



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 38 · Ausgabe 3 · Mai 2011



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2011



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

Editorial

Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe Seite 50

Das aktuelle Thema

Das Antidepressivum Reboxetin ist unwirksam Seite 51

Die Endokrine Orbitopathie – Erkennung und Behandlung Seite 53

Therapie aktuell

Buprenorphin-Implantate zur Behandlung der Opiatabhängigkeit
– eine fragwürdige Studie zu einer klinisch wichtigen Herausforderung Seite 54

Infliximab und Azathioprin in der Behandlung des M. Crohn Seite 56

Simvastatin – 20, 40 oder 80 mg täglich? Seite 58

Kosten-Nutzenanalyse von Dabigatran zur Verhinderung
von Schlaganfällen bei chronischem Vorhofflimmern Seite 59

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Antidepressiva sind nur bei sehr schwerer Depression Placebo eindeutig überlegen Seite 60

Brauchen wir Celiprolol (Selectol[®], Generika)? Seite 62

Neue Arzneimittel

Arixtra[®] (Fondaparinux) Seite 64

Brilique[™] (Ticagrelor) Seite 65

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hyperkaliämie und Trimethoprim – aus Fehlern lernen Seite 67

Arzneimittelwechselwirkungen mit Phytopharmaka Seite 68

Die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist in der
Frühschwangerschaft offenbar ungefährlich Seite 70

Zitate

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe Seite 70

Die abendliche Einnahme von Levothyroxin ist besser als die morgendliche Seite 71

Was uns sonst noch auffiel

Echinacea zur Behandlung der „Erkältung“ – eine endlose Geschichte Seite 71

Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe

Die Faktor IIa-Hemmstoffe (Fondaparinux/Arixtra®, Rivaroxaban/Xarelto® und demnächst auch Apixaban/noch kein Handelsname) schicken sich an, die bisherigen therapeutischen Säulen der Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Schlaganfällen bei Vorhofflimmern zu stürzen. Hinzu kommt die bevorstehende europäische Zulassung eines weiteren direkten Faktor IIa-Hemmstoffs namens Dabigatran (Pradaxa®) zur Prophylaxe von Insulten bei Vorhofflimmern, nachdem eine Zulassung zur Thrombo-Embolie-Prophylaxe nach großen chirurgischen Eingriffen an Hüfte und Knie bereits besteht. (Die Aufzählung der neuen Wirkstoffe, die in den Markt drängen, ist bewusst nicht vollständig).

Die neuen Wirkstoffe haben gegenüber dem derzeitigen Standard der Therapie mit niedermolekularen Heparinen und Vitamin-K-Antagonisten patientenfreundliche Vorteile: Außer Fondaparinux sind sie oral gut verfügbar, müssen nicht injiziert werden und bedürfen keines umständlichen Gerinnungs-Monitorings, das den Patienten das Leben so erschwert. Die Beleglage gegenüber dem Standard – zumindest was die Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern betrifft – weist auf Überlegenheit hin und ist der Standard-Heparinisierung nach großen operativen Eingriffen nahezu gleichwertig.

Kein Wunder, dass viele Experten in Kommentaren bereits zu Nachrufen auf den gewohnten Standard übergegangen sind. Wie zum Beispiel O. Lomas in einem angesehenen englischen Journal: „Die Tage der unhandlichen und unberechenbaren Warfarin-Therapie gehen zu Ende“ (1).

Übertragen auf die deutsche Szene gibt es keinen Zweifel daran, dass die therapeutische Alternative „Tablette versus

Spritze“ in der Thrombose-Prophylaxe nach Unfällen, Operationen und bei krankheitsbedingter Immobilisierung begrüßt werden wird. Diese Option verbessert den Patienten-Komfort und erleichtert das Krankheits-Management außerhalb von klinischen Einrichtungen, weil das Selbstinjizieren nicht erklärt, angeleitet und organisiert werden muss. Schlucken kann jeder. Im Krankenhaus ist der Aufwand „Spritze versus Tablette“ nicht entscheidend unterschiedlich, da beides von fachkundigem Personal gewährleistet werden muss.

Das lebenslange Management der Verabreichung von Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar® u. a.) bei Vorhofflimmern, einer Krankheit die vorwiegend ältere und betagte Patienten betrifft, war und ist mühsam und aufwändig. Vor allem für die Betroffenen selbst.

Die Kosten der generisch verfügbaren Wirkstoffe aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten sind minimal. Die Honorare für die Laborkontrollen der Gerinnungsparameter in der hausärztlichen und internistischen Praxis sind so extrem abgesenkt worden, dass irgendein materieller Anreiz für diese Leistung nicht mehr gegeben ist, eher das Gegenteil. Und der umfangreiche Beratungsaufwand in der INR-Kontrolle samt Verordnungs-Dokumentation geht in einer kargen Beratungs-Pauschale unter, was keinen Leistungsanreiz darstellt.

Aus Patientensicht ist vor allem in Gegenden mit schlechter Nahverkehrs-Struktur der Arztbesuch-Aufwand eine heftige Herausforderung von der Belästigung durch Blutabnahmen, Nachblutungen etc. ganz zu schweigen.

Beim Vorhofflimmern sind deswegen alle Ampeln auf grün gestellt, wenn ein

oralen Gerinnungshemmer auf den Markt kommt, der ohne Laborkontrollen zu handhaben ist und der noch dazu mit besseren Erfolg-Ergebnissen aufwarten kann. Aber selbst bei Gleichwertigkeit des Erfolgs zu den Vitamin-K-Antagonisten sind die Vorteile so gravierend für Patienten und ihre Ärzte, dass eine Therapie-Umstellung als Arbeitserleichterung und Fortschritt wahrgenommen wird.

Natürlich wird die neue Therapie bezogen auf die generische Cumarin-Behandlung deutlich teurer sein. Der G-BA wird sich große Mühe geben müssen, seine Regulierungs-Instrumente zu schärfen und die AMNOG-Vorschriften (AMNOG = Arzneimittelmarkt-Neuordnungs-Gesetz) konsequent umzusetzen. Der am Verhandlungstisch gefundene Therapie-Preis wird maßgeblich das Umstellungs-Tempo vom derzeit umständlichen Standard auf die neue Marschrichtung bestimmen.

Aber man wird – vorausgesetzt, die bisher publizierten positiven Studienergebnisse und eine geringe Nebenwirkungs-Quote halten Stand und werden bestätigt – den GKV-Versicherten eine solche therapeutische Erleichterung im Krankheitsmanagement nur aus Preisgründen nicht dauerhaft vorenthalten können. Ein weiterer Pluspunkt der neuen Wirkstoffe gegenüber der Marcumarisierung ist die Vermeidung des zeitaufwändigen „Bridging“ bei interkurrenten chirurgischen Eingriffen. Zumindest nicht bei der Gruppe der Chroniker mit Vorhofflimmern.

Etwas anders wird sich die Wirtschaftlichkeits-Frage bei den interkurrenten Fällen stellen, wo zur Thrombo-Embolie-Prophylaxe niedermolekulare Heparine nur für einen kurzen überschaubaren Zeitraum nötig werden. Es dürfte in

den Gremien Übereinstimmung zu erzielen sein, dass bei gleichem Erfolg der preiswerteren Therapie-Variante Vorzug zu geben ist, auch wenn der Wirkstoff gespritzt werden muss, obwohl es teurere Tabletten gibt. Das ist in einem solidarisch finanzierten System zumutbar.

Für diese neue Prophylaxe von Thromboembolien und Schlaganfällen kommt das AMNOG gerade zur rechten Zeit. Denn in der Vergangenheit war es immer so, dass neue Therapie-Ansätze – und darum handelt es sich bei dem oralen Faktor Xa-Inhibitoren und dem direkten Thrombininhibitor – hochpreisig vermarktet wurden.

Es ist zu erwarten, dass die Experten im Spitzenverband der Krankenkassen und im G-BA längst wissen, dass ein Paradigmenwandel ansteht, weil er vor allem den Patienten Erleichterung bringt und deswegen die Nachfrage nach solchen Therapien fördert.

Der bisherige Standard mit täglichen Injektionen oder dem aufwändigen Therapiemanagement mit den Vitamin-K-Antagonisten hatte jedoch einen Vorteil: die bessere Therapieadhärenz als Folge eines bestimmten, vorgegebenen rituellen Procederes. Unter Studienbedingungen leidet normalerweise die Einnahmetreue nicht. Aber, ob die Therapievereinfachung unter Praxisbedingungen nicht zu einer Therapieverschlechterung führen wird, ist derzeit eine offene Frage und Sorge. Alle 12 Stunden regelmäßig zur Schlaganfallprophylaxe eine Pille lebenslang schlucken zu müssen ohne Kontrollen und besondere Aktivitäten, ist fehlerlos nicht erreichbar. Selbst wenn es dem-

nächst auch Formulierungen geben wird, die nur einmal täglich einzunehmen sind, ist dieses Problem nicht gelöst. Schon wenige Stunden nach der vergessenen Einnahme steigt das Thromboserisiko stark an.

Während kurzfristige Heparininjektions-Serien bislang wenig Anlass zu Therapiefehlern gaben, war die Gewährleistung einer stabilen INR-Einstellung der Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten über lange Zeiträume immer ein Problem. Wenn aber die Therapievereinfachung mit den neuen Wirkstoffen demnächst zu einer problematischen Vernachlässigung der Adhärenz führt, was man wegen des Bequemlichkeitsfaktors und dem Alter der meist multimorbiden Patienten befürchten muss, dann muss mit einem Mehr an Komplikationen gerechnet werden, als nach Studienlage zu erwarten wäre, wodurch ein eindeutiger Applikationsfortschritt zu einem therapeutischen Nachteil für die Patienten wird. Daher sollte eine gute Überwachung der Medikamente nach ihrer Zulassung (Register) gefordert werden.

Literatur

1. Lomas O, Argyle RA, Prendergast BD: Will direct thrombin inhibition change the boundaries of oral anti-coagulation? QJM 2010; 103: 429-434.

Interessenkonflikte

Der Autor hat für Vorträge und Teilnahme an Workshops zur „rationalen und rationellen Pharmakotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung“ inklusive der Reisekosten in den letzten 5 Jahren Honorar von folgenden Institutionen und

Firmen erhalten: Diverse Kassenärztliche Vereinigungen und Landesärztekammern, verschiedene Krankenkassen und folgende Firmen: Amgen, Astra, Boehringer, Lilly, Novo-Nordisk, Pfizer, Pharm-Allergan, Sanofi.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt
juergen.bausch@kvhessen.de*

Auf Seite 59 in diesem Heft wird auf die Frage der Kosten-Nutzen-Bewertung von Dabigatran nochmals kritisch eingegangen. Die RED.

FAZIT

Die Faktor-Xa-Inhibitoren Fondaparinux/Arixtra®, Rivaroxaban/Xarelto® und der direkte Faktor IIa-Hemmstoff Dabigatran (Pradaxa®) werden die Prophylaxe von Insulten bei Vorhofflimmern und die Thrombo-Embolie-Prophylaxe nach großen chirurgischen Eingriffen nachhaltig verändern. Sie sind oral verfügbar und bedürfen keines umständlichen Gerinnungs-Monitorings. Da nach einer vergessenen Einnahme das Thromboserisiko stark steigt, fragt sich, ob die Therapieerleichterung dann nicht doch zu einer Verschlechterung der Versorgung führt.

Die Kosten der generisch verfügbaren Wirkstoffe aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar® u. a.) sind minimal. Die neue Prophylaxe wird deutlich teurer sein. Dennoch wird man den Patienten eine solche Erleichterung nur aus Preisgründen nicht dauerhaft vorenthalten können – man denke an Ältere mit beschwerlichem Weg zum Arzt.

Das aktuelle Thema

Das Antidepressivum Reboxetin ist unwirksam.

Ein warnendes Beispiel industrieller Datenmanipulation.

Reboxetin (Elontril®, Edronax®, Solvex®) ist eines der neueren Antidepressiva und

wird seit den späten 90er Jahren in europäischen Ländern vermarktet. Die

amerikanische Zulassungsbehörde hatte es zuerst zugelassen, die Zulassung aber

später wieder zurückgenommen. Von den SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) und anderen neueren Antidepressiva unterscheidet sich Reboxetin darin, dass es mehr oder minder selektiv nur die Rückaufnahme des Neurotransmitters Noradrenalin, nicht aber von Serotonin präsynaptisch hemmt. Die Substanz wurde in Deutschland in den vergangenen Jahren im Vergleich zu Amitriptylin oder SSRIs nur in kleinem Umfang innerhalb der GKV verordnet (1). Das IQWiG hatte im Rahmen seines Auftrags, die Wirksamkeit und den Nutzen ausgewählter neuerer Antidepressiva zu bewerten, Reboxetin zunächst als nicht bewertbar eingestuft, da der Hersteller, d. h. die Fa. Pfizer, sich geweigert hatte, die vom IQWiG angeforderten Unterlagen über bislang nicht publizierte klinische Studien dem Institut zur Verfügung zu stellen. Nachdem die Unterlagen schließlich von Pfizer doch geliefert und vom IQWiG ausgewertet worden waren, resultierte daraus eine Negativ-Bewertung: es ergab sich aufgrund der gesamten Studiendaten keine von Placebo signifikant unterschiedliche Wirksamkeit (2). Dieses Ergebnis war für die Fachwelt überraschend. In der 2009 erschienenen 22. Auflage des Standardwerks der AKdÄ „Arzneiverordnungen“ (3) war die Substanz noch unter die für die hausärztliche Primärtherapie ausdrücklich empfohlenen Substanzen eingereiht worden; die Entscheidung des IQWiG lag zum Redaktionsschluss des Buches noch nicht vor. Es ist deshalb begrüßenswert, dass die Experten des IQWiG in einem vor kurzem in einer hochkarätigen internationalen Zeitschrift publizierten Artikel ausführlich darlegten, aufgrund welcher Daten sie zu ihrem Urteil gekommen sind (4). Sie stützten sich auf 13 Placebo- oder SSRI-kontrollierte randomisierte doppelblinde Studien bei Patienten mit einer majoren Depression. Die vorgesehene Behandlungsdauer betrug jeweils mindestens sechs Wochen. Für diese ausschließlich von pharmazeutischen Herstellern gesponserten und zwischen 1992 und 2003 abgeschlossenen Studien waren 4.098 Patienten rekrutiert worden. Die Daten von 74 % (!) dieser Patienten (86 % aus den Studien mit Placebo-, 67 % aus den Studien mit

SSRI-Kontrolle) waren nicht publiziert worden. Die sorgsam und detaillierten meta-analytischen Berechnungen der vorliegenden Studiendaten zeigen, dass sich nur eine sehr geringe, statistisch nicht signifikante Überlegenheit der Remissions- und Ansprech-Rate von Reboxetin über Placebo (O.R. 1,17 bzw. 1,24) ergibt, dagegen eine signifikante Unterlegenheit (O.R. 0,80) gegenüber SSRIs (Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram), obwohl nach Meinung der IQWiG-Experten die Patienten aus dem jeweiligen SSRI-Studienarm meist unterdosiert waren. Bezüglich der Verträglichkeit und Sicherheit schneidet Reboxetin nur gegenüber Fluoxetin signifikant schlechter ab.

Dieses Ergebnis entspricht im Prinzip den Ergebnissen der Meta-Analyse von Cipriani et.al. aus dem Jahre 2009 (5), in der die Autoren zwölf neuere Antidepressiva miteinander verglichen: Reboxetin wurde hier als die am wenigsten wirksame Substanz eingestuft. Andere Übersichten aus den Jahren 2008/2009, an der teilweise Mitarbeiter des Herstellers (die also auch Zugang zu unpublizierten Daten gehabt haben müssen) als Autoren beteiligt waren, hatten ein günstigeres Profil der Substanz gezeichnet.

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
2. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG): Abschlussbericht A05-20C: Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression: https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf. Version 1.0 vom 09. November 2009. Zuletzt geprüft: 15. März 2011.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl.; Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009.
4. Eydung D, Lelgemann M, Grouven U et al.: Reboxetine for acute treatment of

major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737.

5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-758.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-260.
7. Antes G: Transparenz in klinischer Forschung – ein Muss. *Berliner Ärzte* 2011; 47 (10): 3.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin
bmo@zedat.fu-berlin.de

FAZIT

Das neuere Antidepressivum Reboxetin hat entsprechend einer detaillierten Meta-Analyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien durch Mitarbeiter des IQWiG keine von Placebo statistisch unterscheidbare Wirksamkeit. Die Daten von dreiviertel der in die Studien einbezogenen Patienten sind nicht publiziert worden. Stützte sich die Bewertung nur auf die publizierten Studiendaten, so würde dies zu einer Überschätzung der Wirksamkeit um 115 % führen. Dieses Ergebnis unterstreicht wieder einmal die von der AKdÄ und anderen erhobene Forderung eines Studienregisters, in dem sämtliche durchgeführten Studien eines neuen Arzneimittels nicht nur gelistet, sondern auch deren Ergebnisse einsehbar sind. Jede Unterdrückung von Studiendaten ist mit Blick auf die Patienten, die sich für eine klinische, unter Umständen placebo-kontrollierte Studie zur Verfügung gestellt haben, zutiefst unethisch.

Die Endokrine Orbitopathie – Erkennung und Behandlung

Als endokrine Orbitopathie bezeichnet man die okuläre bzw. orbitale Manifestation des Morbus Basedow und der Hashimoto Thyreoiditis. Karl Adolf von Basedow beschrieb 1840 die „Merseburger Trias“ mit Struma, Tachykardie und Exophthalmus. In seltenen Fällen (0,5–5 %) tritt die endokrine Orbitopathie ohne begleitende Schilddrüsenerkrankung auf. Zugrunde liegt ihr ein autoimmunologisch vermittelter Entzündungsprozess des orbitalen Gewebes einschließlich der extraokulären Muskeln. In deren Folge resultiert eine Fibrosierung mit Volumenzunahme und Elastizitätsverlust (1;2). Durch die Schwellung der Muskeln, die das 2 – 3-fache der Ausgangsgröße betragen kann, kommt es zum Exophthalmus, zur Motilitäts Einschränkung bzw. zum Strabismus mit wechselnden Doppelbildwahrnehmungen. In ausgeprägten Fällen kann eine kompressive Optikusneuropathie mit drohendem Visusverlust auftreten.

Einflussfaktoren

Die endokrine Orbitopathie ist eine multifaktorielle Erkrankung mit genetischen, endogenen und exogenen Risikofaktoren. Der Nikotinabusus wird in verschiedenen Quellen einhellig als krankheitsbegünstigend und therapieerschwerend bezeichnet (2). Sicher besteht eine genetische Disposition.

Epidemiologie

Die Häufigkeit der endokrinen Orbitopathie wird mit 20 : 100.000 angegeben (2). Dabei sind weibliche Personen dreibis viermal häufiger betroffen, wenn auch schwere Erkrankungsverläufe bei männlichen Betroffenen beobachtet werden (2). Schwere bis visusbedrohende Verläufe kommen bei 3 – 5 % der Patienten vor. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Diagnostisch beweisend ist ein erhöhter TRAK-Wert (TSH-Rezeptor-Antikörper), dessen Normwert unter 1 IE liegt. Ein regelhafter TRAK-Wert schließt jedoch eine endokrine Orbitopathie nicht aus.

Klinische Manifestation der endokrinen Orbitopathie

Formen der okulären Manifestation reichen von Lidveränderungen (Schwellung, Rötung und Retraktion) über eine restriktive Myopathie bis hin zur kompressiven Optikusneuropathie. Letztere kann zu Visusminderung und Gesichtsfeldausfällen führen. In bis zu 60 % entwickelt sich ein Exophthalmus. Die Patienten klagen über Fremdkörpergefühl, retrobulbäres Druckgefühl und Schmerzen. Ursächlich ist eine Störung des Tränenfilms resultierend aus veränderter Tränenfilmmzusammensetzung (Erhöhung der Osmolarität) und erhöhter Verdunstung infolge der erweiterten Lidspalte. Je nach Ausmaß der Protrusion bulbi können infolge des unvollständigen Lidschlusses Benetzungstörungen der Konjunktiva und Kornea auftreten und sich bis hin zur Hornhautulzeration ausdehnen. Doppelbilder – dadurch bedingtes Verbot der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr – und verändertes persönliches Erscheinungsbild sind für die Betroffenen nicht nur psychisch einschneidend sondern nicht selten mit einer Berufsunfähigkeit vergesellschaftet. Eine retrospektive Fallserie beschäftigt sich mit der Wiederherstellung der Fahrtauglichkeit (3). Die psychosomatische Betreuung hat bei der Behandlung der endokrinen Orbitopathie einen hohen Stellenwert (2).

Ophthalmologische Untersuchungen

Zu den obligaten ophthalmologischen Untersuchungen bei Patienten mit endokriner Orbitopathie gehören die Visusprüfung, die Prüfung der Pupillenreaktion, die Augeninnendruckmessung, die Gesichtsfelduntersuchung, die Prüfung des Farbsehen, der Binokularstatus, die Messung des Exophthalmus und eine Ableitung der visuell evozierte Potentiale (VEP).

Zusätzlich zur spaltlampenmikroskopischen Untersuchung der Vorderabschnitte und des Augenhintergrundes sind Fotodokumentationen zur Verlaufs-

kontrolle sehr zu empfehlen. Ein einheitlicher Bewertungsscore, der Clinical activity Score (CAS-Score) ist Basis für eine stadiengerechte Therapie.

Bildgebende Verfahren

Heute stehen mehrere sehr aussagekräftige bildgebende Verfahren zur Verfügung. In der Praxis wird die Sonografie durchgeführt. Es kann aber auch ein CT, selten auch ein MRT erforderlich sein.

Interdisziplinäre Therapie

Internistische Therapie

Das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage und das Vermeiden von Risikofaktoren begünstigen den Übergang in ein inaktives Stadium der endokrinen Orbitopathie. Die Erkrankung ist in der Regel innerhalb von ca. 2 Jahren selbstlimitierend. Rezidive treten gewöhnlich nicht auf. Allerdings können Schilddrüsenoperationen und orbitale Dekompression ein Rezidiv herbeiführen (2). Nach Ponto sind die drei Säulen der Therapie die Linderung lokaler Beschwerden, die Hemmung der Autoimmunphänomene und das Vermeiden von Komplikationen (2). Im aktiven entzündlichen Intervall sind eine konsequente Benetzungstherapie, Lichtschutzgläser bei Blendung sowie nächtlicher Uhrglasverband bei unvollständigem Lidschluss angezeigt. Die systemische Gabe von Glukokortikoiden ist die Basis der immunsuppressiven Therapie. Ein insgesamt 12-wöchiges Behandlungsschema mit der wöchentlichen Stoßtherapie von 500 mg Hydrocortison über 6 Wochen und die daran anschließende Gabe von 250 mg/Woche über weitere 6 Wochen ohne Ausschleichphase hat sich gegenüber der täglichen Gabe durchgesetzt (2). Weiterhin ist zu beachten, dass eine kumulative Gesamtdosis >10 g Methylprednisolon lebertoxisch wirkt. Die labordiagnostische Überwachung der Leberwerte vor, während und nach der Therapie ist deshalb erforderlich. Als alternative oder in besonders schweren Fällen als additive Immunsuppressiva kommen Methotrexat oder Cyclosporin in Betracht. Aktu-

elle Studien weisen auf einen positiven Effekt des Spurenelements Selen hin. Die additive Therapie mit Vitamin D, Kalzium und bei osteoporosegefährdeten Patienten die Gabe von Bisphosphonaten sollte interdisziplinär überwacht werden.

Strahlentherapie und chirurgische Therapie

Einen nichtmedikamentösen Effekt auf die Lymphozyten der entzündlich veränderten Orbita hat die Retrobulbärbestrahlung. Insbesondere bei ausgeprägten Motilitätseinschränkungen wirkt die niedrigdosierte fraktionierte Bestrahlung. Nach neuesten Untersuchungen ist die protrahierte Bestrahlung mit 1 Gray wöchentlich wirkungsvoll (2). Die proliferative hypertensive oder diabetische Retinopathie sind absolute Kontraindikationen der Retrobulbärbestrahlung.

Zur Sanierung der Schilddrüse wird deren vollständige chirurgische Entfernung der Radiojodtherapie nach aktueller Studienlage vorgezogen. Falls unumgänglich sollte die Radiojodtherapie unter Glukokortikoidabschirmung durchgeführt werden, um eine Aktivierung der Orbitopathie zu vermeiden.

Nach Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellaage kann als erster Therapies-

schritt die knöcherne Dekompression zur Reduktion des Exophthalmus zu erfolgen, daran schließt sich die Schielwinkel- und Lidkorrektur an. Die operative Intervention am Orbitaknochen mit dem Ziel den Exophthalmus zu reduzieren, setzt eine stabile Schilddrüseneinstellung voraus. Bei drohendem Visusverlust durch Optikuskompression kann jedoch eine notfallmäßige operative Entlastung auch im aktiven Stadium indiziert sein.

Ziel der Schieloperation ist die Erweiterung des Feldes des binokularen Einfachsehens, die Verbesserung der Beweglichkeit des Bulbus und die Verringerung der Kopfwangshaltung. Die abschließende Lidkorrektur sollte im Intervall nach Dekompression und Augenmuskeloperation geplant werden, da sie nach den ersten beiden Operationsverfahren aufgrund der Änderung der Lidstellung überflüssig werden kann.

Literatur

1. Eckstein A, Esser J: [Endocrine orbit disorders. Pathogenesis, clinical presentation and examination, stage-dependent therapy]. *Ophthalmologie* 2003; 100: 857-880.
2. Ponto KA, Kahaly GJ, Pitz S: [Update on endocrine orbitopathy]. *Klin*

Monbl Augenheilkd 2009; 226: R13-R28.

3. Sterker I, Tegetmeyer H, Papsdorf K, Fuhrer D: [Driving competency after combined treatment with methylprednisolone and orbital radiotherapy for endocrine orbitopathy.]. *Ophthalmologie* 2010; 107: 941-946.

Weiterführende Literatur kann beim Autor nachgefragt werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin und vom Koautor verneint.

Prof. Dr. med. Hans-Gert Struck, Halle (Saale)

Dr. med. Liane Marquardt, Halle (Saale)

liane.marquardt@medizin.uni-halle.de

FAZIT

Die endokrine Orbitopathie ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Patienten profitieren von der Zusammenarbeit von Hausärzten mit Augenärzten, HNO-Ärzten, Internisten, Radiologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen.

Therapie aktuell

Buprenorphin-Implantate zur Behandlung der Opiatabhängigkeit – eine fragwürdige Studie zu einer klinisch wichtigen Herausforderung.

Bislang wurden in der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger vor allem oral verfügbare Formulierungen von Methadon (Methaddict® u. a.) und Buprenorphin (Subutex®, Temgesic® u. a.) eingesetzt. Diese Formulierungen bergen jedoch das Risiko von missbräuchlicher Anwendung, mangelnder Therapietreue, Überdosierung und Verkauf der Medikamente durch den Opiatabhängigen. In einer amerikani-

chen Studie (1) wurden nun Nutzen und Risiko einer implantierbaren Form von Buprenorphin zur Opiatsubstitution untersucht. Das Implantat setzte Buprenorphin über einen Zeitraum von sechs Monaten gleichmäßig frei.

Es handelt sich um eine Phase-3-Studie, welche durch die Herstellerfirma finanziert wurde. Sie wurde an 18 Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt.

Zunächst wurde über einige Tage 12 – 16 mg/Tag Buprenorphin/Naloxon oral verabreicht. Falls es in dieser Einführungsphase zu relevanten Entzugssymptomen oder Suchtdruck kam, wurde der Teilnehmer ausgeschlossen. Nach Abschluss dieser Studienphase wurden die Teilnehmer doppelblind randomisiert: 108 erhielten je vier Buprenorphin-Implantate (à 80 mg), welche subkutan eingesetzt wurden, 55 erhielten entsprechend

vier Placebo-Implantate. Die Beobachtungsdauer betrug 24 Wochen. Bei Auftreten von Entzugssymptomen oder Suchtdruck konnten die Teilnehmer punktuell zusätzlich Buprenorphin oral einnehmen (max. 13 mg/Tag). Falls regelmäßig die zusätzliche orale Medikation abgefordert wurde, wurde ein zusätzliches Implantat platziert. Alle Teilnehmer erhielten parallel zur medikamentösen Behandlung psychosoziale Beratung. Urinproben wurden dreimal pro Woche während der gesamten Studiendauer auf unerlaubte Opiate hin untersucht. Fehlende Urinproben wurden als positiv für unerlaubte Opiate gewertet.

Primäres Zielkriterium war der prozentuale Anteil der Urinproben, der in den ersten 16 Wochen der Studie negativ für unerlaubte Opiate waren. Sekundär wurde der prozentuale Anteil der negativen Urinproben der Wochen 17 – 24 untersucht. Ferner wurden z. B. die reguläre Beendigung der Studie, Entzugssymptome und Suchtdruck (Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen) sowie der klinische Eindruck der Schwere der Suchterkrankung und die Verbesserung der Erkrankung (Fremdbeurteilungsskala) untersucht.

Ergebnisse

Die Urinproben in den ersten 16 Wochen waren in der Buprenorphin-Gruppe (Verum-Gruppe) zu 40,4 % frei von unerlaubten Opiaten, in der Placebo-Gruppe zu 20,8 % ($p = 0,04$). Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg waren 36,6 % der Urinproben in der Verum-Gruppe bzw. 22,4 % in der Placebo-Gruppe negativ ($p = 0,01$). Zu beachten ist, dass es sich hierbei nur um den Anteil der negativen Urinproben an allen Urinproben handelt und nicht etwa um den prozentualen Anteil der über alle Wochen beikonsumfreien Studienteilnehmer. Die Information, wieviele Studienteilnehmer tatsächlich über alle Wochen beikonsumfrei blieben, geht nicht aus der Arbeit hervor.

Die Studie wurde signifikant häufiger von Teilnehmern in der Verum-Gruppe regulär beendet (65,7 % vs. 30,9 %, $p < 0,001$). In der Verum-Gruppe wurden signifikant niedrigere Werte für Entzugssymptome

und Suchtdruck sowie für einige andere Parameter erhoben. Die Häufigkeit Unerwünschte Ereignisse (UAW) war nicht signifikant unterschiedlich.

Die Autoren folgern, dass die Buprenorphin-Implantate wirksam in der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger über 16 bzw. 24 Wochen sind. Sie gehen davon aus, dass evtl. eine Anpassung der Dosis (Anzahl der Implantate) in Abhängigkeit von Schwere und Dauer der Erkrankung und der Art des verwendeten Suchtstoffs zu einer weiteren Optimierung der Ergebnisse führen könnte.

Unser Kommentar

Es handelt sich um einen prinzipiell interessanten Ansatz zur Substitutionsbehandlung von Opiatabhängigen. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen eine deutliche Überlegenheit der Buprenorphin-Implantate gegenüber Placebo. Allerdings muss grundsätzlich die Sinnhaftigkeit dieser Studie diskutiert werden: Es verwundert wohl niemanden, dass Buprenorphin in der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger günstigere Ergebnisse aufweist als Placebo. Dabei sind die Ergebnisse selbst für Buprenorphin eher ernüchternd: lediglich 36,6 % der Urinproben aus 24 Wochen waren in der Verum-Gruppe negativ. Demgegenüber stehen immerhin doch 22,4 % in der Placebo-Gruppe.

Ferner muss als methodischer Kritikpunkt das sog. „enriched design“ erwähnt werden, welches das Buprenorphin bevorzugt: so werden bereits vor Randomisierung Personen herausgefiltert, die Buprenorphin nicht vertragen oder hierunter keinen positiven Effekt erleben. Nach Randomisierung erhalten die Teilnehmer in der B-Gruppe das Buprenorphin weiter, während die Teilnehmer der Placebo-Gruppe kein Opiat erhalten und vermutlich in den ersten Wochen Entzugssymptome (möglicher Grund für Studienabbruch oder Beikonsum!) erleben.

Im Ergebnisteil wird der Leser mit numerischen Aufzählungen eigentlich voraussehbarer Fakten überhäuft. Offenbar soll durch Aufzählung zahlreicher signifikanter Ergebnisse über das

magere Studienergebnis, nämlich dass lediglich die bekannte Tatsache der Wirksamkeit von Buprenorphin versus Placebo bestätigt wurde, hinweggetäuscht werden.

Die Urinproben scheinen auf andere Suchtstoffe außer unerlaubte Opiate nicht getestet worden zu sein; dies entspricht nicht dem Alltag in der Behandlung Suchtkrankter, in welchem Opiatabhängige durchaus auch z.B. Benzodiazepine zur „Behandlung“ von Entzugssymptomen einsetzen.

Literatur

1. Ling W, Casadonte P, Bigelow G et al.: Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 1576-1583.

Interessenkonflikte

Von U. K. wird ein Interessenkonflikt verneint.

T. B. hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, Servier und AstraZeneca sowie Kongressreiseunterstützung der Firmen Servier und AstraZeneca erhalten.

Dr. med. Ursula Köberle, Berlin

*Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
psychiatrie@schlosspark-klinik.de*

FAZIT

Eine Depot-Applikation eines Opiats zur Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger ist grundsätzlich ein interessanter Ansatz. Diese Applikationsform unterliegt nicht den Risiken, die bei oraler Gabe bestehen, nämlich missbräuchliche Anwendung, mangelnde Therapietreue, Überdosierung und Verkauf der Medikamente. Die vorliegende Studie zeigt zwar die (unstrittige) Überlegenheit von Buprenorphin gegenüber Placebo. Sie weist aber erhebliche konzeptionelle und methodische Mängel auf. Die suchtmmedizinisch einzig relevante Frage, ob nämlich die Buprenorphin-Implantate der oralen Substitution mit Buprenorphin überlegen sind, bleibt leider unbeantwortet.

Infliximab und Azathioprin in der Behandlung des M. Crohn

M. Crohn ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann. Die Ätiologie dürfte multifaktoriell sein, ist aber insgesamt ungeklärt. Der Verlauf ist durch Phasen einer akuten entzündlichen Aktivität und entzündungsfreie Intervalle (Remissionen) geprägt. Zu den Komplikationen des M. Crohn gehören Fisteln, Strikturen und Abszesse.

Da eine Heilung bislang (noch) nicht möglich ist, sind die Ziele der medikamentösen Therapie die Behandlung der akuten Schübe und die langfristige Erhaltung einer Remission. Dennoch ist die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt, die Mehrzahl der M. Crohn-Patienten müssen sich im Laufe ihres Lebens einer Operation unterziehen.

Zur medikamentösen Behandlung des akuten Schubes (Remissionsinduktion) können in Deutschland insbesondere Glukokortikoide (einschließlich Budesonid), Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat und TNF-alpha-Antikörper laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eingesetzt werden (1).

Für die remissionserhaltende Therapie werden in erster Linie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin verwendet. Bei fehlendem Ansprechen kann eine medikamentöse Therapie mit Methotrexat oder TNF-alpha-Antikörper als Alternative zur Operation begonnen werden.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung des akuten Schubes in den meisten Fällen mit einem Glukokortikoid. Hiermit gelingt es oft, die entzündliche Aktivität der Erkrankung zu unterdrücken. Zur Vermeidung von systemischen Nebenwirkungen wird dann die Steroiddosis reduziert. Wenn es jedoch nicht gelingt, die systemische Steroiddosis innerhalb von vier Monaten nach Therapiebeginn vollständig auszuschleichen, oder wenn es innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Steroide erneut zu einem Rezidiv kommt, spricht man von Steroidabhängigkeit. Ein

steroidrefraktärer Verlauf liegt vor, wenn trotz systemischer Steroidtherapie über mindestens vier Wochen eine aktive Erkrankung besteht.

Die Leitlinien der DGVS sehen vor, dass bei einem steroidrefraktären Verlauf zunächst mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt wird. 6-Mercaptopurin wird in Deutschland nur selten verwendet. Etwa 60 – 70 % der Patienten erreichen mit Azathioprin eine Remission. Liegt eine Unverträglichkeit dieser Medikamente vor, kann alternativ Methotrexat verwendet werden. Wenn die klassische immunsuppressive Therapie nicht anspricht, ist laut Leitlinie bei fehlenden Kontraindikationen und fehlender Operationsindikation eine zusätzliche Therapie mit Antikörpern gegen TNF-alpha indiziert. Diese Form der Therapiesteuerung wird in der Literatur auch als „Step up Therapie“ bezeichnet.

Als TNF-alpha Blocker stehen Infliximab (5 mg pro kg Körpergewicht, i. v. Infusion in Woche 0, 2, 6 und danach 8-wöchentlich) und Adalimumab (80 mg s. c. Woche 0, dann 40 mg s. c. 2-wöchentlich). Unter dieser Therapie sprechen ca. 70 % der Patienten klinisch an und ca. 40 % erreichen eine Remission. Durch wiederholte Gaben von TNF-Alpha-Blocker kann bei ca. 25 % der Patienten eine dauerhafte Remission erreicht werden.

Ein wichtiger Nachteil der klassischen Immunsuppressiva wie Azathioprin ist ihr verzögerter Wirkungseintritt. Es ist daher naheliegend, bei steroidabhängigen Verläufen zu prüfen, ob die Kombination von Azathioprin und Antikörpern gegen TNF-alpha besser als eine sequentielle Therapie geeignet ist, eine Remission zu erreichen und anschließend zu erhalten (2). Unter „Top down Therapie“ versteht man den frühzeitigen kombinierten Einsatz von klassischen Immunsuppressiva und TNF-alpha-Blockern.

In einer Arbeit von Lemann et al. (3) konnte 2006 gezeigt werden, dass die Einleitung einer Remission bei Patienten

mit steroidabhängigem M. Crohn durch die Kombination von Infliximab und Azathioprin in einem höheren Prozentsatz erreicht werden konnte als mit einer alleinigen Therapie mit Azathioprin.

SONIC-Studie

In einer aktuellen Studie von Colombel et al. (4) (Sonic Study Group) wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit von Infliximab, Azathioprin und die Kombination beider Medikamente bei Patienten, die nicht auf eine Mesalazin- oder Steroidtherapie ansprechen, in drei Studienarmen untersucht.

Studienprotokoll: Für die doppelt verblindete randomisierte Studie verteilten die Autoren 508 erwachsene Patienten mit moderaten bis schweren Verlauf eines M. Crohn (Crohn's disease activity index (CDAI): 220 – 450 Punkte) auf drei Gruppen. Die Gruppe 1 (n = 169) erhielt täglich Infliximab in einer Dosis von 5 mg/kg/Körpergewicht plus orale Placebokapseln, die Gruppe 2 (n = 179) Azathioprin 2,5 mg/kg Körpergewicht plus Placeboinfusion und die Gruppe 3 (n = 169) die Kombination von Azathioprin und Infliximab. Die Infliximab-Dosis wurde in Woche 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen appliziert. Der Therapieerfolg und die Nebenwirkungen wurden nach Woche 26 und 50 beurteilt.

Ergebnisse: Der primäre Endpunkt war die klinische – steroidfreie – Remission nach 26 Wochen. Diese wurde bei 56,8 % (96/169 Patienten) der Patienten mit der Kombinationstherapie am häufigsten erreicht. Demgegenüber wurde bei 44,4 % (75/169) der Patienten mit Infliximab-Monotherapie und bei 30 % (51/170) der Patienten mit alleiniger Azathiopringabe eine klinische Remission erreicht. Die Unterschiede waren für die Kombinationstherapie gegenüber den beiden Monotherapien signifikant. Der Unterschied zwischen der Monotherapie mit Azathioprin und Infliximab verfehlte knapp die Signifikanz (p = 0,06). Die Ergebnisse zwischen den

Studienarmen waren nach 50 Wochen ähnlich.

Als zusätzliches Kriterium wurde die Mukosaheilung nach 26 Wochen untersucht. Diese wurde bei 43,9 % der Patienten mit der Kombinationstherapie, bei 30,1 % der Patienten mit Infliximab-Monotherapie und bei 16,5 % der Patienten mit der Azathioprintherapie beobachtet.

Die Nebenwirkungen wurden nach 54 Wochen beurteilt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen waren in allen Therapiearmen vergleichbar zwischen 89 – 90 % Schwere Infektionen traten in der Gruppe mit der Kombinationstherapie (3,9 %) signifikant seltener auf, als in den Therapiearmen mit der Monotherapie (4,9 bzw. 5,6 %).

Diskussion: In den vergangenen Jahren sind mehrere Studien durchgeführt worden, die sich mit dem Stellenwert einer kombinierten immunsuppressiven Behandlung bei M. Crohn befassen. Diese Studien unterscheiden sich jeweils in ihrem Studienprotokoll (u. a. bei der Therapie in den Studiengruppen, beim Zeitpunkt der kombinierten Immunsuppression). Allen Studien ist gemeinsam, dass die kombinierte Immunsuppression mit Infliximab und Azathioprin die effektivste Therapieform darstellt. Diese Beobachtungen gelten zunächst für den Zeitraum von einem Jahr.

Neben höheren therapeutischen Ansprechraten konnte auch nachgewiesen werden, dass durch die kombinierte Immunsuppression auch die Steroidgaben – und damit die mit ihr einhergehenden Nebenwirkungen – reduziert werden können.

Ein methodischer Schwachpunkt der SONIC-Studie sind die Einschlusskriterien. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Mesalazin angesprochen haben. Mesalazin verfügt jedoch nur über eine geringe Wirksamkeit bei der Behandlung des akuten Schubes. Außerdem wurden Patienten ohne CRP Erhöhung bzw. endoskopisch sichtbare Läsionen eingeschlossen. Daher erscheint es denkbar, dass ein Teil der

Studienpatienten nicht adäquat vorbehandelt wurden bzw. keinen schweren akuten Schub des M. Crohn aufwiesen.

Das Konzept einer früh aggressiven Therapie ist gut verständlich, da Patienten mit kontinuierlicher Entzündungsaktivität im Laufe der Erkrankung häufig Komplikationen (u. a. Stenosen, Fisteln) erleiden.

Die Mukosaheilung als Kriterium für den Therapieerfolg gewinnt dabei in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung, da es u. a. mit einer geringeren Rate an großen operativen Eingriffen einhergehen soll. Die kombinierte Immunsuppression scheint auch dieses Therapieziel häufiger zu erreichen. Hier weist sie einen potentiellen Vorteil gegenüber der Steroidtherapie auf, die geeignet ist, eine klinische Remission zu erreichen, jedoch nur selten eine Mukosaheilung induziert. Hieraus ergibt sich die Frage, bei welchen (Risiko-)Patienten primär die kombinierte Immunsuppression („Top down Therapie“) oder die „konventionelle“ Steroidtherapie zur Remissionsinduktion verwendet werden soll. In der SONIC Studie wurden Patienten mit einem Crohn's disease activity index (CDAI) von 220 – 450 Punkten behandelt. Dieser Aktivitätsgrad kann, bis einfachere Kriterien evaluiert worden sind, eine Entscheidungshilfe für die Therapieform sein. Patienten mit geringerem CDAI könnten weiterhin – auch aus Kostengründen – zunächst mit einem Steroid und bei Bedarf mit Azathioprin behandelt werden.

Ob sich die kombinierte Immunsuppression als neuer Standard durchsetzt, dürfte aber auch von den Langzeitdaten abhängen, die Aufschluss über die Frage geben sollten, ob der natürliche Verlauf des M. Crohn durch die kombinierte Therapie langfristig günstig beeinflusst wird.

Bei einer Intensivierung der Therapie stellt sich auch die Frage nach den Nebenwirkungen. Dabei zeigen die Ergebnisse der SONIC-Studie – ebenso wie die vorangegangenen Studien – keine erhöhte Nebenwirkungsrate für die kombinierte Immunsuppression. Schwere Infektionen traten in der Gruppe mit der

Kombinationstherapie sogar signifikant seltener auf, als in den Therapiearmen mit der Monotherapie. Dieses überraschende Ergebnis wird von den Autoren nicht weiter erläutert. Möglicherweise ist der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum eine Erklärung.

Einerseits besteht insbesondere bei unzureichend therapierten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome. Andererseits birgt die Behandlung mit Immunsuppressiva ebenfalls ein erhöhtes Malignitätsrisiko (Lymphome). Von besonderem Interesse ist daher auch das erhöhte Risiko für Malignome durch eine kombinierte Immunsuppression bei diesen oft jungen Patienten. Diesbezüglich kann die Studie ebenfalls aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraumes noch keine abschließende Auskunft geben.

Literatur

1. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F et al.: [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1094-1146.
2. D'Haens G, Baert F, van AG et al.: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667.
3. Lemann M, Mary JY, Duclos B et al.: Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-1061.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al.: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

*Priv. Doz. Dr. med. M. Caselitz,
Deggendorf*

Prof. Dr. med. S. Wagner
martin.caselitz@klinikum-deggendorf.de

FAZIT

Die aktuelle Studienlage liefert zunehmend Argumente für eine frühe immunsuppressive Kombinationstherapie mit dem Einsatz von TNF-Alpha-Blockern im Sinne einer „Top down Therapie“ zur Remissionsinduktion bei Patienten mit stark aktivem M. Crohn.

Offene Fragen sind u. a.:

- Kriterien für Risikopatienten, die von einer frühen und kostspieligen Kombinationstherapie mit TNF-alpha-Blockern profitieren
- die langfristigen Nebenwirkungen, insbesondere das Malignitätsrisiko.

- die langfristige Reduktion von operativen Eingriffen,
 - die Bedeutung der Mukosaheilung als klinisches Therapieziel
- Die neue Datenlage zur kombinierten Immunsuppression wird in der Neuauflage der Leitlinien Berücksichtigung finden.

Simvastatin – 20, 40 oder 80 mg täglich?

In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie „Chronische KHK“ werden als „praktische Pharmakotherapie“ (S. 113) 40 mg Simvastatin täglich empfohlen (1). Dieser Vorschlag wird getragen durch die 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)-Studie von 1994 (mittlere Beobachtungsdauer 5,4 Jahre) und die HPS (Heart Protection Study)-Studie von 2002 (mittlere Beobachtungsdauer 5,4 Jahre).

Aktuell wurde SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine) publiziert (2). In diese doppelblinde randomisierte Studie wurden 12.064 Patienten (Männer und Frauen zwischen 18 und 80 Jahren) mit einem Herzinfarkt in der Anamnese eingeschlossen. Die Teilnehmer erhielten im Mittel über 6,7 Jahre entweder 20 mg Simvastatin oder 80 mg Simvastatin täglich. Den zusammengesetzten primären Endpunkt (= große vaskuläre Ereignisse: koronarer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronare Revaskularisation) erlitten unter 20 mg Simvastatin 25,7 % und unter 80 mg Simvastatin 24,5 % der Patienten. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 1,2 % und einem NNT (number needed to treat)-Wert = 83. Diese numerische Differenz ist nicht nur klinisch irrelevant, sondern auch statistisch nicht signifikant ($p = 0,10$). Dass der Sponsor und die Autoren die Darstellung der relativen Risikoreduktion (RRR) von

6 % bevorzugen, sei nur am Rand erwähnt.

Rhabdomyolysen traten unter 80 mg Simvastatin bei 7 Patienten (= 0,1 %) auf. Die 20-mg-Patienten blieben davon verschont!

Auch in der A to Z - Studie traten unter 40 / 80 mg Simvastatin schon nach zwei Jahren bei 3 Patienten (= 0,13 %) Rhabdomyolysen auf, in der 20 mg-Gruppe dagegen bei keinem Patienten (3). Mit Anschreiben an die zuständigen Ethik-Kommissionen wies der Sponsor der IMPROVE IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)-Studie am 12.11.2010 auf das „geringfügig erhöhte Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse“ bei der Anwendung von 80 mg Simvastatin im Vergleich zu niedrigeren Dosen hin.

Literatur

1. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U et al.: Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Langfassung: <http://www.versorgungsleitlinien.de>. Version 1.8 (April 2008), Berlin: ÄZQ, 2008.
2. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K et al.: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of

myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658-1669.

3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al.: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

FAZIT

Dosierungen von 80 mg Simvastatin täglich sind im Rahmen der „Sekundärprävention“ nicht wirksamer als 20 mg pro Tag, beinhalten aber ein höheres Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse.

Die gegenwärtig vorgegebene Standarddosis von 40 mg kann also hinterfragt werden, da sie natürlich auch nicht wirksamer sein kann als 20 mg Simvastatin täglich.

Kosten-Nutzenanalyse von Dabigatran zur Verhinderung von Schlaganfällen bei chronischem Vorhofflimmern¹

Die Behandlung mit oralen Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon, Marcumar®, Warfarin) ist seit Jahrzehnten Standard zur Prävention von Thromboembolien. Aufgrund des Wirkmechanismus erfordert die „Marcumarisierung“ eine engmaschige Therapiekontrolle der Blutgerinnung und birgt viele Risiken und zahlreiche pharmakologische Interaktionen. Seit 2008 sind in Deutschland Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) als direkte Hemmstoffe von Thrombin bzw. Faktor Xa zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach operativem Gelenkersatz verfügbar. Beide Arzneistoffe streben an, die Vitamin-K-Antagonisten abzulösen.

In einer aktuellen von der Industrie getragenen Arbeit (1) wird nun eine Kosten-Nutzen-Analyse zum Vergleich von Dabigatran versus Warfarin zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern vorgestellt. Diese Analyse basiert auf den Ergebnissen der „RE-LY“-Studie (2), einer offenen klinischen Studie bei insgesamt 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten Schlaganfall-Risiko (CHADS-2-Score ≥ 1). Die Patienten erhielten Warfarin oder zweimal täglich 110 mg bzw. 150 mg Dabigatran. Der primäre Studienendpunkt „Schlaganfall“ oder „systemische Embolie“ wurde durch hochdosiertes Dabigatran signifikant seltener erreicht (1,11 % pro Jahr) als in der Warfarin-Gruppe (1,69 % pro Jahr, $p < 0,001$). In der niedrigen Dosis war Dabigatran dem Warfarin weder über- noch unterlegen. Die Inzidenz schwerer Blutungen und die Gesamtsterblichkeit unterschieden sich nicht zwischen hochdosiertem Dabigatran und Warfarin. Hingegen wurde Dabigatran häufiger als Warfarin abgesetzt (16 % versus 10 %), wofür dyspeptische Beschwerden als Ursache identifiziert wurden.

Basierend auf den Ergebnissen der RE-LY-Studie und geschätzten Kosten einer Dabigatran- bzw. Warfarin-Therapie in

den USA erstellen die Autoren eine Kosten-Nutzen-Analyse für fiktive 65-jährige Patienten mit Vorhofflimmern. Dabei werden zum einen die qualitätskorrigierten Lebensjahre („QALY“) und zum anderen die Therapiekosten errechnet. „QALY“ steht abgekürzt für „Quality Adjusted Life Year“ und ist ein Maß, bei dem die lebensverlängernde Wirkung einer medizinischen Maßnahme zur gewonnenen Lebensqualität in Beziehung gesetzt wird. Für die Lebensqualität wird dabei ein Faktor eingesetzt, der zwischen 0 für die schlechteste und 1 für die bestmögliche Lebensqualität liegt.

Rechenbeispiel (modifiziert nach (3))

Therapie A:

45.000 € Kosten pro gewonnenes Lebensjahr mit einer Lebensqualität von LQ 0,4

Kosten pro QALY = $45.000 \text{ €} / 0,4 = 112.500 \text{ €}$

Therapie B:

58.000 € Kosten pro gewonnenes Lebensjahr mit einer Lebensqualität von LQ 0,7

Kosten pro QALY = $58.000 \text{ €} / 0,7 = 82.857 \text{ €}$

Obwohl also die Therapie A billiger ist als B, sind die qualitätskorrigierten Werte für die Therapie B günstiger.

Nach diesem Modell führt die Therapie mit Dabigatran in niedriger Dosis zu einem Gewinn von 0,42 „QALYs“, in hoher Dosis von 0,56 „QALYs“ im Vergleich zur Warfarin-Therapie. Die hochgerechneten gesamten Therapiekosten für einen Patienten, bei dem nicht nur die Arzneimittel sondern auch die Laborkosten für INR-Messungen bei der Warfarin-Gabe berücksichtigt werden, belaufen sich auf 143.193 \$ für Warfarin, 164.576 \$ für niedrig dosiertes Dabigatran sowie 168.398 \$ für hochdosiertes Dabigatran. Die Therapie mit Dabigatran ist somit teurer als mit Warfarin, aber es

werden „QALY“-Jahre gewonnen. Berechnet man diese Mehrkosten für ein gewonnenes „QALY“-Jahr, so kostet die Behandlung mit 2 x 110 mg Dabigatran 51.229 \$ bzw. mit 2 x 150 mg Dabigatran 45.372 \$ mehr als unter Warfarin. Die Autoren schlussfolgern, dass Dabigatran in Abhängigkeit vom Verkaufspreis unter Umständen eine kosteneffektive Alternative zur Behandlung mit Warfarin darstellt. Erstaunlich ist, dass für Dabigatran in niedriger Dosierung mehr QALY errechnet wird, während das Ergebnis der RE-LY-Studie doch Gleichwertigkeit war.

Ob diese Bewertung auch für Deutschland gelten kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- 1) In einem kürzlich erschienenen Korrigendum weisen die Autoren darauf hin (4), dass nach Abschluss der RE-LY-Studie von der FDA-Zulassungsbehörde in den USA eine neue Analyse der Studiendaten gefordert wurde. So wurden unter anderem 69 zusätzliche schwere Blutungen, aber auch weitere Ereignisse identifiziert, die initial von den Studienärzten nicht gemeldet worden waren. Die Autoren beteuern zwar, dass sich die grundsätzliche Schlussfolgerung der RE-LY-Studie dadurch nicht ändere. Aber durch die erhöhte Zahl von Blutungen könnte auch die Kosten-Nutzen-Analyse anders ausfallen. Vor dem Hintergrund, dass diese Kosten-Nutzen-Analyse nur auf einer einzigen Studie basiert, die zudem auch noch im Nachhinein korrigiert wurde, ist die Schlussfolgerung der Kosten-Nutzen-Bewertung mit größter Vorsicht zu betrachten.
- 2) Das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung basiert vor allem auf den Kosten für Dabigatran. In Deutschland liegen die Tagestherapiekosten von zweimal 150 mg Dabigatran pro Tag um den Faktor 70,5 (Rote Liste 2010) über den mittleren Tagestherapiekosten für orale Vitamin-K-Antagonisten

¹ siehe hierzu auch Editorial auf Seite 50

(Arzneiverordnungsreport 2010). In der Kosten-Nutzen-Analyse von Freeman et al. (1) werden die genauen Kosten für Warfarin nicht beziffert und von Dabigatran nur geschätzt. Vor diesem Hintergrund sei betont, dass die Autoren annehmen, dass ein gewonnenes „QALY“-Jahr 50.000 \$ kosten dürfe, um eine positive Kosten-Nutzen-Bewertung zu erzielen.

Literatur

1. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK et al.: Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154: 1-11.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
3. Steurer J: [QALY or willingness to pay?]. *Praxis (Bern 1994)* 1999; 88: 333-338.

4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-1876.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Honorare für Vorträge der Fa. Novartis und Sanofi-Aventis erhalten.

*Prof. Dr. med. Lutz Hein, Freiburg
lutz.hein@pharmakol.uni-freiburg.de*

FAZIT

In den USA werden neuerdings Studien durchgeführt, die qualitätskorrigierte Lebensjahre („QALY“) und die Kosten einer Behandlung in eine Beziehung setzen. Diesen neuen Denkansatz möchten wir hier am Beispiel des Dabigatran vorstellen. Dabigatran erscheint als neues orales Antikoagulans dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin bezüglich der Wirksamkeit zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern nicht unterlegen. In der höheren Dabigatran-Dosierung traten weniger Schlaganfälle oder

systemische Embolien auf als nach Warfarin. Das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung basiert vor allem auf dem Verkaufspreis von Dabigatran sowie den allgemein akzeptierten Kosten für ein gerettetes „QALY“-Jahr. Ob es den neuen oralen Antikoagulantien aber gelingt, die Vitamin-K-Antagonisten abzulösen, sollte in erster Linie von einer eindeutig positiven Nutzen-Risiko-Bewertung abhängen. Hierzu sind bei Patienten mit Vorhofflimmern aber noch weitere Studien erforderlich.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Antidepressiva sind nur bei sehr schwerer Depression Plazebo eindeutig überlegen.

Seit dem Erstarken einer wissenschaftlich begründeten biologischen Psychiatrie in Verbindung mit einer sich für das Geschäft mit „Psychopharmaka“ interessierenden pharmazeutischen Großindustrie gelten Antidepressiva (AD) als Standardbehandlung der majoren Depression. Ökonomisch zahlt sich dies aus. Moderne AD gehören zusammen mit modernen Antipsychotika zu den weltweit umsatzstärksten Arzneimitteln (1).

Jeder mit dieser Erkrankung befasste Arzt (und dies sind ja inzwischen fast alle Ärzte) hat einzelne eindrucksvolle Besserungen gesehen, bei denen zumindest der zeitliche Zusammenhang so klar war, dass es schwer fällt, an einen Zufall zu glauben. Jedoch gibt es Zweifel an der generellen Wirksamkeit. Diese Stimmen, die im Widerspruch zur Fachöf-

fentlichkeit Zweifel an der ubiquitären und angeblich bestens belegten Wirksamkeit von Antidepressiva äußerten (2), waren zunächst leise und vereinzelt. Als der Autor 2004 (3) schrieb, Antidepressiva seien schwach wirksame Pharmaka mit einer niedrigen Effektivität und, vermutlich zum ersten Mal in einem weit verbreiteten deutschen Publikationsorgan, die 1998. erschienenene Arbeit des Psychologen Irving Kirsch (4) zitierte, erhob sich nur wenig, meist „persönlich“ dem Autor vermittelter Protest. Durch neuere Publikationen, insbesondere von Kirsch et al. (5) und Turner et al. (6) hat sich die Situation entscheidend verändert.

(Vgl. Stellungnahme der AkdÄ zu Antidepressiva (7)). Die Diskussion, ob AD überhaupt und falls ja, in welchen Fällen

wirksam sind, wird inzwischen weit über die Fachgrenzen hinaus geführt.

Die in mehreren Arbeiten publizierten metaanalytischen Studien von I.Kirsch, die er in seinem neuesten Buch „The Emperor’s New Drugs“ (8) noch einmal zusammenfassend darstellt, hatten ergeben, dass im statistischen Mittel die Wirksamkeit von AD zwar beeindruckend ist, aber sich von der ebenfalls beeindruckenden Wirksamkeit von Plazebo kaum unterscheidet. Wenn überhaupt, ließ sich nur bei schwer depressiven Patienten eine Plazebo-Verum-Differenz der Akutbehandlung belegen, wobei Kirsch in seinem Buch selbst darauf hinweist, dass er für seine Analysen im Wesentlichen Zulassungsstudien mit schon relativ schwer depressiven Patienten ausgewertet hat, d.h. in der Mehrzahl

solche mit einem Punktwert auf der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) von mindestens 23*. Kirsch folgert daraus, dass eine klinisch relevante Plazebo-Verum-Differenz erst ab einem HDRS-Wert von wenigstens 28 zu erwarten ist. Dies sei dadurch bedingt, dass bei diesen schwer depressiven Patienten der Plazebo-Effekt selbst etwas geringer ausgeprägt sei.

(Zur besseren Einordnung dieser Aussage in die Realität der hausärztlichen Praxis: Kürzlich wurde an einer größeren Stichprobe ambulanter depressiver Patienten, die im Hinblick auf ihre Rekrutierbarkeit für klinische Studien untersucht worden waren, gezeigt, dass mehr als zwei Drittel von ihnen HDRS-Werte von weniger als 22 hatten (9))

Eine von Kirsch et al. (5) unabhängige Metaanalyse von Khan et al. (10) aus dem Jahre 2002 hat ebenfalls der FDA eingereichte Zulassungsstudien für AD ausgewertet, wobei diese Autoren nur Patienten mit einem HDRS-Wert von wenigstens 20 einschlossen. Auch hier wurde eine größere Plazebo-Verum-Differenz nur bei schwer depressiven Patienten gefunden, jedoch keine Abhängigkeit der Plazebo-Wirksamkeit vom Ausgangs-Schweregrad der Depression. Eine neue Arbeit hat sich nun dieser Fragestellung noch einmal angenommen (11). Ihre Methodik unterscheidet sich in einigen wesentlichen Punkten von derjenigen der vorgenannten Arbeiten: die Autoren selektierten publizierte Plazebo-kontrollierte Studien an erwachsenen ambulanten depressiven Patienten, wobei aber der minimale HDRS-Ausgangswert für die eingeschlossenen Fällen keine Rolle spielte. Sie schlossen zudem alle Studien mit einer sogenannten „Plazebo-run-in“-Phase aus. In dieser, bei den meisten Studien der eigentlichen Testphase vorangeschickten Zeit von 1-2 Wochen erhalten die Patienten verdeckt Plazebo. Patienten, die daraufhin schon eine Besserung zeigen, werden in die eigentliche Studie

dann nicht aufgenommen. Die Absicht des Studien-Sponsors ist es, durch diesen „Trick“ eine größere Wahrscheinlichkeit zu gewinnen, dass sich eine Plazebo-Verum-Differenz tatsächlich zeigt. Ob die biostatistische „Power“ einer Antidepressivastudie dadurch tatsächlich zunimmt, ist freilich gar nicht sicher (12). In jedem Fall wird aber dadurch eine valide Aussage über die tatsächliche Größe des Plazebo-Effekts erschwert. Nur sechs (!) Studien (N = 434) – fünf an Patienten mit einer majoren Depression, eine an Patienten mit einer Dysthymie – konnten verwertet werden. Die Testsubstanz war bei je 3 Studien Imipramin bzw. Paroxetin. Die basalen HDRS-Werte lagen zwischen 10 und 39. Von allen Studienautoren wurden zusätzliche Auskünfte eingeholt, sodass die Co-Varianzanalyse sich auf die individuellen Patientendaten und nicht auf die publizierten Mittelwerte mit Streuungsmassen stützen konnte. Sowohl für Verum wie für Plazebo ergab sich eine positive Korrelation zwischen Ausgangs-HDRS-Wert und Verminderung der Punktezahl auf der HDRS als Ausdruck des Behandlungseffektes. Die Regressionsgerade ist aber steiler für die Antidepressiva. NICE hat eine Abnahme von wenigstens 3 Punkten auf der HDRS als einen klinisch relevanten Effekt definiert. Akzeptiert man dieses (an sich noch recht weiche) Erfolgskriterium, so zeigt sich eine klinisch bedeutsame Plazebo-Verum-Differenz ab einem basalen HDRS-Wert von 25, in anderen Worten nur bei sehr schwer depressiven Studienpatienten. Nimmt man ein konservativeres statistisches Maß, nämlich Cohen's d für die Größe eines klinischen Effektes, so liegen die Ergebnisse für Patienten mit leichter bis schwerer Depression alle unter 0,20, was die Grenze für die Annahme eines „kleinen“ Effektes wäre. Für die Gruppe der schwer depressiven Patienten ergibt sich ein mittleres d von 0,47 (95 % KI 0,22-0,71), also knapp unterhalb 0,50, dem definierten Schwellenwert für einen mittelstarken Effekt. Die NNT, also die Zahl der Patienten, die mit Verum behandelt werden muss, um zu erreichen, dass einer dieser Patienten eine (etwas) bessere Wirksamkeit als unter Plazebo zeigt, wurde mit 16 für die leicht- bis mittelschweren, mit 11 für die

schweren und mit 4 für die sehr schwer depressiven Patienten berechnet.

Diese wiederum ernüchternden Ergebnisse einer öffentlich, d.h. vom NIMH sponsorierten Studie, bestätigen im Prinzip die vorstehend genannten Ergebnisse von Kirsch et al. (5) bzw. Khan et al. (10). Es bleibt dabei, dass es für eine klinische Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Plazebo bei leicht- bis mittelschweren, ja sogar bei schweren Depressionen keine konsistente Evidenz gibt. Ob die statistisch eindeutige Wirksamkeit bei sehr schwer depressiven Patienten durch eine vergleichsweise stärkere Wirkung von Verum oder schwächere Wirkung von Plazebo zustande kommt, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Die wesentlichen Schlussfolgerungen der neuen Studie stehen somit weitgehend im Einklang mit der Stellungnahme der AkdÄ (7) sowie mit der Empfehlung der Leitlinie der AkdÄ zur Depression (13) wonach Antidepressiva zur Behandlung leichter Depressionen nicht Mittel erster Wahl sind. Auch die neueste S3-Leitlinie zur Depression enthält eine gleichlautende Aussage (14). Die pharmazeutische Industrie scheint die Zeichen der Zeit erkannt zu haben: nach einem Bericht der FAZ vom 5.2.2010 hält Glaxo-Smith-Kline „die Entwicklung von Antidepressiva nicht mehr für aussichtsreich“. Auch AstraZeneca stoppt die Entwicklung von Antidepressiva und Anxiolytika (15).

Die referierten Ergebnisse beziehen sich auf die Akut-, nicht auf die Langzeittherapie. Einige Studien sprechen für die Wirksamkeit von AD bei der Dysthymie, also einer chronischen Verlaufsform der Depression. Möglicherweise ist gerade Chronizität ein positiver Prädiktor für eine Verum-Wirksamkeit? Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Mögliche Erklärungen für den starken Plazeboeffekt gerade bei der Depression vermittelt das oben erwähnte Buch von I. Kirsch, dessen Arbeitsgruppe sich jahrzehntelang der Plazeboforschung gewidmet hat.

Die Frage bleibt natürlich bestehen, wie dieser offenbar unspezifische Plazeboef-

* Entsprechend einem Manual der Amerikanischen Psychiatrischen Fachgesellschaft gelten Patienten mit einem HDRS-Wert von 8–13 als leicht, von 14–18 als mittelschwer, von 19–22 als schwer und bei Werten darüber als sehr schwer depressiv.

fekt in praxi anders als durch die Verordnung eines AD oder anderer „Vera“ (9) therapeutisch genutzt werden kann, auch wenn diese eben „nur“ als Placebo wirken, freilich dazu auch u. U. gravierende Risiken implizieren? Es sei in Erinnerung gerufen, dass wir neben Medikamenten mit einer spezifisch-antidepressiven Psychotherapie eine in vielen Studien untersuchte, sehr wirksame Depressions-therapie zur Verfügung haben, deren Effekte auch nachhaltiger zu sein scheinen als diejenigen von Antidepressiva (16).

Literatur

Das vollständige Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden

2. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R: Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 227-231.
5. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on

apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-260.

10. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA: Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 40-45.
11. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al.: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47-53.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin

bmo@zedat.fu-berlin.de

FAZIT

Sowohl Placebo wie Antidepressiva zeigen bei depressiven Patienten in kontrollierten Studien eine klinisch relevante Wirksamkeit. Jedoch ergibt sich eine statistisch belegbare und klinisch relevante Überlegenheit von Antidepressiva vs. Placebo nur bei sehr schwer depressiven Patienten, d.h. bei solchen, die einen Eingangswert auf der HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) von wenigstens 25 bzw. 27 haben. Die Ärzteschaft sollte sich zumindest im Klaren darüber sein, dass viele Patienten, bei denen eine solche

Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo, d.h. ein spezifischer pharmakologischer Effekt gar nicht nachweisbar ist, von der Teilnahme an den Studien, auf deren Ergebnissen die Zulassung und Propagierung dieser Substanzen basiert, von vornherein ausgeschlossen wurden. Dies sind aber mindestens die Hälfte ambulanter depressiver Patienten, die Hilfe für ihre Beschwerden suchen. Aus Sicht der AkdÄ gehört genau diese wichtige Information in die „Information für Fachkreise“ der einschlägigen Präparate.

Brauchen wir Celiprolol (Selectol®, Generika)?

Als zu Beginn der 1980er Jahre Celiprolol von der Firma Revlon Health Care entwickelt worden war, verbanden sich mit diesem Wirkstoff eine Reihe von Hoffnungen. Der neue Beta-1-selektive Betablocker sollte Kardioselektivität mit einer gleichzeitig vorhandenen partiellen Beta-2-agonistischen Wirkung verbinden. Dies versprach, den zu Therapiebeginn üblichen Anstieg des peripheren Widerstands durch Vasodilatation zu mindern, zum anderen aber die typischen bronchopulmonalen Nebenwirkungen der Betablocker zu verringern.

Was ist fast 30 Jahre nach der Markteinführung von diesen Hoffnungen geblieben?

Bereits bei Markteinführung war klar gewesen, dass Celiprolol keine rein Beta-1-

antagonistische Substanz war, sondern sympathomimetische Wirkungen auch an Beta-1-Rezeptoren auslösen konnte. Die intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) von Celiprolol führte zu deutlich messbaren Anstiegen der Herzfrequenz, die auch während der nächtlichen Ruhephase nachweisbar waren. Nicht zu Unrecht hat man Celiprolol daher auch mit der Bezeichnung eines „Modulators“ an Betarezeptoren belegt. Celiprolol ist als Antagonist nur 20fach stärker wirksam an kardialen Beta-1-Rezeptoren als an vaskulären Beta-2-Rezeptoren.

Unklar blieb auch, ob die Beta-2-agonistische Wirkung bei chronischer Gabe durch Tachyphylaxie abnehmen würde, so dass dann im Endeffekt die Beta-2-antagonistische Wirkung ansteigen würde

und letztlich hierdurch der Abstand zwischen Beta-1- antagonistischer und (unerwünschter) Beta-2-agonistischer Wirkung noch weiter abnehmen würde. Außerdem wusste man aus Tierversuchen, dass Celiprolol ein – wenn auch schwacher - Antagonist an Beta- 1- und Beta- 2-Rezeptoren war. Celiprolol war also ersichtlich keine pharmakologisch „saubere“ Verbindung mit eindeutigem Wirkprofil.

Indikationen?

Celiprolol ist heute zugelassen zur Behandlung der Hypertonie und der Angina pectoris und wird in Dosierungen von 200 mg bis 400 mg täglich empfohlen. Signifikante Steigerungen des Ruhepuls und des systolischen Blutdrucks traten in Dosisfindungsstudien bereits bei

200 mg auf, bei 400 mg war eine signifikante Erhöhung des Fingertremors als Zeichen der Beta-2-agonistischen Wirkung messbar (1). Die Beta-1-antagonistische Wirkung war durch höhere Dosierungen als 400 mg nicht mehr zu steigern. Belastungsinduzierte Anstiege der Herzfrequenz wurden durch Celiprolol signifikant weniger verringert als durch den Betablocker Atenolol, der keine ISA aufweist. Klinische Langzeitstudien mit "harten" Endpunkten (z. B. Mortalitätsstudien) bzw. statistisch aussagekräftige Vergleichsstudien zu Betablockern ohne ISA fehlen bei Celiprolol. Es fehlen auch Studien mit Patienten nach Herzinfarkt. Für die Indikation „Hypertonie“ gibt es für Celiprolol nach derzeitigem Stand ohnehin keine rechte Begründung mehr, denn aufgrund von Metaanalysen (Cochrane) sind Betablocker generell als Erstlinien-Therapeutika bei Hypertonie den Calciumantagonisten bzw. den Antagonisten des Renin-Angiotensin Systems unterlegen. So reduzierten Betablocker beim Hypertoniker die Entstehung einer Koronarerkrankung und die kardiovaskuläre Mortalität genauso wenig wie die Gesamtmortalität. In der Reduzierung des Schlaganfallrisikos sind sie den Calciumantagonisten unterlegen.

Die Wirkung von Betablockern ohne ISA beruht bei der Indikation "Angina pectoris" ganz wesentlich auf ihrer Eigenschaft, die Herzfrequenz zu senken. Die Frequenzsenkung geht einher mit einer sehr wirkungsvollen Verbesserung der Koronardurchblutung und damit des Sauerstoffangebots für den Herzmuskel, weil ein Frequenzanstieg immer zu Lasten der Diastolendauer geht, aber eben nur während der Diastole eine nennenswerte Durchblutung in den subendokardialen Arterien des linken Ventrikels er-

folgt. Dieser Klasseneffekt der Frequenzsenkung kann aber für Betablocker mit ISA wie Celiprolol nicht beansprucht werden, nicht zuletzt wegen kritischer nächtlicher Frequenzerhöhungen.

Nicht bei Herzinsuffizienz

Die 1990er Jahre markierten für die Anwendung von Betablockern eine wichtige Dekade durch die Indikationserweiterung „Herzinsuffizienz“, die man zuvor noch als strenge Kontraindikation betrachtet hatte. Die schwedische Arbeitsgruppe um Waagstein konnte nach jahrzehntelangen harten wissenschaftlichen Auseinandersetzungen mit der MERIT-HF-Studie für den Betablocker Metoprolol erstmalig eine altersunabhängige Absolute Risikoreduktion (ARR) von 6 % (entspricht einer NNT von 17 für 1,5 Jahre) für den Endpunkt „Gesamtmortalität oder Hospitalisierung“ belegen. Ähnliche Befunde sind für die Wirkstoffe Bisoprolol, Carvedilol und Nebivolol erbracht worden.

Für Celiprolol konnten vergleichbar positive Daten nicht erhoben werden. In einer einjährigen Studie an 132 Patienten mit Herzinsuffizienz bewirkte Celiprolol (100 mg täglich) keine Verbesserung des linksventrikulären Volumens (2), was eine dreimonatige Studie an 50 Patienten (200 mg Celiprolol täglich) in der Folge bestätigte (3). Hierbei erwies sich Celiprolol im direkten Vergleich Metoprolol unterlegen. Die Herzfrequenz der Celiprolol-behandelten Patienten war signifikant höher als in der Metoprolol-behandelten Gruppe. Für andere Betablocker mit ISA (Xamoterol) wurden nach 12monatiger Behandlung von herzinsuffizienten Patienten sogar Verschlechterungen der Herzgeometrie

gemessen (Metoprolol and Xamoterol Infarction Study, MEXIS).

Allergische Reaktionen: Schließlich muss auch ein weiterer Nachteil von Celiprolol erwähnt werden, nämlich dass allergische Hautreaktionen nach Celiprolol vom Hersteller in der Fachinformation als „häufig“ beziffert werden, was bei anderen Betablockern nicht der Fall ist.

Literatur

1. Wheeldon NM, McDevitt DG, Lipworth BJ: Selectivity of antagonist and partial agonist activity of celiprolol in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 337-343.
2. Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N et al.: Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1467-1471.
3. Sanderson JE, Chan SK, Yu CM et al.: Beta blockers in heart failure: a comparison of a vasodilating beta blocker with metoprolol. *Heart* 1998; 79: 86-92.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Beck
thomas.beck@uni-rostock.de*

FAZIT

Eine Berechtigung zum therapeutischen Einsatz für Celiprolol (und anderen Betablockern mit ISA wie z. B. Pindolol) gibt es heute nicht mehr. Für die Indikationen Angina pectoris und Herzinsuffizienz stehen mit Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol klinisch gut untersuchte Wirk-

stoffe zur Verfügung. Das Augenmerk sollte bei der Verordnung der Sicherung der Therapietreue gelten (nur einmal tägliche Gabe bei Bisoprolol, Metoprolol in Retardform und bei Nebivolol) sowie der geringeren Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Frauen von denjenigen Betablockern, die

nicht über CYP2D6 metabolisiert werden (Bisoprolol im Gegensatz zu den CYP2D6-metabolisierten Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol). Die bislang noch positive Bewertung der Substanz in den „Arzneiverordnungen“ der AkdÄ (22. Auflage) kann nicht aufrecht erhalten werden.

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

Arixtra® (Fondaparinux)

Indikation

Therapie akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombosen der unteren Extremitäten ohne begleitende tiefe Venenthrombose bei Erwachsenen.

sche Dosierung) oder Placebo. Primärer kombinierter Endpunkt war Tod jeglicher Ursache, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Ausbreitung der Throm-

Bewertung

Eine Behandlung von Patienten mit einer oberflächlichen, symptomatischen Thrombose mit Fondaparinux führt zu einer absoluten Risikoreduktion von 5 % bezogen auf den primären Endpunkt (s. u.). Blutungen und andere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen treten nicht häufiger als unter Placebo auf. Bei erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen kann Fondaparinux in prophylaktischer Dosis zur Therapie oberflächlicher Venenthrombosen der unteren Extremitäten indiziert sein. Fondaparinux ersetzt aber nicht die Behandlung mit Kompressionsmaßnahmen bei Vorliegen einer Veneninsuffizienz. Begleitende Maßnahmen sind deshalb unverändert erforderlich.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Arixtra® (Fondaparinux)	
Ältere Patienten	Ältere Menschen haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da in der Regel mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt, können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen. Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden
Kinder und Jugendliche	Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arixtra® wurde bei Patienten unter 17 Jahren nicht nachgewiesen. Arixtra® ist nicht für die Anwendung bei dieser Patientengruppe zugelassen.
Patienten mit KG < 50 kg	Die Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich. Kreatinin-Clearance 20–50 ml/min: Dosisreduktion auf 1 x 1,5 mg/Tag. Kreatinin-Clearance < 20 ml/min: Fondaparinux ist kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren	Keine ausreichenden Erfahrungen bei Schwangeren. Sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.
Anwendung bei Stillenden	Die Anwendung wird nicht empfohlen.

Pharmakologie und klinische Studien

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter selektiver antithrombinabhängiger Inhibitor des Faktors Xa. Die Inhibition des Faktors Xa bewirkt eine Hemmung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch die Thrombinbildung und das Thrombuswachstum.

In einer doppelblinden, randomisierten Studie erhielten 3002 Patienten mit einer SVT (symptomatische Venenthrombose) > 5 cm über jeweils 45 Tage s. c. 2,5 mg Fondaparinux (prophylakti-

Dosierung und Kosten

Arixtra® (Fondaparinux)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Tag [€] ^{2,3}
Injektionslösung, Fertigspritze	1 x 2,5 mg s.c.	5,07

Stand Lauertaxe: 01.03.2011

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

³ die Behandlung sollte mindestens über einen Zeitraum von 30 Tagen und bei Patienten mit einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen maximal bis zu 45 Tagen durchgeführt werden.

bose zur sapheno-femorale Crossenregion, symptomatisches Rezidiv einer Thrombose der oberflächlichen Venen bis zum Tag 47. Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer schwerwiegenden Blutung. Die Patienten wurden bis zum Tag 77 nachbeobachtet. Der primäre kombinierte Endpunkt trat bei 0,9 % der Patienten in der Fondaparinuxgruppe und bei 5,9 % in der Placebogruppe auf. Eine große Blutung trat bei je einem Patienten in beiden Gruppen auf. Die Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen betrug 0,7 % in der Fondaparinuxgruppe und 1,1 % in der Placebogruppe.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Blutungen (Hämatome, Hämaturie, Hämoptysis, Zahnfleischblutungen). Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Anämie, Dyspnoe, Rash, Pruritis, Brustschmerzen. Weitere in der obengenannte Indikation aufgetretene UAW: gastrointestinale, intraokulare und urogenitale Blutungen.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Im Falle einer Weiterbehandlung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin (NMH) sollte die erste Injektion im Allgemeinen einen Tag nach der letzten Fondaparinux-Anwendung erfolgen. Bei Weiterbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten sollte die Anwendung von Fondaparinux so lange fortgeführt werden, bis der Ziel-INR-Wert erreicht ist.
Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive klinisch relevante Blutungen, akute bakterielle Endokarditis.

Warnhinweise: Vor Beginn einer Therapie mit Fondaparinux sollte bestätigt werden, dass die oberflächliche Venenthrombose weiter als 3 cm von der Crossenregion entfernt liegt, und eine begleitende tiefe Venenthrombose sollte durch Kompressionsultraschall oder andere objektive Untersuchungsmethoden ausgeschlossen worden sein. Keine gleichzeitige An-

wendung von Fondaparinux mit Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen (Desirudin, Fibrinolytika, GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Heparine oder Heparinoide). Thrombozytenfunktionshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Prasugrel) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) mit Vorsicht anwenden. Bei gleichzeitiger Anwendung engmaschige Überwachung. Vor operativen Eingriffen muss die lange Halbwertszeit von Fondaparinux (14 h) berücksichtigt werden.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Arixtra® vom 08.10.2010.

Stand: 03.03.2011

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

Brilique™ (Ticagrelor)

Indikation

Brilique™ gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (UA¹, NSTEMI², STEMI³), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Bewertung

Ticagrelor zeigte im Vergleich zu Clopidogrel eine höhere Reduktion kar-

diovaskulärer Mortalität und von Herzinfarkten, nicht aber von Schlaganfällen. Inwieweit die geringere Wirksamkeit von Clopidogrel durch „Poor-Metabolizer“ (z. B. durch PPI⁴-Einnahme) sowie unterschiedliche Behandlungsstrategien (z. B. ASS-Dosierung) bedingt wurde, ist derzeit unklar. Nicht-eingriffsbedingte schwerwiegende sowie intrakranielle Blutungen wie auch weitere Nebenwirkungen (z. B. Dyspnoe) traten unter Ticagrelor häufiger auf als unter Clopidogrel. Für die Gesamtheit der Patienten ist ein Vorteil von Ticagrelor nicht eindeutig belegt und es bestehen möglicherweise erhöhte Risiken im Ver-

gleich zu der vorhandenen Alternative Clopidogrel.

Pharmakologie und klinische Studien

Ticagrelor gehört zur chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine. Es ist ein selektiver und reversibler Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorantagonist am P₂Y₁₂-ADP-Rezeptor und hemmt die ADP vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation.

¹ Instabile Angina pectoris;
² Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung;
³ Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung;
⁴ Protonenpumpeninhibitoren

Für die Zulassung wurde eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie (PLATO⁵) vorgelegt. Sie verglich Ticagrelor (Anfangsdosis 180 mg, dann 90 mg/2 x tgl.) plus ASS (75–100 mg) mit Clopidogrel (300 mg Anfangsdosis, dann 75 mg/Tag) plus ASS (75–100 mg). 18.624 Patienten, bei denen der Beginn eines akuten Koronarsyndroms (UA, NSTEM, STEMI) nicht länger als 24 Stunden zurücklag, wurden auf die Behandlungsarme Ticagrelor (n = 9333) und Clopidogrel (n = 9291) randomisiert. Unter den Ausschlusskriterien waren Blutungsrisiko, eine mind. moderate Leberfunktionsstörung und erhöhtes Risiko für bradykarde Ereignisse. Primärer (zusammengesetzter) Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Beobachtungsdauer betrug 6, 9 oder 12 Monate. Über einen Zeitraum von 12 Monaten war das absolute Risiko für das Eintreten des primären Endpunktes in der ITT⁶-Population unter Ticagrelor 1,9 % niedriger als unter Clopidogrel (9,8 % vs. 11,7 %; HR⁷ 0,84; 95 % CI⁸ 0,77–0,92; p = 0,0003). Zusätzliche Analysen zeigten jedoch, dass sich Ticagrelor in der US-amerikanischen Studienpopulation (die mit höheren ASS-Dosierungen behandelt wurde) gegenüber Clopidogrel als unterlegen erwies (HR 1,27; 95 % CI 0,92–1,75). Mittels eines hierarchischen statistischen Modells wurden sekundäre Endpunkte getestet. Unter diesen zeigte sich Ticagrelor in der Reduktion des Auftretens von kardiovaskulärer Mortalität (4,4 % vs. 5,1 %; HR 0,79; 95 % CI 0,69–0,91; p = 0,0013) und Herzinfarkten (5,8 % vs. 6,9 %; HR 0,84; 95 % CI 0,75–0,95; p = 0,0045), nicht aber von Schlaganfällen (1,5 % vs. 1,3 %; HR 1,17; 95 % CI 0,91–1,52; p = 0,2249) überlegen. Primärer Sicherheitsendpunkt war die Zeit bis zum Eintreten irgendeines schwerwiegenden Blutungsereignisses. Dieses trat numerisch, aber nicht statistisch signifikant häufiger unter Ticagrelor auf (11,6 % vs. 11,2 %; HR 1,04; 95 % CI 0,90–1,16; p = 0,4336). Das Risiko für nicht-eingriffsbedingte

schwerwiegende (3,1 % vs. 2,3 %; p = 0,0058) und auch intrakranielle (0,3 % vs. 0,2 %⁹) Blutungen war unter Ticagrelor höher als unter Clopidogrel. Auch war – trotz seines reversiblen Rezeptorantagonismus – das Risiko für schwerwiegende und lebensgefährliche/tödlich verlaufende CABG assoziierte Blutungen unter Ticagrelor höher als unter Clopidogrel, wenn das Arzneimittel in kurzem zeitlichen Abstand (innerhalb von 96 Stunden) vor einer CABG abgesetzt wurde.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Dyspnoe, Epistaxis, GI-Blutungen, subkutane oder

dermale Blutungen, Hämatome, Blutungen an Einstichstelle. Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): intrakranielle Blutungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, (intraokuläre, konjunktivale, retinale) Augenblutungen, Hämoptyse, Hämatemese, GI-Ulkusblutungen, hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, orale Blutungen, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, vaginale Blutungen, Blutungen nach Eingriffen. Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000): Hyperurikämie, Verwirrtheit, Parästhesien, Ohrenblutungen, Schwindel, retroperitoneale Blutungen, Konstipation, Hämarthrose, Kreatininanstieg, traumatische Blutungen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Brilique™ (Ticagrelor)	
Ältere Patienten	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten < 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Dialysepatienten keine Informationen vorhanden und nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und daher kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren	Keine ausreichende Daten. Wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Aktive Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge ist nicht ausgeschlossen.

Dosierung und Kosten

Brilique™ (Ticagrelor)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag	Kosten pro Tag [€] ²
Filmtabletten	2 x 90 mg ³ + ASS	1077,26 + ASS

Stand Lauerntaxe: 15.02.2011

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

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

³ einmalige Initialdosis: 1 x 180 mg.

⁵ Platelet Inhibition and Patient Outcomes;
⁶ Intention to treat;
⁷ Hazard Ratio;
⁸ Konfidenzintervall;
⁹ im EPAR keine vollständigen Angaben

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Die gleichzeitige Anwendung I) starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ritonavir, Atazanavir) kann zu erheblichem Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen und ist kontraindiziert; II) starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) kann zur Verringerung der Ticagrelor-Konzentration und Wirksamkeit führen, daher wird von ihr abgeraten; III) der CYP3A4-Substrate Simvastatin oder Lovastatin kann zur Erhöhung derer Konzentration führen und Dosen > 40 mg werden nicht empfohlen; IV) von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischen Fenster (z. B. Cisaprid,

Mutterkornalkaloide) kann deren Konzentration erhöhen und wird nicht empfohlen. Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen Ticagrelor oder einen der sonstigen Bestandteile; aktive pathologische Blutung; intrakranielle Blutung in Vorgeschichte. Warnhinweise: Vorsicht bei: Blutungsneigung; erhöhtem Risiko für bradykarde Ereignisse; Asthma; COPD; Hyperurikämie; arthritischer Gicht in Vorgeschichte; gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Blutungsrisiko erhöhen, Bradykardie auslösen, starke P-gp-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin). Abgeraten bei Harnsäure-Nephropathie, nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit ASS-Erhaltungsdosen > 300 mg/Tag. Empfohlen wird die engmaschige Überwachung einer gleichzeitigen Digoxingabe.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Brilique™ vom 07.01.2011.

Stand: 18.02.2011

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hyperkaliämie und Trimethoprim – aus Fehlern lernen

Eine 81-jährige Frau wird mit einem sinuatrialen Block Grad III (vollständiger sinu-aurikulärer Block) bei einem Serum-Kalium von 7,7 mval/l und einem SerumSerumkreatinin von 4 mg/dl stationär aufgenommen. Seit 6 Monaten erhält sie Ramipril bei einem vorbekannten Serum-kreatinin von 2 mg/dl. Wegen eines Harnwegsinfektes wird sie seit zwei Wochen mit Cotrim® behandelt.

Was ist die Ursache der lebensbedrohlichen Hyperkaliämie?

In einer Fallkontrollstudie (1) von Patienten ab 65 Jahren wurde die Frage untersucht, welche Antibiotika die Häufigkeit Hyperkaliämie-assoziiierter Krankenhausaufnahmen bei Patienten unter ACE-Hemmern oder AT1-Blocker-Therapie erhöhen. Über einen Zeitraum von 14 Jahren wurden 4.148 Hyperkaliä-

mieassoziierte Krankenhausaufnahmen registriert. 371 dieser Patienten erhielten 14 Tage vor Aufnahme beginnend Antibiotika. Verglichen mit Amoxicillin war die Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrim®, Bactrim® u. a.) mit einem nahezu 7-fach höheren Risiko einer Hyperkaliämie verbunden (adjustierte odds ratio 6,7; 95 % Konfidenzintervall 4,5 –10). Ursache dieser Hyperkaliämie-Neigung ist die Amilorid-ähnliche Wirkung des Trimethoprim am distalen Tubulus.

Literatur

1. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. Arch Intern Med 2010; 170: 1045-1049.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

FAZIT

Die Neigung zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien wird durch das Zusammenwirken von Trimethoprim und Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) verstärkt. Zumindest bei Patienten, die ohnehin Probleme mit hohen Serumkalium-Spiegeln unter RAS-Blockade haben, sollte daher auf andere Antibiotika ausgewichen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Phytopharmaka

Dieser Artikel wurde durch eine australische Publikation (1) angeregt. Das Thema ist aber auch für Deutschland relevant, da davon auszugehen ist, dass etwa 50 % aller Patienten auf „komplementärmedizinische“ Leistungen zurückgreifen (2). Dabei ist zu beachten, dass es auch einige „rationale Phytopharmaka“ gibt, für die in gewissen Grenzen ein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden konnte, z. B. für Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, St John's wort), das zugleich ein Schlüsselbeispiel für unser Thema ist.

Pharmakokinetische Interaktionen

Eine ausführliche Übersicht zum Thema wurde kürzlich mit konkreten Kasuistiken veröffentlicht (3). Viele lipophile Arzneistoffe werden in sogenannten Phase-I-Reaktionen durch Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme biotransformiert. Eine wesentliche Rolle spielen dabei CYP 3A, CYP 2C19, CYP 2C9 und CYP 2D6. Seit einiger Zeit wissen wir, dass im Rahmen der Evolution Transportproteine in den Zellmembranen (von Darmzellen, Gallenkanälchen, Niere, Blut-Hirn-Schranke, Plazenta) gebildet wurden, um Fremdstoffe (wozu auch Arzneistoffe zu rechnen sind) aus dem Zellinneren nach außen zu befördern, sogenannte Exportpumpen. Im Rahmen dieses Textes interessiert vor allem ABCB1 (ursprünglich als P-Glykoprotein bezeichnet). Daneben gibt es Aufnahmetransporter, die an der zellulären Aufnahme vor allem endogener Substrate (z. B. Hormone) beteiligt sind. Hier interessiert vor allem SLC01B1 (solute carrier für organische Anionen).

Physiologisch wirken diese drei Systeme (CYP-Enzyme, Exportpumpen und Aufnahmetransporter) eng zusammen (3). Sie können aber durch Arzneistoffe und Nahrungsmittel induziert oder inhibiert werden, wodurch gravierende therapeutische Probleme auftreten können.

Pharmakodynamische Interaktionen

Während kinetisch bedingte Wechselwirkungen aufgrund ihrer Komplexität

oft schwer vorausschaubar sind, sind pharmakodynamische Interaktionen besser vorherzusehen, weil sie auf den Wirkmechanismen der Arzneistoffe beruhen.

Johanniskraut

Indikation: Leichte bis mittelschwere Depression, depressive Verstimmung (Präparate z. B. Esbericum®, Felis®, Jarsin®, Neuroplant® Aktiv).

Während in einer Übersicht aus dem Jahre 1999 noch festgestellt wurde, dass Wechselwirkungen zwischen Johanniskraut und anderen Pharmaka nicht bekannt sind (4), änderte sich die Situation innerhalb von Monaten sehr rasch.

John et al. beschrieben, dass die AUC-Werte von Digoxin durch *Hypericum* (LI 160) innerhalb von zehn Tagen um 25 % gesenkt wurden (5). Die heutige Situation wird in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Folgen dieser Interaktionen können dramatisch sein (siehe Tabelle).

Zyklusstörungen, Durchbruchblutungen, unerwartete Schwangerschaften (orale

Kontrazeptiva) oder Abstoßungsreaktionen (Ciclosporin).

Neben diesen pharmakokinetischen Wechselwirkungen sind auch vereinzelt pharmakodynamische Interaktionen beschrieben worden, etwa ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom (Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Einnahme verschiedener Antidepressiva, nach Pethidin, Tramadol und Triptan.

Äußerst bedenklich wird die Situation, wenn sich der mit Amitriptylin oder Nortriptylin behandelte depressive Patient zusätzlich mit Johanniskraut versorgt – unter dem Motto „Licht in die Seele bringen“ – und dadurch die antidepressive Therapie erheblich beeinträchtigt.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft ist zwar kein klassisches Phytopharmakon, aber in unserem Kontext doch von großem Interesse, da viele Menschen diesen Saft als Vitaminspender verstehen und in mehr oder weniger großen Mengen konsumieren.

Tabelle: Wechselwirkungen mit Johanniskraut (mod. nach 1 und 3)

CYP-Enzyme

- **Johanniskraut induziert die Bildung von CYP 3A4/5, CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2C9**

vermindert dadurch die Wirkung von:

Alfentanil, Alprazolam, Amitriptylin, Atorvastatin, Budesonid, Buspiron, Chinidin, Ciclosporin, Eletriptan, Eplerenon, Ergotamin, Felodipin, Fentanyl, Fluticason, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol, Norethisteron), Lovastatin, Midazolam, Nortriptylin, Phenprocoumon, Saquinavir, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam, Warfarin.

verstärkt dadurch die Wirkung von:

Clopidogrel (Blutungsrisiko)

Exportpumpen

- **Johanniskraut induziert die Bildung von ABCB1**

vermindert dadurch die Wirkung von:

Ciclosporin, Clarithromycin, Colchicin, Digoxin, Erythromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Indinavir, Irinotecan, Loperamid, Paclitaxel, Statine, Talinolol, Topotecan, Vincristin.

verstärkt dadurch die Wirkung von:

Fexofenadin (beachte: bei erstmaliger Gabe Hemmung von ABCB1)

Grapefruitsaft (mit Furanocumarinen und Flavonoiden) ist ein Inhibitor von CYP 3A4/5. Insofern verhält er sich spiegelbildlich zu Johanniskraut. Alle in Tabelle 1 unter CYP-Enzymen aufgeführten Substanzen werden in ihrer Wirkung verstärkt, lediglich die Clopidogrel-Wirkung wird vermindert.

Die Exportpumpen werden durch Grapefruitsaft nicht beeinflusst. Dafür wird der Aufnahmetransporter SLC01B1 gehemmt, wodurch die Blutspiegel von Eicosanoiden, Hormonkonjugaten (Estrosulfat), Methotrexat, Rifampicin, Statinen und Thyroxin erhöht werden. Möglicherweise wird auch der Aufnahmetransporter SLC01A2 gehemmt, wodurch zusätzlich die Wirkung von Fexofenadin und Indometacin verstärkt werden könnte.

Andere Phytopharmaka

Im Gegensatz zu Meinungen, die auch in aktuellen Lehrbüchern der Pharmakologie wiedergegeben werden, ist die Wirksamkeit von Knoblauch (*Allium sativum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Weißdorn (*Crataegus laevigata*), Kava-Kava (*Piper methysticum*) und Baldrian (*Valerianum officinalis*) nicht eindeutig belegt. Allenfalls werden einige Surrogatparameter beeinflusst. Eine klinisch relevante Wirkung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Aufgrund aggressiver Marketingstrategien werden diese „Superplacebos“ aber massiv beworben (over the counter) und vermutlich auch verbraucht.

Auf einige mögliche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen sei hingewiesen. In den meisten Fällen beruhen die Anga-

ben auf anekdotischen Beschreibungen oder theoretischen Erwägungen. Ihre klinische Bedeutung ist nicht verlässlich dokumentiert:

Knoblauch induziert CYP 3A4, wodurch die Wirkung oraler Kontrazeptiva abgeschwächt werden könnte.

Ginkgo hemmt CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2D6, wodurch die Blutspiegel anderer Pharmaka (z. B. Glipizid, Celecoxib, Warfarin) ansteigen könnten. Das Blutungsrisiko von Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, könnte im Verlauf von Wochen erhöht werden. Ob die neurotoxische Wirkung größerer Mengen von Ginkgotoxin die Krampfschwelle bei Epileptikern senken kann, ist unsicher. Auch der Einfluss auf die Blutglucosekonzentration wird nicht einheitlich beurteilt. Bei Patienten, die mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt werden müssen, sollte nach extensiver Ginkgo-Anwendung (Kaveri®, Rökan®, Tebonin® u. v. a. m.) gefragt werden!

Weißdorn könnte die vasodilatorische Wirkung von Calciumkanal-Blockern, Nitraten oder Phosphodiesterase-Hemmern steigern, evtl. auch den Einfluss von Digoxin oder Beta-Blockern verstärken.

Kava-Kava inhibiert möglicherweise verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme und Exportpumpen. Es kann aber auch die Wirkung von Sedativa verstärken. Baldrian ist ein CYP 3A4-Inhibitor. Der Alprazolam-Spiegel konnte in einer Studie um 15 % erhöht werden. Natürlich kann Baldrian die Wirkung anderer Sedativa verstärken.

Literatur

1. Moses GM, McGuire TM: Drug interactions with complementary medicines. *Aust Prescr* 2011; 33: 177-180.
2. Gerst T: Dialogforum Pluralismus in der Medizin: Politische Absicherung des Erreichten. *Dtsch Arztebl* 2011; 107: A 2286.
3. Roskopf D, Kroemer HK, Siegmund W: Pharmakokinetische Probleme in der Praxis. Rolle von Arzneimitteltransportern. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 345-356.
4. Stevinson C, Ernst E: Safety of hypericum in patients with depression: a comparison with conventional antidepressants. *CNS Drugs* 1999; 11: 125-132.
5. John A, Brockmoller J, Bauer S et al.: Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-345.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

FAZIT

Während die induzierende Wirkung von Johanniskraut und der inhibierende Effekt von Grapefruitsaft vielfach gesichert sind und klinisch relevante Konsequenzen haben können, wenn andere Pharmaka komediziert werden, sind die Wechselwirkungen anderer Phytopharmaka mit nichtpflanzlichen Arzneistoffen wenig gesichert. Trotzdem

ist es üblich, dass Studienärzte bei klinischen Prüfungen die einbezogenen Patienten routinemäßig nicht nur nach dem zusätzlichen Gebrauch von rezeptfreien Medikamenten, sondern auch nach der Einnahme von Phytopharmaka und Vitaminen fragen. Auch im Rahmen der üblichen Pharmakotherapie in Klinik und Praxis sollte diese Information

des Arztes durch den Patienten zu einer guten Gewohnheit werden, um vor Überraschungen geschützt zu sein. Leider existieren über die klinische Relevanz und das Ausmaß dieser Wechselwirkungen im ärztlichen Alltag wenig gesicherte Erkenntnisse.

Die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist in der Frühschwangerschaft offenbar ungefährlich

Symptome des gastroösophagealen Refluxes sind in der Schwangerschaft häufig. Dänische Autoren gingen daher der Frage nach, ob es bei Frauen, die in der Frühschwangerschaft PPIs genommen haben, zu Fehlbildungen kommt (1). Sie nutzten dabei das in Dänemark vorzüglich ausgebildete Datenerfassungssystem. Was als Missbildung anzusehen war, wurde nach dem „Eurocat“-System beurteilt. Eingeschlossen wurden solche Frauen, die vier Wochen vor der Konzeption und während der ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft PPIs eingenommen hatten, sowie solche, die vom Tage Null der Schwangerschaft an während der ersten zwölf Wochen PPIs bekamen.

Eingeschlossen in die Untersuchungen wurden insgesamt 840.968 lebend geborene Kinder, von denen 5.082 PPIs ausgesetzt gewesen waren (zwischen der 4. Woche vor der Empfängnis und während der ersten 12 Wochen der Schwangerschaft). Hier waren im oben definierten

Sinne 3,4 % der Kinder missgebildet, während in der Gruppe der Kinder, die nicht den PPIs ausgesetzt worden waren, 2,6 % Missbildungen aufwiesen. Beschränkte man die Analyse auf die wenigen Kinder, die nur während des ersten Trimesters den PPIs ausgesetzt worden waren, so ergab sich ein Prozentsatz von 3,2 %. Die Autoren schließen, dass in ihrer großen Kohorte die Exposition gegenüber PPIs während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko von Fehlbildungen einhergeht.

In einem Kommentar zu dieser Arbeit (2) wird betont, dass eine Aussage, ob es zwischen den einzelnen PPIs bezüglich der Teratogenität Unterschiede gibt, nicht getroffen werden kann. Da aber in der Kohorte, in der auch die Frauen erfasst wurden, die bereits vor der Empfängnis ein PPI erhalten hatten, das Omeprazol am besten abschnitt, empfiehlt der Kommentator, dieses zu bevorzugen. Schließlich gibt der Referent

(Hö) zu bedenken, dass in vielen Fällen auch einfache Antacida reichen könnten.

Literatur

1. Pasternak B, Hviid A: Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114-2123.
2. Mitchell AA: Proton-pump inhibitors and birth defects--some reassurance, but more needed. *N Engl J Med* 2010; 363: 2161-2163.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Hö

FAZIT

Nach diesen Daten führt die Einnahme von Omeprazol in der Frühschwangerschaft nicht zu einer erhöhten Rate an Missbildungen.

Zitate

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe

Eine Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. hat hierzu Empfehlungen herausgegeben (1). Sie sollen hier kurz referiert werden.

Die Zahl der postoperativen Wundinfektionen hängt von der Definition ab. Immerhin kann sie nach aseptischen Eingriffen bis zu 5 % und nach intraabdominellen Eingriffen bis zu 40 % betragen. Die Wirksamkeit der Antibiotika-Prophylaxe ist durch zahlreiche sorgsam durchgeführte prospektive randomisierte Studien belegt. Lediglich bei aseptischen Eingriffen besteht eher selten eine Indikation zur Antibiotikagabe. Die Prophylaxestudien belegen aber auch, dass

neben dem Grad der bakteriellen Besiedlung und der Wundklassifikation von „sauber“ bis „schmutzig“ (Tabelle)

Ein individuelles Infektionsrisiko und patienteneigene sowie operationsbedingte Besonderheiten bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind. Bei allen Patienten mit der Wundklassifikation „kontaminiert“ und „schmutzig“ wird die Indikation zur perioperativen Prophylaxe unabhängig von weiteren Faktoren gestellt. Hier sollte präoperativ eine Kultur angelegt werden. Auch bei aseptischen Eingriffen mit Fremdkörperimplantationen ist die Antibiotikagabe etabliert. Bei „sauberen“ oder „sauber kontaminierten“ Eingriffen oder

Wunden ist die Indikation abhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Die „Risikofaktoren“ können sein:

- patienteneigene Faktoren. Diese sind z. B. Diabetes, Dialyse, Immunabwehrschwäche,
- präoperative Faktoren: Notfall-Operation, präoperative Verweildauer,
- intraoperative Faktoren: ein Mangel an Können und Erfahrung des Operateurs, eine Eingriffsdauer von mehr als 2 Stunden, Bluttransfusionen,
- der postoperative Verlauf. Hier haben insbesondere die invasiven Techniken („Schläuche“ wie z. B. Urinkatheter, intravenöser Zugang u. a.) eine hohe Bedeutung.

Zeitpunkt, Dauer und Dosierung

Die effektive Periode, in der der Einsatz eines Antibiotikums Wundinfektionen signifikant reduzieren kann, ist 1 Stunde vor bis 2 Stunden nach Beginn des Eingriffs. Im klinischen Routineablauf bietet sich der Zeitpunkt der Narkoseeinleitung zur intravenösen Gabe an. Der späteste noch sinnvolle Zeitpunkt für eine Antibiotika-Prophylaxe ist intraoperativ, beispielsweise beim Auftreten von Komplikationen. Bei der Dosierung müssen das Körpergewicht, Wassereinlagerungen und Drainagen berücksichtigt werden. Eine einmalige Gabe des Antibiotikums ist für eine effektive Prophylaxe bei einer Operationsdauer von unter 2 Stunden ausreichend. Bei länger dauernden Eingriffen sollte eine Folgedosis in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des verwendeten Antibiotikums verabreicht werden. Eine Antibiotikagabe darüber hinaus ist eine Therapie und keine Prophylaxe. Sie kann notwendig werden, wenn Infektionsherde operativ nicht vollständig beseitigt werden können

ten und ein anhaltend hohes Infektionsrisiko für einen Patienten besteht.

Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums und die Normdosis müssen das Erregerspektrum berücksichtigen. Möchte ein Operateur für „seinen“ Eingriff in „seinem“ Haus ein Antibiotikum zum „Standard“ auswählen, sollte er sich im Original dieser Arbeit informieren (1).

Zur Wahl des Antibiotikums kann vereinfacht gesagt werden:

In der Bauchchirurgie, der Gynäkologie, Urologie, Unfallchirurgie und Orthopädie empfiehlt sich die Gabe von Aminopenicillinen + Betalactamase-Inhibitoren oder Cefalosporinen der Gruppe 1 oder 2 kombiniert mit Metronidazol, falls nach dem Operationsgebiet mit Anaerobiern zu rechnen ist. Bezüglich spezieller Indikationen (plastische Chirurgie, Handchirurgie, Neurochirurgie) muss auf das Original verwiesen werden.

Literatur

1. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R et al.: Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. *Chemother J* 2010; 19: 70-84.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Hö

FAZIT

Die perioperative Antibiotika-Prophylaxe und deren Indikationen können neben den Maßnahmen der Asepsis heute als etabliert angesehen werden. Die Prophylaxe muss risikoadaptiert und individualisiert erfolgen. Der Spiegel des Antibiotikums muss vorliegen, wenn der erste Schnitt getan wird. Bei der Auswahl des Antibiotikums sind Risikoprofil und regionale Epidemiologie zu berücksichtigen. Die meisten Erfahrungen liegen für den Einsatz der Betalaktamantibiotika vor.

Tabelle: Wundklassifikation, modifiziert nach (1)

Sauber	Sauber-kontaminiert	Kontaminiert	Schmutzig
Operationen im nicht entzündlichen Operationsgebiet	Eingriffe im Gastrointestinal-, Respirations-, Urogenitaltrakt ohne signifikante Kontamination	Offene, frische Wunde	Durchtrennung von sauberem Gewebe zur Eröffnung von Abszessen, Eiteransammlungen
Primärer Wundverschluss		Purulente akute Entzündung im Operationsgebiet	Traumatische Wunden mit devitalisiertem Gewebe Fremdkörperentfernungen
Respirations-, Digestions-, Urogenitaltrakt nicht eröffnet		Eröffnung des infizierten Urogenital- oder Respirationstrakts Darmeröffnung mit massivem Austritt von Stuhl (Darminhalt) Traumatische Wunde	Kontamination mit Fäces Traumatische Eingriffe
Beispiele: Stumaresektion, Leistenhernioperation, Mammachirurgie	Beispiele: Appendektomie, Gallenwegseingriffe ohne nachgewiesene Infektion, transvaginale Eingriffe	Beispiele: Eingriffe am infizierten Urogenitaltrakt oder an infizierten Gallenwegen, Dickdarmkarzinom	Beispiel: Eingriff bei Darmperforationen

Die abendliche Einnahme von Levothyroxin ist besser als die morgendliche

Levothyroxin (Euthyrox® und andere) wird traditionell morgens nüchtern mindestens 1/2 Stunde vor dem Früh-

stück verordnet. So jedenfalls empfiehlt es die Fachinformation zu Euthyrox® (Stand Sept. 2010). Niederländische

Autoren machten sich Gedanken, ob dies richtig ist (1). Sie hatten nämlich in einer Pilotstudie gefunden, dass

Levothyroxin, abends beim Zubettgehen genommen, den Thyrotropinspiegel signifikant verminderte. Um hier nun brauchbare Daten zu schaffen, untersuchten sie 105 konsekutive Patienten mit primärem Hypothyreoidismus. Die Untersuchung erfolgte doppelblind und überkreuz, d. h. jeder Patient wurde aufgefordert, sechs Monate lang 1 Kapsel morgens und 1 Kapsel zum Schlafengehen zu nehmen. Die morgendliche Kapsel enthielt Levothyroxin und die 2. Kapsel Placebo. Nach drei Monaten wurde gewechselt d. h. das Levothyroxin wurde statt morgens abends gegeben bzw. umgekehrt. Verglichen mit der morgendlichen Einnahme zeigte sich bei der abendlichen Einnahme ein deutlicheres Absinken des Thyro-

tropinspiegels, ein höherer Anstieg des Spiegels an freiem Thyroxin und an Trijodthyronin. Die Autoren prüften neben diesen primären Zielen auch sekundäre Ziele: Kreatinin- und Lipidspiegel, Body-Mass-Index (BMS), Herzfrequenz und die nach einem Fragebogen abgeschätzte Lebensqualität. Bei diesen sekundären Erfolgsparametern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden.

Literatur

1. Bolk N, Visser TJ, Nijman J et al.: Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med 2010; 170: 1996-2003.

Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint.

Hö

FAZIT

Die abendliche Einnahme von Levothyroxin erniedrigt den Thyrotropinspiegel und erhöht stärker die Spiegel an freiem Thyroxin und Trijodthyronin. Man sollte, nach Meinung der Autoren, in Zukunft die Einnahme dieses Medikamentes am Abend empfehlen.

Was sonst noch auffiel

Echinacea zur Behandlung der „Erkältung“ – eine endlose Geschichte

Wir hatten mehrfach über die Unwirksamkeit von Echinacea-Extrakten (Esberitox[®], Echinacin[®]) berichtet. Hierbei bezogen wir uns jeweils auf größere Studien. Wir kamen zuzufolgenden Schlüssen:

1. „Eine Prophylaxe bzw. Therapie mit Echinacea kann nicht als gesicherte oder zu empfehlende Maßnahme bezeichnet werden.“ (1)
2. „Echinacin[®] ist in der gewählten, vom Hersteller empfohlenen Dosierung, in der Behandlung von Infektionen der oberen Luftwege bei Kindern nicht wirksam. Man nimmt bei der Behandlung das Risiko eines Exanthems in Kauf“ (2)
3. „In einer groß angelegten, sehr subtilen Studie wurde gezeigt, dass Extrakte aus Echinacea angustifolia bei einer experimentellen Rhinovirus-Infektion weder als Prophylaxe, noch als Therapie wirksam sind“ (3)

Für uns war das Thema eigentlich erledigt. Jetzt fanden wir in den Annals of Internal Medicine eine Arbeit, die sich er-

neut mit dem Thema befasst (4). Es handelt sich um eine sorgfältige placebokontrollierte Studie an 719 Patienten. Gegeben wurde als Verum entweder Echinacea purpurea – Wurzel, 675 mg oder Echinacea angustifolia – Wurzel 600 mg, jeweils standardisiert auf 2,1 mg Alkamid-Gehalt. Die Autoren kommen zum Schluss: „Die Dauer der Erkrankung und ihre Schwere waren bei Echinacea und Placebo nicht statistisch signifikant unterschieden. Diese Ergebnisse unterstützen nicht die Annahme, dass mit dieser Dosis von Echinacea der Lauf einer „Erkältung“ (Common cold) wesentlich beeinflusst werden kann“.

Literatur

1. Gundert-Remy U: Immunmodulation mit Echinacea - therapeutisch wirksam? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 1999; 26: 14-15.
2. Höffler D: Echinacea unwirksam bei der Behandlung von oberen Luftwegsinfektionen bei Kindern - eine randomisierte Studie. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31: 71.
3. Höffler D: Echinacea angustifolia unwirksam bei experimenteller Rhinovirus-Infektion. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2006; 33: 19.
4. Barrett B, Brown R, Rakel D et al.: Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 153: 769-777.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

FAZIT

Echinacea angustifolia und Echinacea purpurea sind in der Behandlung oder Prophylaxe von viralen Infektionen der oberen Luftwege („Erkältung“) unwirksam. Diese unendliche Geschichte zeigt, dass gegen das „autistisch undisziplinierte Denken in der Medizin“ (Bleuler) kein Kraut gewachsen ist.