den verschiedenen Kollektiven das Bild.

Eine bessere Basis für die Datengewinnung findet sich im THIN (The Health Improvement Network). Es handelt sich um eine Fall-Kontrollstudie durch Allgemeinmediziner in ihren Praxen. Ab 01.01.1998 wurde als Messwert bei COPD auch die expiratorische Sekundenkapazität (FEV1) eingespeist. Damit stand erstmals bei einem größeren Kollektiv ein objektiver Parameter für den Schweregrad der Obstruktion zur Verfügung, der auch zur kumulativen Dosis der verabreichten inhalativen Glukokortikoide in Beziehung gesetzt zu werden konnte. Ausgewertet wurden bis zum 05.07.2005 Daten von 1.235 COPD-Patienten im Alter von über 40 Jahren mit Knochenbrüchen. Jedem Fall *mit* Fraktur standen vier *ohne* Bruch (insgesamt 4.598 Fälle) als Kontrollen gegenüber. Dokumentiert wurden neben anderen Medikamenten wie orale Glukokortikoide auch Thiazide, Östrogene, Psychopharmaka, Kalzium, Vitamin D, Bisphosphonate und sonstige Medikamente mit möglichem Skelettbezug, des weiteren Diagnosen von Erkrankungen mit möglichem Knochenbezug wie Hyperthyreose, rheumatoide Arthritis, Krebs, naturgemäß eine bereits bekannte Osteoporose, des weiteren potentiell knochenschädliche Lebensgewohnheiten wie Rauchen.

Der Schweregrad der COPD wurde aus der expiratorischen Sekundenkapazität (FEV1), nach Möglichkeit aus mehreren Messungen, abgeleitet; die Kollektive wurden in Quintilen der Prozentangaben

für die Beeinträchtigung unterteilt. Aus den Verschreibungsmengen wurden die durchschnittlichen täglichen Dosen für die inhalativen Glukokortikoide berechnet und in sechs Gruppen aufgeteilt: unter 100 Mikrogramm; 101–200 Mikrogramm; 201–400 Mikrogramm; 401–800 Mikrogramm; 800–1.600 Mikrogramm; über 1.600 Mikrogramm. Für die sehr komplexe Multivariatanalyse wurden auch die Geschlechter unterschieden sowie das Alter in Zehnjahresgruppen.

Das Frakturkollektiv und das vierfach so umfangreiche Kontrollkollektiv wiesen eine statistisch günstige Übereinstimmung auf: mittleres Alter 69 versus 68 Jahre, Frauenanteil 60 versus 58 %, Verschreibungsdaten über 10,9 versus 10,6 Jahre. Inhalative Glukokortikoide hatten im Frakturkollektiv 69 % erhalten (mediane Tagesdosis 269 Mikrogramm), im Kontrollkollektiv 66 % (im Mittel weniger: 226 Mikrogramm pro Tag). Orale Glukokortikoide erhielten im Frakturkollektiv 60 %, im Kontrollkollektiv 56 %, jeweils in gleicher Verschreibungsfrequenz. Der mittlere FEV1-Wert betrug bei Frakturpatienten 57,5 %, bei Kontrollen 58,5 %. Der Vergleich der Einnahme anderer (potentiell beeinflussender) Medikamente bzw. von Komorbiditäten ließ zum Teil Unterschiede erkennen (Frakturgruppe versus Kontrollgruppe): Antidepressiva 41,5 versus 36 %, Anxiolytika/Schlafmittel 37,1 versus 30,5 %, NSAIDs 65,4 versus 59,4 %, Bisphosphonate 12,6 versus 7,7 %, cerebro-

vaskuläre Erkrankung 8,8 versus 7,1 %, Osteoporose 11,2 versus 5,8 %. Derartige epidemiologische Unterschiede wurden bei den Dosis-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt. Letztendlich ergab sich dann eine Zunahme des Frakturrisikos mit der Zunahme der täglichen Inhalationsdosis von Glukokortikoiden, allerdings in relevantem Ausmaß erst in der Gruppe der höchsten Dosierung von über 1.600 Mikrogramm pro Tag. Je nach Rechenmodell (vorgestellt werden vier) lag das relative Risiko für eine Fraktur bei 1,74 bis 1,80 in dieser Hochdosisgruppe, ansonsten war es kaum relevant erhöht. Das knapp verdoppelte Risiko der Hochdosisgruppe erwies sich als unabhängig vom Schweregrad der Bronchialobstruktion und auch als unabhängig von konkomitanter oraler Glukokortikoidtherapie.

Was lernen wir aus dieser sorgfältig durchgeführten Studie mit vielfältigem

Zahlenmaterial? Es wäre falsch, aus dem Fehlen dramatischerer Effekte den Schluss zu ziehen, um Nebenwirkungen (hier: am Knochen) brauche man sich bei den inhalativen Glukokortikoiden erst einmal keine Gedanken zu machen. In vielen Fällen ist Osteoporose ein multifaktorielles Geschehen, und die Publikation zeigt auf, wie viele andere Diagnosen und Therapien doch bei den COPD-Patienten auftauchen. Der Arzt sollte stetig sein synoptisches Denken schulen, um Risiko-Quersummen frühzeitig zu ziehen und rechtzeitig Präventionen einzuleiten.

Zum Beispiel kann bei schon bestehender Osteoporose eine niedrige inhalative Glukokortikoiddosis durchaus bedenkenwert sein. Die Hochdosistherapie sollte dann mit dem Alarmsignal verbunden sein, dass ein zunächst tolerabel erscheinendes Nebenwirkungsrisiko für den Einzelfall durchaus bedenklich werden kann.

Literatur

1. Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Aufl., Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 1134-1160.
2. Summey BT, Yosipovitch G: Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. Arch Dermatol 2006; 142: 82-90.
3. Pujades-Rodriguez M, Smith CJ, Hubbard RB: Inhaled corticosteroids and the risk of fracture in chronic obstructive pulmonary disease. QJM 2007; 100: 509-517.

*Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Reinhard Ziegler, Heidelberg
ruz.hd@t-online.de*

FAZIT

Im Vergleich zu systemisch zugeführten Glukokortikoiden entfalten inhalative Glukokortikoide, z. B. bei der Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), eine geringere osteoporoseinduzierende Wirkung mit Frak-

turfahr. Niedrigere Dosen werden bei sonst knochengesunden Menschen dem Skelett kaum gefährlich, anders kann es bei bereits an Osteoporose Erkrankten aussehen oder bei Menschen mit weiteren Osteoporoserisiken (durch Erkran-

kung oder Medikamente). Hoch dosierte inhalative Glukokortikoide (über 1.600 Mikrogramm pro Tag) verdoppeln nahezu das osteoporoseinduzierte Frakturrisiko (RR 1,74–1,80).

AT₁-Antagonist zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie und diastolischer Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion des Herzens wird als wesentlicher Übergang zwischen Hypertonie und Herzinsuffizienz angesehen. Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz ist hier nicht direkt die Kontraktionskraft vermindert, sondern der Ventrikel wird „steifer“, und durch den erhöhten Widerstand bei der Ventrikelfüllung kommt es zur Fehlfunktion. In einer doppelblinden randomisierten Untersuchung an 41 Zentren in den USA und Kanada wurden Patienten mit einer Hypertonie im Stadium I oder II und einer diastolischen Dysfunktion in zwei Gruppen behandelt: Über insgesamt 38 Wochen erhielten 186 Pa-

tienten bis zu 320 mg Valsartan (Diovan® u. a.) täglich, 198 Patienten Placebo. Beide wurden ergänzend mit Medikamenten behandelt, die das Renin-Angiotensin-System nicht blockierten (1). Der Zielblutdruck sollte kleiner als 135/80 mm Hg sein. Die diastolische Dysfunktion wurde definiert als Relaxationsgeschwindigkeit des lateralen Mitralringes im Doppler („Tissue doppler imaging“) kleiner 10 cm/s mit 45 bis 54 Jahren, kleiner 9 cm/s mit 55 bis 65 Jahren und kleiner 8 cm/s älter als 65 Jahre. In der Valsartan-Gruppe wurde der Blutdruck um 12,8 (SD¹⁾ 17,2/7,1 (SD 9,9) mm Hg, in der Placebogruppe um 9,7 (SD 17,0)/

5,5 (SD 10,2) mm Hg gesenkt. Die unterschiedliche Blutdrucksenkung war nicht signifikant. Die diastolische Relaxationsgeschwindigkeit stieg in der Valsartan-Gruppe um 0,6 (SD 1,4) cm/s und in der Placebogruppe um 0,44 (SD 1,4) cm/s. Der Unterschied zum Ausgangsbefund war signifikant, nicht jedoch zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Literatur

1. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A et al.: Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension

and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 2079-2087.

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

¹⁾ SD= Standard Deviation (Standardabweichung)

FAZIT

Bewiesen wurde, was schon lange bekannt und zu erwarten ist: Das Senken des Blutdrucks ist das Wichtigste. Dies gilt auch für die Verbesserung der dia-

stolischen Dysfunktion. Mit welchen Medikamenten man dies erreicht, ist offenbar weniger wichtig.

Wie wirkt sich die Gabe von Antibiotika bei Kindern in der Praxis auf die Resistenz von *Haemophilus influenzae* aus?

Britische Autoren legten zu diesem Thema eine Kohortenstudie vor (1). Von 119 Kindern mit entweder einer akuten Otitis media oder dem Verdacht auf eine respiratorische Infektion wurden in einer prospektiven Studie 71 Kinder mit Amoxicillin behandelt, 48 erhielten kein Antibiotikum. Rachenabstriche zur Anzucht und Resistenzbestimmung von *Haemophilus influenzae* erfolgten nach zwei und nach zwölf Wochen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Amoxicillin gegenüber diesem Erreger lag bei den nicht mit einem Antibiotikum behandelten Kindern durchschnittlich bei 2,7 µg/ml, sowohl bei den ersten als auch bei der zweiten Kontrolle. Bei den mit dem Antibiotikum behandelten Kindern stieg im Gegensatz dazu die MHK im Mittel auf 9,2 µg/ml bei der ersten Kontrolle nach zwei Wochen an ($p > 0,005$). Bei der zweiten Kontrolle nach zwölf Wochen war der Wert auf 5,7 µg/ml zurückgefallen ($p = 0,06$). Vergleicht man die geometrischen Mittel nach zwölf Wochen so betrug die MHK bei den Behandelten 2,33 zu 0,71 µg/ml bei den unbehandelten Patienten ($p = 0,05$). Anders betrachtet: In der Antibiotika-Gruppe hatte sich der Nachweis erhöhter MHK-Werte bei der ersten Kontrolle auf 67 % erhöht ($p = 0,002$), um bei der zweiten Kontrolle auf den Ausgangswert von 36 % zurückzufallen. Somit hatte sich das Risiko,

während der Behandlung mit Antibiotika Träger resistenter *Haemophilus influenzae*-Erreger zu werden, praktisch verdoppelt, wenngleich bei der Kontrolle nach zwölf Wochen der Ausgangswert fast wieder erreicht wurde.

Kommentar

Die Verordnung von Amoxicillin in der Praxis des Kinderarztes verdoppelt bei einem Kind innerhalb des Behandlungszeitraumes von zwei Wochen das Risiko, einen resistenten (Betalaktamase-bildenden) Erreger zu beherbergen. Auch wenn die Resistenzsituation nach zwölf Wochen wieder den Ausgangswert erreicht, der Nachweis resistenter *Haemophilus influenzae*-Stämme also nur vorübergehend ist, sollte, falls dazu eine Indikation besteht, während dieser Zeit nur in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor behandelt werden. Damit wird auch die Verbreitung resistenter Keime in der Population reduziert.

Der hier beobachtete Kurzeffekt von in der Kinderarztpraxis verordnetem Amoxicillin ist zwar ein beim einzelnen Kind nur vorübergehend auftretendes Phänomen, reicht aber aus, um den hohen Anteil an Antibiotikaresistenz in der Bevölkerung aufrecht zu erhalten. Das Phänomen wird auf ein zumindest in Großbritannien vorhandenes und weit verbreitetes plasmid-codiertes übertragbares Betalaktamase tragendes Gen zurückgeführt.

Literatur

1. Chung A, Perera R, Brueggemann AB et al.: Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2007; 335: 429.

Prof. Dr. Dr. med. Dieter Adam,
München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de

FAZIT

Auch in der Allgemeinpraxis sollte die Antibiotikatherapie bei Kindern wie Erwachsenen auf wenige wohldefinierte Ausnahmefälle beschränkt bleiben, worauf wir wiederholt hingewiesen

haben. Noch einmal: Eine Antibiotikatherapie bei unspezifischen (viralen) Infekten der oberen Luftwege ist nicht indiziert und kann die Resistenzlage negativ beeinflussen.

Was uns sonst noch auffiel

Selen schützt nicht vor Diabetes mellitus Typ 2

In Deutschland gibt es eine Reihe von Selenpräparaten (von Cefasel® 50 µg bis Selen-loges® 300 µg), die rezeptpflichtig sind

und deren Anwendung empfohlen wird bei nachgewiesenem Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden

kann. Es bereitet aber auch keine Schwierigkeiten, sich entsprechende Präparate rezeptfrei über den einschlägigen Ver-

sandhandel – ohne ärztliche Kontrolle – zu beschaffen. Wir haben kürzlich darauf hingewiesen (1), dass Selen (20–200 µg/Tag, im Mittel 99 µg) nicht lebensverlängernd wirkt. Nun erfahren wir aktuell (2), dass eine Supplementation von Selen nicht vor Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) schützt, sondern – im Gegenteil – die Diabetesinzidenz offenbar zu erhöhen vermag. Der Gedanke, Selen könne eine schützende Wirkung vor Diabetes haben, stammte aus Tierexperimenten, die eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels durch Selen zeigten (2). Im Rahmen des NPC (Nutritional Prevention of Cancer)-Programms, einem randomisierten, doppelblinden, klinischen Versuch, in dem die präventive Wirkung von Selen (200 µg/Tag) auf die Krebsbildung im Vergleich zu Placebo geprüft wurde, war als sekundärer Endpunkt auch die Beobachtung der Inzidenz von DM 2 geplant.

Im Detail: Es wurden 1.202 Patienten (63 ± 10 Jahre, 74 % Männer) aus Gebieten mit niedriger Selenaufnahme im Osten der USA, ohne Diabetes zu Studienbeginn randomisiert: Selen (n = 600) versus Placebo (n = 602). Die Patienten wurden

im Mittel über 7,7 Jahre behandelt. Zu Beginn der Studie betrug der Selengehalt im Plasma 114 ± 22 ng/ml. Innerhalb weniger Wochen betrug der mittlere Selengehalt in der Verumgruppe etwa 200 ng/ml, nach 7 Jahren waren es immerhin noch etwa 180 ng/ml. Die Diabetesinzidenz betrug in der Placebogruppe 6,5 % und in der Selengruppe 9,7 % (p = 0,05). Die absolute selenasoziierte Risikoerhöhung betrug demzufolge 3,2 %, das entspricht einem NNH (Number needed to harm)-Wert von 31.

Aus einigen nachträglichen Subgruppenanalysen ging hervor, dass vor allem Männer [Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall) 1,60 (1,00–2,61)] und Patienten mit hohen Selengehalten im Plasma (> 121,6 ng/ml) betroffen waren [RR (95 % CI) 2,40 (1,14–5,39)]. Es handelt sich um die größte randomisierte Studie, in der langfristig Selen als Monotherapie appliziert wurde.

Trotz der von den Autoren angegebenen Grenzen ihrer Untersuchungen bleibt das Ergebnis eindeutig.

Literatur

1. Meyer FP: Antioxidantien – mehr Schaden als Nutzen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 109–110.

2. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al.: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 217–223.

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

FAZIT

Die langfristige Supplementation mit hohen Selendosen (200 µg/Tag) kann die Neuentwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen nicht verhindern. Im Gegenteil, die Diabetesinzidenz wird im Vergleich zu Placebo erhöht.

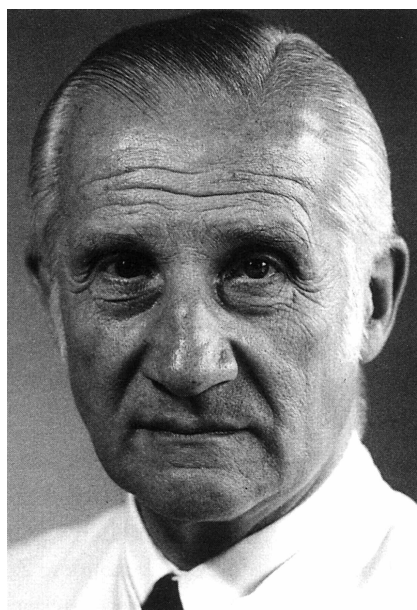
In eigener Sache

Trauer um Professor Dr. med. Dr. h.c. Reinhard Aschenbrenner

Am 25.01.2008 verstarb in Hamburg Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard Aschenbrenner, ehemaliger Ärztlicher Direktor des Krankenhauses Altona zu Hamburg im hohen Alter von 101 Jahren.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) trauert um ihren ehemaligen Vorsitzenden, der von 1969 bis 1977 die Geschicke der Arzneimittelkommission leitete. Aschenbrenner habilitierte sich 1938 für das Fach „Innere Medizin“ und wurde 1944 von der Universität Hamburg zum außerplanmäßigen Professor berufen. 1946 übernahm er die Leitung der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Altona. Nach seiner Pensionierung 1971 war Aschenbrenner als niedergelassener Internist tätig. Schwerpunkte seiner Forschungsarbeit waren Herz-

Kreislauf Erkrankungen, Infektionskrankheiten sowie die Arzneimittelthe-



rapie und -sicherheit. In die Zeit seiner Tätigkeit bei der Arzneimittelkommission von 1958 an, zunächst als stellvertretender Vorsitzender, dann von 1969 bis 1977 als Vorsitzender, fielen maßgebliche Entwicklungen zur Schaffung eines modernen Arzneimittelgesetzes und zu Fragen der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Im Jahr 1958 gab es noch so gut wie keine gesetzliche Regelung für den Handel und den Verkauf von Arzneimitteln. Erst die schweren Arzneimittelzwischenfälle mit Menocil® und Contergan® gaben Anlass für staatliche Regulierungen. Während seiner Amtszeit wurde das Buch „Arzneiverordnungen“ (heute 21. Auflage) zum 12. und 13. Mal überarbeitet, die Ärzteschaft zu verstärkter Mitarbeit am Erfassungssystem über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgerufen und die Einglie-

derung der Arzneimittelkommission in das zentrale Erfassungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entscheidend weiterentwickelt. Im Jahre 1961 trat erstmals ein Arzneimittelgesetz (AMG) in Kraft, an dessen Entstehung die Arzneimittelkommission maßgeblichen Anteil hatte. Bis Mitte 1975 wurde es bereits 17-mal novelliert. Auch der Meldebogen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (1963) stammt aus dieser Zeit und ist ein Produkt der Arzneimittelkommission. Ebenso wie dieses Heft „Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP), welches erstmals 1974 erschien.

Der Kliniker Aschenbrenner verstand sich in seiner Tätigkeit als AkdÄ-Vorsitzender vor allem als Anwalt des niedergelassenen Arztes. Diesem wollte er in der Praxis ein Rüstzeug an die Hand geben, das er zur „Durchdringung des

Arzneimittelschungels“ braucht — ein Anliegen heute so aktuell wie zu Anfang der 1960er Jahre. Neben seinem Engagement in ärztlichen Gremien war Aschenbrenner Mitglied des Beirates „Arzneimittelsicherheit“ beim damaligen Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit in Bonn. Dadurch gelang es ihm, Spitzen der Politik in Arzneimittelsicherheitsprobleme einzubinden und Anliegen der Arzneimittelkommission und damit auch der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit den Weg zu bereiten. Viele Gedanken und moderne Entwicklungen zum Thema Arzneimittelsicherheit und Patientenschutz (heute als Pharmakovigilanz bezeichnet) haben ihre Ursprünge in der damaligen Tätigkeit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unter dem Vorsitz von Reinhard Aschenbrenner.

Zahlreiche Ehrungen, darunter die Verleihung der Paracelsus-Medaille auf dem 80. Deutschen Ärztetag in Saarbrücken am 11. Mai 1977, wurden Aschenbrenner als Anerkennung für sein Lebenswerk zuteil. Der Vorstand der Arzneimittelkommission ernannte ihn im Jahre 2003 in Würdigung seiner Verdienste für die Kommission zum Ehrenmitglied.

Vorstand und Geschäftsführung trauern um einen ihrer profiliertesten Mitstreiter für eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland und einen Arzt, der mit Weitsicht den Problemen der Ärzteschaft klug und kritisch ins Auge schaute.

*Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker,
Berlin
heribert.dueppenbecker@akdae.de*

Erratum: AVP 2008, Band 35, Ausgabe 1: Seite 13

Liebe Leser!

Im Artikel von Prof. Meyer

Vorhofflimmern: Warfarin¹ auch bei hochbetagten Patienten?

wurde eine Tabelle benannt, die versehentlich nicht erschien. Da es sich unseres Erachtens um eine in der Praxis wichtige Frage – orale Antikoagulation bei sehr alten Patienten oder allein Throm-

bozytenaggregationshemmung – handelt, bringen wir diese Tabelle (s.u.).

Bei statistisch klarer Überlegenheit der oralen Antikoagulation (Warfarin bzw. Phenprocoumon) vor der ASS-Gabe wird deutlich, dass der Vorsprung jedoch gering ist. Wer also aus der näheren Kenntnis des Patienten und wegen der Umstände der oralen Antikoagulation (Schwierigkeiten bei der INR-Einstellung, Therapietreue, für alte Menschen oft

schwer zu bewältigender Weg zu den ärztlichen Kontrollen) die Thrombozytenaggregationshemmung vorzieht, setzt seinen Patienten nur einem wenig größeren Risiko aus.

Die Red.

¹ In den USA ist Warfarin gebräuchlich, in Deutschland Phenprocoumon (Marcumar[®] und Generika). Grundsätzliche Unterschiede zwischen beiden Medikamenten bestehen nicht.

Tabelle 1: Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged, BAFTA (mod. nach 2)

973 Patienten (82 ± 4 Jahre, 55 % Männer) mit Vorhofflimmern /-flattern wurden randomisiert: Warfarin (Ziel-INR: 2 bis 3) versus Aspirin (75 mg/Tag). Design: Prospektiv, randomisiert, unverblindet, aber mit verblindeter Endpunktbeurteilung. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Ichämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich mit Behinderung), intrakranielle Hämorrhagie oder andere klinisch bedeutsame arterielle Embolien. Beobachtungsdauer: im Mittel 2,7 Jahre.

| Ereignis | Aspirin (n = 485) % | Warfarin (n = 488) % | ARR % | NNT (2,7 Jahre)* n | (1 Jahr)** n |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|----------|--------------------------|-----------------|
| Primärer Endpunkt | 9,9 | 4,9 | 5,0 | 20 | 54 |
| Schlaganfall | 9,1 | 4,3 | 4,8 | 21 | 57 |

INR: International-normalised-ratio

ARR: Absolute Risikoreduktion

NNT: Number-needed-to-treat;

* für die Versuchsdauer von 2,7 Jahren,

** standardisiert für 1 Jahr, was den Vergleich mit ACTIVE-W (1) erleichtert.