



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 Verlagsgesellschaft mbH,  
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,  
E-Mail: avp@triplempr.de, Telefax: 02 28/22 45 11  
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](mailto: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 2012



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

## Editorial

Visusverbesserung bei Makulaödem / Fehlentwicklung im Ablauf Seite 50

## Das aktuelle Thema

Surrogate sind meistens nicht therapierelevant – aktuelles Beispiel: Rosuvastatin Seite 51

Kommentar aus hausärztlicher Sicht:

Zum Beitrag „Surrogate sind meistens nicht therapierelevant“ Seite 53

## Therapie aktuell

Sind Dosieraerosole „Selbstläufer“? Seite 54

Die Behandlung von Tendopathien mit lokal applizierten Kortikoiden und anderen Substanzen

Seite 57

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Aggrenox® bei Schlaganfall weniger wirksam als ASS Seite 58

Atypische Antipsychotika – ihr Stellenwert heute Seite 59

## Neue Arzneimittel

Jevtana® (Cabazitaxel) Seite 64

Victralis® (Boceprevir) Seite 66

## Zitate

Mycophenolat ist Azathioprin bei der Lupus-Nephritis überlegen Seite 68

Booster-Impfung gegen Meningokokken Seite 69

Nasale Impfung schützt vor Norovirusinfektion Seite 69

## Aus der Praxis – für die Praxis

Prävention von Dekubitalgeschwüren bei lang liegenden Risikopatienten Seite 70

## Was uns sonst noch auffiel

Die Anwendung von postmortalen bildgebenden Verfahren als Ersatz einer Autopsie Seite 72

## In eigener Sache

Therapieempfehlungen (TE) der AkdÄ Seite 72

## Visusverbesserung bei Makulaödem / Fehlentwicklung im Ablauf

Begonnen hat alles mit der Entdeckung der VEGF-Inhibitoren (VEGF = vascular endothel growth factor) mit ihrem Neoangiogenese-hemmenden und entzündungsbremsenden Effekt bei der feuchten Makuladegeneration. Ranibizumab und Bevacizumab, Biologicals, die sich sehr ähnlich sind, wurden nach ihrer Entwicklung durch Konzernentscheidungen unterschiedlich vermarktet, obwohl beide das gleiche Wirkungspotential besitzen. Ranibizumab, in Deutschland Lucentis®, bekommt sein Einsatzgebiet weltweit im retinalen Bereich. Bevacizumab, Avastin®, schickt sich an, in der Onkologie als Angiogenesehemmer therapeutische Erfolge zu zeigen. Die Hersteller haben nicht die Absicht, eine Vermengung der Indikationsbereiche durch Zulassungsstudien zu belegen. Nur für Lucentis® wurde eine Darreichungsform entwickelt, die intravitreal eingesetzt werden kann. Es ist insoweit für die Onkologie ungeeignet. Und Avastin® ist lediglich zum intravenösen Zugang für den onkologischen Markt geprüft. Eine im Auge geprüfte Darreichungsform existiert nicht. Der Hersteller beabsichtigt dies auch nicht, da er generell in seiner Produktionspalette über keinerlei Erfahrungen in der Augenheilkunde verfügt.

Unternehmenspolitisch will man sich offenbar nicht durch gegenseitigen Wettbewerb weh tun. Über die Hintergründe darf spekuliert werden.

Im Zulassungsverfahren befindet sich für retinale Erkrankungen ein weiterer ähnlicher Konkurrent, der international als VEGF-Trap-Inhibitor bezeichnet wird. Es ist damit zu rechnen, dass eine Zulassungsentscheidung in den nächsten zwölf Monaten in Europa und USA fallen könnte. Auch dieser Wirkstoff muss intravitreal appliziert werden. Möglicherweise nicht so oft wie Lucentis®.

Diese intravitreale Injektion von Wirkstoffen, die noch vor wenigen Jahren

eine extreme Ausnahme war und meist bei besonderen Indikationen während einer stationären Therapie erfolgte, ist inzwischen ambulanter Versorgungsstandard vieler auf die Retinologie spezialisierter Augenärzte geworden. Der EBM hat mit dieser stürmischen Entwicklung der Therapie nicht Schritt gehalten. Es gibt bislang in der kassenärztlichen Versorgung keine EBM-Position, unter der diese Spezialleistung abgerechnet werden kann. Im GOÄ-Bereich wurde inzwischen eine „Analoge Bewertung“ vorgenommen, unter der diese Leistung privat liquidiert werden kann. Eine Einigung im Bewertungsausschuss über eine angemessene Bewertung dieser ärztlichen Leistung ist – soweit man hört – in weiter Ferne. Für GKV-Patienten bedeutet dies, dass sie, sofern keine selektivvertraglichen Regelungen getroffen wurden, gegebenenfalls in Vorlage treten müssen, um anschließend von ihrer Kasse Kostenerstattung zu erhalten. In diesem Kontext gibt es bei einzelnen Kassen Vorabgenehmigungen für eine individuelle Kostenerstattung. Ärzte, die sich auf diesem Feld spezialisiert haben, erfahren eine extrabudgetierte Honorierung einer an sich vertragsärztlichen Leistung, weil es an einer systemkonformen EBM-Regelung mangelt. Der Wirkstoff wird zu Lasten der GKV abgerechnet. Mahnende Briefe des Bundesaufsichtsamts für das Versicherungswesen haben nicht zu einer Flurbereinigung geführt.

Weltweit applizieren Retinologen nicht nur das teure zugelassene Lucentis®, sondern sie verwenden „off label“ Avastin®, indem sie aus der für die Onkologie vorgesehenen Ampulle auseinzeln (oder auseinzeln lassen). Dadurch verbilligt sich die Behandlung ganz erheblich, was in Deutschland manche Kassen veranlasst hat, diese Vorgehensweise stillschweigend zu tolerieren oder gar vertraglich zu fördern. Prospektive randomisierte Zulassungsstudien für Avastin® fehlen. Aber kleinere, nicht aussagekräftige

Studien deuten daraufhin, dass die guten klinischen Erfahrungen vieler Retinologen mit Avastin® nicht auf Phantasien beruhen. In der CATT-Studie wurden Avastin® und Lucentis® head to head bei der AMD (altersbedingte Makuladegeneration) geprüft. Das Ergebnis bestätigt die Gleichwertigkeit der Wirkstoffe bei der senilen Makuladegeneration. Wir hatten unter „Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®) sind bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) gleich wirksam“, in AVP, 38/4, Seite 79, Juli 2011 hierüber berichtet; was nichts daran ändert, dass es für Avastin® weder eine Zulassung bei Augenerkrankungen gibt, noch eine im Auge geprüfte Darreichungsform. Im Gefolge dieser CATT-Studie (1) ist eine Kontroverse über eine höhere Nebenwirkungsquote bei Avastin-Patienten entstanden, über die sogar das Wall Street Journal im April 2011 berichtet hat. Während die Kassen bei „off label use“ sonst immer sehr aufmerksam das Verordnungsgeschehen der Vertragsärzte prüfen und gegebenenfalls einen „sonstigen Schaden“ reklamieren, fehlen bei dieser Indikation Berichte über einschlägige Kassenaktivitäten.

Die FDA hat im August 2011 dringlich davor gewarnt, Avastin® intravitreal zu verwenden, da einige Fälle mit schweren Komplikationen gemeldet worden waren, die nun geprüft werden (u. a. Endophthalmitis). Ähnliche Vorfälle werden auch aus Deutschland berichtet. Genaue Zahlen hat niemand. Der Hersteller von Avastin® rät ausdrücklich davon ab, diesen Wirkstoff außerhalb der zugelassenen Indikation einzusetzen.

Während bei der senilen feuchten Makuladegeneration (AMD) die gefürchtete Verschlechterung des Sehvermögens vornehmlich der Neovaskularisation zugeordnet werden kann, hat sich bei anderen Erkrankungen der Retina als Ursache für die Sehverschlechterung das Makulaödem als Folge von lokalen Entzündungen

dungsprozessen herausgestellt. Insbesondere das Makulaödem bei der diabetischen Retinopathie, bei der Uveitis und bei den Ast- und Zentralvenenverschlüssen in Folge von intravasalen Thrombosen ist zu nennen.

Der antiinflammatorische Effekt der VEGF-Inhibitoren findet deswegen bei den genannten Retinaerkrankungen seinen Einsatz wie auch die altvertraute Gabe von Kortikoiden. Unabhängig von der Studienlage und dem Zulassungsstatus verwenden Retinologen mehrheitlich die meist monatlich zu applizierenden VEGF-Inhibitoren genauso wie bei der feuchten Makuladegeneration. Das ist einerseits historisch begründet, als man experimentell begann zu behandeln, weil zugelassene Therapien nicht existierten. Andererseits wird dies auch befördert durch eine fehlende EBM-Regelung.

Bei der Uveitis mit Makulaödem ist nun Ozurdex® 700 Mikrogramm Dexamethason zugelassen, welches nur alle sechs Monate appliziert werden muss. Und bei dem Makulaödem infolge der Ast- und Zentralvenenthrombose war Ozurdex® das erste zugelassene Therapieprinzip. Inzwischen hat Lucentis® ebenfalls die Zulassung, muss aber bis zu 6-mal in einem halben Jahr gegenüber einmal bei Ozurdex® gegeben werden. Das große Feld des diabetischen Makulaödems wird demnächst von den einschlägigen Substanzen und ihren Anwendern hart umkämpft werden, Lucentis® ist seit Frühjahr 2011 für diese Indikation im Markt.

Neben Dexamethason strebt ein weiterer Hersteller eines bekannten Kortisonde-

rivats (Fluocinolon acetonid) in USA und Europa eine Zulassung für das diabetische Makulaödem an. Der Markt ist in Bewegung.

Es handelt sich vornehmlich um alte Menschen, von deren Krankheiten hier die Rede ist. Diese fürchten vor allem den Verlust ihrer Alltagskompetenz durch Verlust oder Verschlechterung ihres Sehvermögens. Sie sind ohnehin meist durch weitere Leiden bereits eingeschränkt (Arthrosen, kardiovaskuläre Probleme, Neuropathien etc.). Der hohe Leidensdruck bei Sehstörungen veranlasst die Inanspruchnahme des Systems. Dieses ist im Bereich der retinalen Erkrankungen unübersichtlich und nicht patientenfreundlich geregelt. Falsche Leistungsanreize provozieren Vorgehensweisen, die eine seriöse Nutzenrisikoabschätzung durch Missachtung des Zulassungsstatus und der intravitrealen Applikationsfrequenzen vermissen lassen. Die Erkenntnis ist banal: immer wenn man als Arzt in den Körper eines Menschen ein Medikament durch Injektion inkorporiert, entsteht eine Infektionsgefährdung. Das ist mitunter unvermeidlich, wenn auch selten. Aber wo man ein Risiko vermeiden kann, ohne das Therapieziel zu gefährden, sollte man es tun.

Der GBA könnte durch klare Therapiehinweise den Anstoß geben, die Versorgung dieser Menschen mit retinalen Erkrankungen wirtschaftlicher und risikoärmer zu gestalten, nachdem zugelassene Therapien nunmehr zur Verfügung stehen. Vielleicht spornt das dann den Bewertungsausschuss an, eine systemadäquate EBM-Regel zu finden als Vor-

## FAZIT

Für die Visusverbesserung bei Makulaödem steht heute eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung. Weite Bereiche dieser Therapie sind aber nach wie vor nicht geregelt, so dass für Arzt und Patient viel Unsicherheit entsteht – für den Arzt, da er sich zum Off-Label-Use gedrängt sieht und seine Honorierung unklar bleibt, für den Patienten, da die Kostenübernahme nicht geklärt ist. Die zuständigen Gremien sind hier zu raschem Handeln aufgefordert.

aussetzung für ein geordnetes Versorgungsmanagement im Sachleistungssystem der GKV.

## Literatur

1. Martin DF, Maguire MG, Ying GS et al.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908.

## Interessenkonflikte

Der Autor hat zu Fragen der rationellen Pharmakotherapie in den zurückliegenden Jahren Sitzungs- und Vortragshonorare von KVen, Kassen und zahlreichen Pharmafirmen erhalten.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Bad Soden-Salmünster*  
*JÜRGEN.BAUSCH@kvhessen.de*

## Das aktuelle Thema

# Surrogate sind meistens nicht therapierelevant – aktuelles Beispiel: Rosuvastatin

Surrogate – Surrogatparameter und Surrogatendpunkte – sind beliebte Zielparameter in klinischen Studien. Lerche la Cour et al. (1) identifizierten in den

Jahren 2005 und 2006 in sechs renommierten medizinischen Zeitschriften 109 von 626 randomisierten Studien als Studien, in denen Surrogate Zielpara-

meter waren. Das waren 17 % der publizierten Studien. Die meisten davon, nämlich 45 (= 41 %) erschienen im *New England Journal of Medicine*, wobei kar-

diologische Themen überwogen. Die Validität der Surrogate wurde nur in 35 % der Arbeiten diskutiert.

Die im Folgenden kurz besprochene Arbeit (von AstraZeneca unterstützt) passt in dieses Schema: Surrogate, NEJM, koronare Atherosklerose, fehlender Validitätsbezug.

#### Studienglossar

AURORA – A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (2009)

CAST – Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (1991)

CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (2007)

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiaca – Heart Failure Trial (2008)

INTACT – International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (1990)

JUPITER – Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (2008)

SATURN – Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin (2011)

### Rosuvastatin versus Atorvastatin – SATURN

In SATURN wurden 1.039 Patienten (20–75 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit über 104 Wochen entweder mit Rosuvastatin (40 mg/Tag) oder mit Atorvastatin (80 mg/Tag) behandelt. Ziel der Studie war es, das Ausmaß der Rückbildung der Atherosklerose durch diese intensive Statinbehandlung zu erkunden. Dazu dienten zwei Surrogatendpunkte, die mittels intravaskulärer Ultrasonografie ermittelt wurden: der primäre Endpunkt

PAV (percent atheroma volume, %) und der sekundäre Endpunkt TAV (total atheroma volume, mm<sup>3</sup>).

Auf der Basis von PAV und TAV wurde unter Atorvastatin eine Regression der Erkrankung bei 63,2 % bzw. bei 64,7 % der Patienten und unter Rosuvastatin bei 68,5 % bzw. bei 71,3 % der Patienten erzielt. Danach ist Rosuvastatin geringfügig wirksamer als Atorvastatin ( $p = 0,07$  bzw.  $p = 0,02$ ). Auch das Lipidprofil wurde durch Rosuvastatin stärker verbessert als durch Atorvastatin (2).

Dass durch Rosuvastatin alle Surrogate etwas günstiger beeinflusst wurden als durch Atorvastatin war vorhersehbar, da – bezogen auf die prozentuale LDL-Cholesterinsenkung – 80 mg Atorvastatin nur 20 mg Rosuvastatin äquieffektiv sind (3). Die 40 mg-Dosis von Rosuvastatin musste also a priori überlegen sein. Die Frage ist: Was hat AstraZeneca bewogen, diese merkwürdige Studie zu initiieren?

### Rosuvastatin – klinische Endpunkte (sine effectu)

In den drei „Sekundärpräventionsstudien“ CORONA (Patienten mit Herzinsuffizienz), GISSI-HF (Patienten mit Herzinsuffizienz) und AURORA (Patienten mit Hämodialyse) war Rosuvastatin (10 mg/Tag) nicht wirksamer als Placebo. Das betraf sowohl die primären Endpunkte als auch die Gesamtmortalität.

In der „Primärpräventionsstudie“ JUPITER wurden „gesunde“ Teilnehmer, jeweils 8.901 Personen entweder mit Placebo oder mit Rosuvastatin (20 mg/Tag) behandelt. Nach 1,9 Jahren wurde die Studie vorzeitig beendet, weil der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revascularisation oder Hospitalisation wegen instabiler Angina pectoris) unter Placebo von 2,8 % und unter Rosuvastatin nur von 1,6 % der Patienten erreicht wurde. Der Unterschied ist zwar hoch signifikant ( $p < 0,00001$ ), aber klinisch praktisch irrelevant (absolute Risikoreduktion, ARR = 1,2 %; number needed to treat, NNT = 83; number treated needlessly, NTN = 82). Die Gesamtmortalität

wurde um 0,6 % gesenkt (NNT = 167, NTN = 166) (4).

Es gab also bisher keine Endpunktstudie, in der für Rosuvastatin ein Nutzen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte – Nutzen verstanden als Verbesserung der Prognose der Patienten, von einem im AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) geforderten Zusatznutzen gegenüber anderen Statinen ganz zu schweigen. Insofern war SATURN eine „Flucht nach vorn“ – allerdings mit einem doppelten Makel. Zum einen waren die Dosen von Atorvastatin und Rosuvastatin von vornherein nicht äquivalent. Das ist aber entscheidend, da definitionsgemäß „Pharmaka biologisch wirksame Dosen von Stoffen sind“ (5). Zum anderen wurden nur Surrogate erfasst, was, wie in der Vergangenheit schon wiederholt gezeigt wurde, zu fatalen Irrtümern und Trugschlüssen führen kann. An zwei sehr frühe Beispiele sei nachfolgend erinnert.

### Surrogate führen in die Irre – CAST und INTACT

Über viele Jahre wurde davon ausgegangen, dass durch eine erfolgreiche Behandlung potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien nach einem Herzinfarkt die Prognose der Patienten verbessert werden könne. Die Behandlung solcher Patienten mit Antiarrhythmika war deshalb „Goldstandard“. 1991 wurde die CAST-Studie veröffentlicht (6). In ihr wurden die Antiarrhythmika Encainid und Flecainid gegen Placebo vergleichend untersucht. Nach einer Zwischenauswertung wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da unter Encainid 10,2 % der Patienten verstorben waren, unter Flecainid 5,9 %, unter Placebo aber nur 3,5 %. Die Prognose der Patienten wurde also nicht verbessert, sondern verschlechtert.

In der INTACT-Studie wurde bei Patienten mit gesicherten Veränderungen der Koronararterien gefunden, dass unter Nifedipin (80 mg/Tag) nach drei Jahren weniger neue Läsionen (Stenosen, Okklusionen) auftraten (60 % der Patienten) als unter Placebo (82 % der Patienten). Dieser Surrogatendpunkt ist aber

insofern invalide, weil unter Nifedipin 8 Patienten (4,6 %) einen kardialen Tod erlitten, unter Placebo jedoch nur 2 Patienten (1,1 %) (7).

Seit Anfang der 1990er Jahre wissen wir also, dass Surrogate nicht therapierelevant sein müssen. Die Reihe dieser Beispiele ließe sich fortsetzen.

## Notabene

Für die nationalen und internationalen Behörden (BfArM, PEI, EMA, FDA usw.) sind Surrogate zulassungsrelevant. Die „Zulassung“ eines Präparates ist aber nicht mit dem vom Arzt geforderten Behandlungsstandard gleichzusetzen (8).

Das bedeutet, dass Entscheidungen der Behörden oft nicht den berechtigten Interessen der Patienten und Ärzte nach Sicherheit und Wirksamkeit entsprechen.

## Literatur

1. la Cour JL, Brok J, Gotzsche PC: Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ* 2010; 341: c3653.

## FAZIT

Für Rosuvastatin (Crestor®) konnte bisher kein klinisch relevanter Nutzen (= Verbesserung der Prognose der Patienten) im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden.

SATURN ist darüber hinaus auch ungeeignet, einen Zusatznutzen von Rosuvastatin im Vergleich zu einem anderen Statin zu demonstrieren.

Die Wirkung von Pharmaka auf Surrogate ist allenfalls Hypothesen generierend aber nicht therapierelevant.

2. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al.: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.

3. FDA: FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>. Safety Announcement; 8. Juni 2011. Zuletzt geprüft: 19. Januar 2012.

4. Meyer FP: Leserbrief: Rosuvastatin. *internist prax* 2011; 51: 614–616.

5. Scheler W: Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie. 3. Aufl.; Jena: Gustav Fischer Verlag, 1989.

6. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–788.

7. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W et al.: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). INTACT Group Investigators. *Lancet* 1990; 335: 1109–1113.

8. Ulsenheimer K: Leitlinien und medizinischer Standard: Stellungnahme aus juristischer Sicht. *internist prax* 2011; 51: 481–483.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de*

# Kommentar aus hausärztlicher Sicht: Zum Beitrag „Surrogate sind meistens nicht therapierelevant“

Unserem Autor Prof. F. P. Meyer ist in vollem Umfang zuzustimmen, dass Surrogatparameter ein wenig taugliches Instrument darstellen, wenn es um die Frage geht, ob eine medikamentöse therapeutische Wirkung einen klinischen Nutzen hat. Denn Ärzte und Patienten brauchen zur Lösung von gesundheitlichen Problemen Wirkstoffe, die einen nachweisbaren klinisch relevanten Nutzen (Vorteil) vor dem haben, was gegenwärtig Therapiestandard ist. Kosmetik von Laborwerten und geringe Verbesserungen von Funktionsparametern können, müssen aber nicht mit einem gesteigerten Nutzen für einen Patienten verbunden sein. (Obwohl wir Ärzte das zu gerne zu glauben geneigt sind!). Ähnliches gilt für manche bildgebenden Be-

funde, z. B. bei Multipler Sklerose oder der Osteoporose.

Andererseits gibt es Situationen, wo ein klinischer Nutzenbeleg durch eine Langzeitstudie erst erbracht werden kann, wenn der Patentablauf eines neuen Wirkstoffes längst überschritten sein wird. Eine Impfung gegen das HPV-Virus wird das Cervixcarzinom erst in 20 Jahren vermeiden helfen. Die Therapie der Hepatitis C mit Interferon und antiviralen Substanzen soll klinisch den Ausbruch einer Zirrhose oder eines Leberzellcarzinoms verhindern. Der klinische Nachweis in Langzeitstudien setzt aber Laufzeiten von mindestens 15 Jahren voraus.

Die Senkung des Blutzuckers heilt keinen Diabetiker und verhindert keinen diabetestypischen kardiovaskulären Tod, es sei denn, man kann solche gewünschten Effekte in riesigen Studien über lange Distanzen zeigen. Dennoch werden neue Diabetesmedikamente zugelassen, weil sie ein allerdings nicht unwichtiges Surrogat – den erhöhten Blutzucker – absenken.

Studien kosten Geld. Je länger sie dauern, desto teurer werden sie. Und die Zahl der eingeschlossenen Probanden treibt die Kosten in extreme Höhen. Da Studien ein legitimes Herstellerinteresse verfolgen, – es geht um die erfolgreiche Vermarktung eines Arzneimittels –, ist die Forderung nach klinisch relevan-

ten Endpunkten – und nicht nach Surrogaten – immer dann zu erfüllen, wo sie machbar, bezahlbar und zumutbar sind. Dennoch wird es immer auch Fallkonstellationen geben, wo dieser Goldstandard „klinisch relevanter Endpunkt“ nicht eingehalten werden kann. Die Hepatitis C ist dafür ein gutes Beispiel. Und für die Sulfonylharnstoffe fehlen uns bis zum heutigen Tag ausreichende Belege dafür, dass sie diabetestypische kardio-

vaskuläre Komplikationen vermeiden helfen, obwohl sie weltweit zur Standardtherapie bei Diabetes Typ II eingesetzt werden. Mit Blick auf die realen Patientlaufzeiten und in der Gewissheit, dass Kostenträger für firmenunabhängige Langzeitstudien mit harten klinischen Endpunkten fehlen, wird der prinzipielle zu fordernde „Goldstandard“ auch nach AMNOG nicht immer erreicht werden.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Bad Soden-Salmünster  
juergen.bausch@gmx.de*

## Therapie aktuell

### Sind Dosieraerosole „Selbstläufer“?

Um es vorweg zu sagen: nein, keinesfalls sind Dosieraerosole „Selbstläufer“, deren sichere, korrekte Anwendung nach der ärztlichen Verordnung gewährleistet ist. Während technische Defekte der meist von Lohnherstellern vorgefertigten Inhalatoren selten sind, schlagen häufige Fehlanwendungen in der Praxis nachhaltig zu Buche.

Die veröffentlichten Angaben hierzu schwanken naturgemäß, gemeinsam ist ihnen jedoch eine häufigere Fehlanwendung von Druckgas-Dosieraerosolen (Beispiele weiter unten) verglichen mit Atemzug-gesteuerten Inhalatoren (Beispiele weiter unten). Bei alten Patienten mit einem Durchschnittsalter von ungefähr 71 Jahren inhalierten nach objektiven Meßkriterien (Infrarotsensor im Mundstück, Spirometer) mit Druckgas-Aerosolen nur 36 % der Patienten korrekt, bei Atemzug-gesteuerten Inhalatoren waren es 64 % (1). Lag das Patientenkollektiv in einem Altersbereich von 22 bis 88 Jahren, so ergab sich dennoch ein ähnliches Bild: nur 79 % der Patienten konnten Druckgasaerosole korrekt anwenden, während es bei Atemzug-gesteuerten Inhalatoren 91 % waren, jeweils übrigens nach eingehender technischer Einweisung (2). Auch bei Kindern (Durchschnittsalter ungefähr 12 Jahre) zeigte sich ein ähnliches Bild: Atemzug-gesteuerte Pulverinhalatoren wurden mit einer signifikant besseren Technik angewendet als Druckgas-Dosier-

aerosole (85,7 % „Score“ gegenüber 61,9% „Score“) (3). Die Anwendung wurde deutlich schlechter, wenn die Patienten statt eines einzigen gleichzeitig zwei Inhalatoren mit verschiedenen Bauprinzipien anwendeten (statt 87 % „Score“ nur noch 61,3 % „Score“).

#### Bauarten der Inhalatoren

Wesentlich ist die Unterscheidung zwischen

- Druckgas-Dosieraerosolen,
- Atemzug-gesteuerten Dosieraerosolen und
- Atemzug-gesteuerten Pulverinhalatoren.

#### Druckgas-Dosieraerosole

Das unter Druck verflüssigte Treibgas enthält die Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Bei einem Sprühstoß dehnt sich das freigesetzte Treibgas schlagartig aus. Dadurch entsteht aus dem vorher gelösten Wirkstoff ein Lösungsaerosol oder aus den vorher suspendierten Wirkstoffpartikeln ein Pulveraerosol.

Die Druckgasbehältnisse enthalten kein Steigrohr. Deshalb muss die Anwendung immer „kopfüber“ erfolgen: der Boden des Behältnisses befindet sich oben und wird mit dem Zeigefinger umfasst, das Mundstück befindet sich unten und wird vom Daumen gehalten. Die Anwendung erfolgt im Sitzen oder Stehen. Kurz nach

Beginn des Einatmens muss der Sprühstoß ausgelöst werden, danach der Atem 5 bis 10 Sekunden angehalten werden. Dann wird das Mundstück abgesetzt und mit der Kappe verschlossen.

Bei hohem Wirkstoffanteil treten leicht Ablagerungen auf, entweder am oder im Ventilstift des Druckbehälters bzw. der den Ventilstift aufnehmenden Bohrung des Plastikmundstücks. Mindestens einmal wöchentlich ist das Mundstück vom Druckbehälter abzunehmen und je nach Herstellerangaben unter fließendem Wasser oder mit einem trockenen Tuch zu reinigen.

Patientenfehler können umfassen: die Verschlusskappe wird erst gar nicht vom Mundstück entfernt, der Sprühstoß wird in die umgebende Raumluft gerichtet und dann wird eingeatmet, Sprühstoß und Einatmen sind nicht aufeinander abgestimmt, das Gerät ist völlig mit Ablagerungen verklebt und funktionsuntüchtig, die Patienten vergessen das Schütteln (Suspension!) vor der Anwendung mit der Folge der ungenauen Dosierung.

Beispiele aus dem Handel (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Aarane® N, Allergospasmin®, Atrovent® Dosieraerosol, Berodual® N Dosier Aerosol, Berotec® N Dosier Aerosol, Foradil® Spray, Junik® Dosieraerosol u. a.

### Spacer

Die hohe Austrittsgeschwindigkeit (30 bis 50 m/s) des Treibgases führt zu einem unerwünschten Niederschlag von Wirkstoffpartikeln  $> 5\mu\text{m}$  in der Mundhöhle und der Rachenwand. Die Primärpartikel (Größe: 30 bis 50  $\mu\text{m}$ ) bestehen nach Austritt aus dem Sprühkopf noch aus Wirkstoff und Treibgas. Erst nach einigen Sekunden ist der Treibgasanteil verdunstet, die Partikelgröße sinkt. Wegen des geringen Abstandes zwischen Sprühkopf und Mundhöhle kann kaum eine zeitliche Koordination von Sprühstoß und Einatmung erfolgen. Abhilfe können vorgeschaltete Wirkstoffkammern aus Metall oder Kunststoff schaffen, die auf das Mundstück aufgesteckt werden (Spacer oder Open Spacer). Einen variablen, dehnbaren Anschluss gibt es für viele Aerosol-Typen: AeroChamber<sup>®</sup>, Vortex<sup>®</sup>. Einen nicht-dehnbaren, gerätespezifischen Anschluss haben z.B. Volumatic<sup>®</sup>, Babyhaler<sup>®</sup>. Der Sprühstoß erfolgt dann in den Spacer hinein, aus dem der Patient das Aerosol einatmet. Größere, nicht bronchiengängige Partikel schlagen sich schon in der Kammer nieder, damit scheiden sich auch weniger Partikel in Mundhöhle und Rachen ab, so dass lokale (z. B. Mundsoor nach inhalativen Glucocorticoiden) oder systemische Nebenwirkungen vermindert werden. Die Patienten müssen auch nicht mehr zwingend den Sprühstoß mit dem Einatmen koordinieren. Regelmäßige Reinigung ist auch für die Spacer obligat.

### Atemzug-gesteuerte Dosieraerosole

Hier löst der Atemzug des Patienten den Sprühstoß aus. Die Inhalatoren werden durch einen Federmechanismus gespannt. Der Atemfluss des Patienten sollte 25–30 L/min betragen. Die Lippen müssen immer fest das Mundstück umschließen, um einen ausreichenden Atemzug sicherzustellen. Vor der Anwendung ist der jeweilige Inhalator zu schütteln und bei der Anwendung mit dem Mundstück senkrecht nach unten zu halten. Zwei verschiedene Systeme sind mit dem Treibgas Norfluran verfügbar:

- Autohaler<sup>®</sup> und
- Easi-Breathe<sup>®</sup>.

Beim Autohaler muss zum Laden vor In-

halation ein Kipphebel nach oben bis zum Einrasten umgelegt werden. Beim tiefen Einatmen wird das System dann ausgelöst. Der Lufteinlass an der Unterseite darf dabei nicht durch die Hand verdeckt werden. Der Kipphebel wird danach in die waagrechte Ausgangsposition zurückgelegt.

Beim Easi-Breathe<sup>®</sup> Inhalator wird das Spannen des Federmechanismus bereits durch das Wegklappen der Schutzkappe des Mundstücks nach unten bewirkt.

Beim Autohaler<sup>®</sup> soll das Mundstück mindestens einmal wöchentlich mit einem trockenen Tuch gereinigt werden, jedoch darf das Gerät dabei nicht in Wasser gespült oder zerlegt werden. Beim Easi-Breathe<sup>®</sup> ist nach Entfernen des Druckgasbehälters drei- bis viermal wöchentlich mit warmem Wasser das Mundstück zu spülen und dann zu trocknen.

Beispiele: Salbulair<sup>®</sup> Autohaler<sup>®</sup>, Junik<sup>®</sup> Autohaler<sup>®</sup>, Ventolair<sup>®</sup> Easi-Breathe<sup>®</sup>

### Pulverinhalatoren

Pulverinhalatoren sind treibgasfreie Systeme, die durch den Atemzug ausgelöst werden müssen. Die Pulverinhalation hat durchaus Vorteile, weil kein Kältereiz an der Schleimhaut wie durch Treibgas gesetzt wird, die Austrittsgeschwindigkeit gering ist und die Koordination zwischen Sprühstoß und Einatmen entfällt. Der Nachteil ist allerdings, dass der Atemzug oft 60 L/min (Aerolizer: 100–120 L/min) betragen muss und daher der Einsatz bei akuter Atemnot ausscheidet. Für Kinder  $< 6$  Jahre sind diese Inhalatoren ebenfalls nicht geeignet. Außerdem sind Pulverinhalatoren allesamt sehr feuchtigkeitsempfindlich. Bei Feuchtigkeit kann das Pulver nicht desagglomerieren. Wird also in das Gerät hineingeatmet, ist auch mit Dosisverlusten zu rechnen, weil die im Gerät bereits abgeteilte Pulvermenge durch die feuchte Atemluft verklebt. Feuchte Hände beim Einlegen der Pulverkapseln haben eine ähnliche Wirkung. Dosisverluste können auch eintreten, wenn nach dem Laden, also dem Bereitstellen der Pulverdosis, das Gerät geschüttelt oder etwa in der Tasche herumgetragen wird. Der

größte Teil des Pulvers besteht aus dem Hilfsstoff Laktose, an dem die mikronisierten Wirkstoffe anhaften.

Pulverinhalatoren können sein:

- wiederbeladbar: Aerolizer<sup>®</sup>, Cyclohaler<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>, Handihaler<sup>®</sup>, Jethaler<sup>®</sup>, Onbrez<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup>, Spinhaler<sup>®</sup>
- nicht wiederbeladbar: Diskus<sup>®</sup>, Easysyhaler<sup>®</sup>, Turbohaler<sup>®</sup>, Twisthaler<sup>®</sup>

### Wiederbeladbare Pulverinhalatoren

Sie werden entweder mit Hartgelatine-kapseln (z. B. Foradil F<sup>®</sup>, und Spiriva<sup>®</sup> Hartkapseln beim Handihaler<sup>®</sup>) oder mit einzelverblisterten Pulverdosen (Sanasthmyl<sup>®</sup> Rotadisk<sup>®</sup> beim Diskhaler<sup>®</sup>) befüllt oder sie haben ein Wirkstoffreservoir mit 100 bis 200 Einzeldosen (z. B. Budecort<sup>®</sup> Novolizer<sup>®</sup>, Formotop<sup>®</sup> Novolizer<sup>®</sup>, Novopulmon<sup>®</sup> Novolizer<sup>®</sup>).

Die Einzeldosen in den Hartkapseln oder den Einzelblistern werden im Gerät durch einen Metalldorn angestoichen. Die Hartkapseln können dabei durchaus auch einmal splitteln, so dass harmlose Gelatinesplitter in Mundhöhle und Rachen gelangen können. Die Patienten hören bei korrekter Inhalation mit dem Aerolizer<sup>®</sup> ein schwirrendes Geräusch, weil durch den Atemzug eine Drehung der Gelatine-kapsel ausgelöst wird, die zur Freisetzung des Wirkstoffs führt. Beim Novolizer<sup>®</sup> zeigt ein ziemlich lautes Klickgeräusch (das ungeübte Patienten irritieren kann) die richtige Inhalation an.

Die Wirkstoffkapseln sind wegen der geringen Wirkstoffmengen regelhaft nur teilweise befüllt. Eine irrtümliche orale Einnahme der Hartgelatine-kapseln durch den Patienten ist in der Praxis vorgekommen.

### Nicht wiederbeladbare Pulverinhalatoren

Sie enthalten ein Mehrdosis-Reservoir. Das Abteilen der Einzeldosen erfolgt entweder durch Drehen einer Lochscheibe bzw. einer ähnlichen Vorrichtung (Easysyhaler<sup>®</sup>, Turbohaler<sup>®</sup>, Twisthaler<sup>®</sup>) oder ist bereits durch ein aufgewickeltes Band mit einzelverblisterten Wirkstoffdosen vorgegeben (Diskus<sup>®</sup>). Sicherungsme-

chanismen verhindern bei Mehrfachbetätigung eine Überdosierung, die überzähligen Dosen werden automatisch verworfen oder müssen ausgeklopft werden (Easyhaler®).

Der Easyhaler® wird zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten, kräftig geschüttelt und zwischen den Fingern der Federmechanismus zusammengedrückt bis zu einem Klickgeräusch. Damit ist der Easyhaler® geladen und nach Zurückgleiten in die Ausgangsposition kann die Inhalation wie beim Autohaler® vorgenommen werden.

Der Turbohaler® enthält keinen Hilfsstoff, sondern nur Wirkstoff. Die Wirkstoffmenge ist allerdings so gering, dass der Patient sie bei der Inhalation nicht bemerkt. Dies kann zum einen zur irri- gen Vorstellung führen, das Gerät sei leer oder arbeite nicht korrekt. Da der Turbohaler® auch ein Trockenmittel ent- hält, das sich beim Schütteln hörbar be- wegt, können zum anderen auch geleerte Turbohaler® fälschlich noch als gefüllt beurteilt werden.

Beispiele aus dem Handel (ohne An- spruch auf Vollzähligkeit): Aeromax® Diskus®, Atemur® Diskus®, Flutide® Dis- kus®, Serevent® Diskus®, Viani® Diskus®, Aerodur® Turbohaler, Pulmicort® Turbo- haler®, Symbicort®, Turbohaler®, Asma- nex® Twisthaler®.

#### **Druckluftvernebler Respimat®**

Ähnlich wie bei einem Druckdosieraero- sol wird der Sprühstoß durch Knopf- druck ausgelöst, allerdings mit dem Un- terschied, dass der Respimat® kein Treib- gas enthält. Der Sprühstoß tritt deshalb wesentlich langsamer aus. Die Koordi- nation zwischen Sprühstoß und Einat- men ist daher wesentlich einfacher als bei den Druckdosieraerosolen. Nach Einsetzen der Wirkstoff-Kartusche muss in Richtung Fußboden mehrfach aus- gelöst werden, um das System zu füllen. Erst wenn eine sichtbare Sprühwolke austritt, ist der Inhalator betriebsbereit. Beispiele aus dem Handel (ohne An- spruch auf Vollzähligkeit): Berodual® Respimat®, Spiriva® Respimat®.

## FAZIT

– Inhalatoren müssen aufgrund ihrer un- terschiedlichen Bauart bei der Verord- nung auf den Patienten abgestimmt wer- den. Fehlerhafte Anwendungen durch die Patienten sind häufig. Erforderlich ist stets eine Einweisung. Bei Druckgasae- rosolen ist wegen der für den Patienten schwierigen Koordination zwischen Sprühstoß und Atmung die kombinierte Anwendung eines Spacers ratsam. Atemzuggesteuerte Dosieraerosole oder Pulveraerosole erfordern einen re- lativ hohen Atemfluß von 25–30 L/min bzw. von 60–120 L/min. Bei akuter Atem-

not sind sie daher ungeeignet. Eine falsche Anwendung, vor allem das Hin- einatmen in den Inhalator, kann bei pul- verförmigen Wirk- und Trägerstoffen zum Verkleben und völligen Funktions- verlust des Inhalators führen.

Noch ein Hinweis zum Schluss: wenn durch Rabattverträge der Hersteller mit den Kassen der Apotheker das Rabatt- Präparat abgeben muss, da der Arzt „aut idem“ nicht angekreuzt hat, was aus Angst vor Regressen oft geschieht, dann wird der verunsicherte Arzt und Patient noch zusätzlich verwirrt.

## Literatur

1. Chapman KR, Love L, Brubaker H: A comparison of breath-actuated and conventional metered-dose inhaler inhalation techniques in elderly subjects. *Chest* 1993; 104: 1332–1337.
2. Lenney J, Innes JA, Crompton GK: In- appropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven in- halation devices. *EDICI. Respir Med* 2000; 94: 496–500.
3. Alotaibi S, Hassan WM, Alhashimi H:

Concurrent use of metered dose inha- lers without spacer and dry powder inha- lers by asthmatic children adversely affect proper inhalation technique. *Inter- net J Pediatr Neonatol* 2011; 13: 29.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

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

## Merkblatt „Inhalatoren“

- Inhalatoren sind trotz detaillierter Gebrauchsinformationen erklärungsbedürftige Arzneimittel.
- Oftmals sind lediglich die Ventilstifte und Bohrungen der Mundstücke bei den eingesandten Inhalatoren durch verklebte Pulverrückstände verstopft. Nach Entfernung der Rückstände funktionieren viele Inhalatoren wieder einwandfrei.
- Die Patienten dürfen nicht in das Gerät ausatmen, da die feuchte Atemluft zu einem Verkleben des pulverförmigen Trägers führt.
- Viele Inhalatoren werden in Abhängigkeit vom Atemzugvolumen ausgelöst. Daher müssen die Lippen das Mundstück fest umschließen.
- Häufig moniert der Patient, er habe die Inhalation des Pulvers durch Schmecken oder Riechen gar nicht feststellen können. Hier ist der Patient über die geringen inhalierten Mengen im Bereich weniger Mikrogramm aufzu- klären, die organoleptisch nicht wahrgenommen werden können.
- Aufgrund dieser geringen Wirkstoff- und Trägermengen kann auch der Fül- lungsgrad eines Inhalators nicht durch Differenzwägung mit einer Waage er- mittelt werden.
- Viele Zählwerke funktionieren in Fünfer- oder Zehnerschritten. Daher bedeu- tet ein momentan sich nicht bewegendes Zählwerk nicht unbedingt den Funk- tionsverlust des Gerätes.
- Auch wenn das Zählwerk einen leeren Inhalator anzeigt, können Schüttel- geräusche weiterhin einen Füllungsgrad vortäuschen. Diese Schüttelgerä- uche sind für eine Aussage über den Füllungsgrad mit Wirkstoff belanglos. Sie stammen vom Trocknungsmittel.

# Die Behandlung von Tendopathien mit lokal applizierten Kortikoiden und anderen Substanzen

Die schmerzhafte Über- oder Fehlbelastung von Sehnen und Sehnenansätzen – Tendopathien oder Insertionstendopathien – betrifft häufig junge aktive Menschen sowie Patienten mittleren Alters und stellt eine *primär nicht-entzündliche* Erkrankung dar. Histologisch charakterisiert ist die Tendopathie durch eine angiofibroblastische Hyperplasie mit Zunahme des zellulären Anteils, Neovaskularisation, gesteigerter Proteinsynthese und gestörter Matrixstruktur, jedoch *ohne inflammatorische Komponente* (1–4). Ein weit verbreiteter Therapieansatz der Tendopathie stellt die lokale Kortikoid-Injektion dar. Wir berichteten bereits an dieser Stelle (5;6), dass die Injektion einer Glukokortikoid-Lokalanästhetikum-Lösung kurzfristig die Beschwerden beim sogenannten Tennisarm lindern kann. Jedoch führten die mäßigen klinischen Langzeitergebnisse, die unerwünschten Wirkungen sowie der fehlende histologische Nachweis entzündlicher Veränderungen zu einer wachsenden Verbreitung alternativer Behandlungsformen.

In einer im Jahr 2010 im *The Lancet* publizierten Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien untersuchten Coombs et al. (4) die kurz- (bis zu 4 Wochen), mittel- (bis zu 26 Wochen) und langfristige (über 1 Jahr) andauernde Wirksamkeit und das Risikoprofil einzelner Substanzen zur Behandlung der Tendopathie unterschiedlicher Regionen, mit besonderer Berücksichtigung der lokalen Kortikoid-Injektion. Die Studienergebnisse wurden hinsichtlich der Parameter Schmerz, Funktion, subjektive Patientenzufriedenheit und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausgewertet. Der Behandlungserfolg bei der Epicondylitis lateralis et medialis sowie der Tendopathien der Rotatorenmanschette, der Achillessehne und der Patellarsehne wurde ausgewertet. Der Erfolg der peritendinösen Injektion von insgesamt 10 verschiedenen Substanzen (u. a.

Kortison, Polidocanol, Platelet-rich plasma (PRP), Botulinumtoxin, Hyaluronsäure, Prolotherapie<sup>1)</sup> wurde mit Placeboinjektionen, der oralen NSAR-Gabe, Physio- und Elektrotherapie, der Versorgung mit orthopädischen Hilfsmitteln und der reinen Beobachtung verglichen.

Eingeschlossen wurden 41 von insgesamt 3.824 Studien, die in acht Datenbanken identifiziert wurden. Erfasst wurden die Daten von 2.672 Patienten. Voraussetzung war, dass die Wirksamkeit einer oder mehrerer peritendinöser Injektionen mit einem Placebo oder einer anderen konservativen Behandlungsform verglichen wurde, und dass die Qualität der wissenschaftlichen Untersuchungen mehr als 50 % auf einer modifizierten „physiotherapy evidence database scale“ (PEDro – Checkliste zur Beurteilung der internen Validität und statistischen Güte; Centre for Evidence-Based Physiotherapy, Sydney, Australien) erreichte.

Die Autoren heben als eine der wesentlichen Beobachtungen hervor, dass die peritendinöse Kortikoid-Injektion zur Behandlung der *Epicondylitis lateralis* („Tennisellenbogen“), verglichen mit anderen Interventionen zu einer kurzfristigen Beschwerdeverbesserung führte, sich dieser Effekt jedoch dosis- und suspensionsunabhängig mittel- und langfristig umkehrt. Eine eindeutige Beurteilung des Behandlungserfolges der

Kortikoid-Injektionen bei *Rotatorenmanschetten Tendopathien*, konnte aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht festgestellt werden. Eine fundierte Aussage basierend auf der Auswertung mehrerer Studien, in denen Kortison mit Placeboinjektionen bei der *Epicondylitis medialis* sowie der *Achilles- und Patellarsehmentendopathie* verglichen wurden, konnte aufgrund der unzureichenden Datenlage auch nicht getroffen werden. Immerhin scheint die Kortikoid-Injektion wenig gefährlich zu sein: Coombs et al. (4) beobachteten lediglich bei einem von 991 Patienten eine Sehnenruptur als schwerwiegende Komplikation. Für die Metaanalyse alternativer Substanzen mit einem Placebo in der Therapie der *Epicondylitis lateralis* lag jeweils nur eine randomisierte und kontrollierte Studie hoher Qualität vor. Diese zeigte, dass die Injektion von (a) Hyaluronsäure kurz-, mittel- und langfristig, (b) Botulinumtoxin kurzfristig und (c) von Glukose/Lokalanästhetikum (Prolotherapie) mittelfristig, zu einer signifikanten Schmerzlinderung führte. Hingegen war die lokale Injektion von Polidocanol, Aprotinin und Platelet-rich Plasma bei der Behandlung der Achillessehnentendopathie Placebo nicht überlegen.

Die Autoren ziehen folgende Schluss: Bei der Behandlung der Epicondylitis lateralis, können, trotz kurzfristig nachgewiesener Wirkung der Kortikoid-Injektionen, langfristig nichtkortikoidale

## FAZIT

Peritendinöse Kortikoid-Injektionen zur Behandlung der Epicondylitis lateralis scheinen eine sichere Methode zur kurzfristigen Beschwerdelinderung zu sein. Alternativpräparate wie beispielsweise die Hyaluronsäure könnten längerfristig wirksam sein. Es sind dringend weitere Untersuchungen erforderlich, die anhand eines größeren Kollektivs helfen, diejenigen Präparate zu identifizieren,

die eine langfristige Wirkdauer versprechen und möglicherweise auch bei anderen Formen der Tendopathie erfolgreich eingesetzt werden können. Eine generelle Übertragbarkeit einer erfolgreichen therapeutischen Wirkung bei Epicondylitis lateralis auf andere Tendopathien ist jedoch aufgrund der bisher beobachteten heterogenen Datenlagen nicht möglich.

1) Injektion von Glukoselösung + Lokalanästhetikum

Injektionen von Vorteil sein. Für Kortikosteroide ist jedoch die optimale Dosis, Anzahl von Injektionen sowie die Intervalllänge nicht bekannt. Sofern der Ellbogen geschont wird, klingen die Symptome unbehandelt bei über 80 % der Patienten innerhalb eines Jahres ab (5;7). Die Übertragung der für die Epicondylitis lateralis vorliegenden Ergebnisse auf andere Formen der Tendopathie sei jedoch aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht ohne Weiteres möglich.

## Literatur

1. Kraushaar BS, Nirschl RP: Tendinosis of the elbow (tennis elbow). *Clinical*

features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 259–278.

2. Rees JD, Maffulli N, Cook J: Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009; 37: 1855–1867.

3. Maffulli N, Testa V, Capasso G et al.: Similar histopathological picture in males with Achilles and patellar tendinopathy. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1470–1475.

4. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B: Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 376: 1751–1767.

5. Steinmeyer J: Pharmakotherapie des Tennisellbogens. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2004; 31: 55–56.

6. Steinmeyer J: Therapie des Tennisarms. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 43.

7. Orchard J, Kountouris A: The management of tennis elbow. *BMJ* 2011; 342: d2687.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*PD Dr. med. J. Kordelle, Gießen, Prof. Dr. J. Steinmeyer, Gießen  
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de*

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Aggrenox® bei Schlaganfall weniger wirksam als ASS

Boehringer Ingelheim vertreibt Aggrenox® Retardkapseln zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Dosierung von 2 Kapseln pro Tag. 1 Kapsel enthält 200 mg Dipyridamol und 25 mg Acetylsalicylsäure (ASS).

Wir haben bereits in der Vergangenheit mehrfach darauf hingewiesen (AVP 2006; 33: 114, AVP 2007; 34: 5–7 und AVP 2009; 36: 86–88), dass auf Grund der Datenlage der Thrombozyten-Aggregationshemmer ASS (morgens 100 mg) das Mittel der Wahl zur Sekundärprävention von Schlaganfällen ist und eine Kombi-

nation mit Dipyridamol in Aggrenox® nicht wirksamer, sondern sogar mit höheren Risiken belastet sei.

Nun wurde im April 2011 die lange erwartete JASAP (Japanese Aggrenox Stroke Prevention versus Aspirin Programme)-Studie veröffentlicht, in der erst-

**Tabelle 1: JASAP-Studie (modifiziert nach 1)**

1.294 Patienten (66 ± 8 Jahre, 72 % Männer) mit ischämischem Schlaganfall (1 Woche bis 6 Monate vor der Randomisation) und mindestens zwei weiteren Risikofaktoren (z. B. Diabetes, Hypertonie, Raucherstatus, Hyperlipidämie, vorhergehende vaskuläre Erkrankungen) wurden randomisiert: Aggrenox® (Dipyridamol 200 mg plus ASS 25 mg) zweimal täglich versus ASS (81 mg) einmal täglich. Behandlungszeitraum: 52 bis 124 Wochen, im Mittel 447 Tage Aggrenox® und 471 Tage ASS. Primärer Endpunkt, PE (1 291 Patienten): Erneuter ischämischer Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich). Sekundärer Endpunkt SE: Schlaganfall = Ischämischer Schlaganfall, zerebrale Blutung oder subarachnoidale Blutung						
Ereignis	ASS (n = 639) %	Aggrenox® (n = 652) %	ARR %	NNH/NNK n	P	HR (95 % CI)
Schlaganfall (PE)	5,0	6,9	- 1,9	53		1,47 (1,93 – 2,31)
Schlaganfall (SE)	6,1	8,7	- 2,6	38		1,52 (1,01 – 2,29)
Neuronale Störungen	47,1	63,4	- 16,3	6	< 0,0001	
Kopfschmerzen	29,3	44,7	- 15,4	6	< 0,0001	
Diarrhoe	6,7	11,9	- 5,2	19	0,0016	

ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte = Risikoerhöhung)

NNH: number needed to harm

NNK: number needed to kill

HR: Hazard ratio

CI: Konfidenzintervall

mals Aggrenox® mit ausreichend dosierter ASS (81 mg täglich) verglichen wurde (1).

Die Studie war geplant, um nachzuweisen, dass Aggrenox® der ASS nicht unterlegen ist (sog. noninferiority study). Die Nichtunterlegenheitsgrenze war mit 1,37 (bezogen auf die Hazard ratio) definiert. In Tabelle 1 werden die Ergebnisse dargestellt.

Unter Aggrenox® traten numerisch mehr erneute ischämische Schlaganfälle auf (6,9 %) als unter ASS (5,0 %). Demzufolge wurde auch die Nichtunterlegenheitsgrenze um 0,1 überschritten. Der sekundäre Endpunkt „Schlaganfall“ trat unter Aggrenox® sogar signifikant häufiger auf als unter ASS. Unter Aggrenox® traten auch einige gravierende Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Diarrhoe) deutlich häufiger auf. Bei allen anderen Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Differenzen, weshalb diese auch nicht tabelliert wurden.

Aggrenox® ist aber nicht nur weniger wirksam als ASS und mit einer höheren

Nebenwirkungsrate belastet, sondern es muss auch 2 x täglich eingenommen werden (ASS 100 mg dagegen 1 x täglich). Das ist nicht gerade Compliance-fördernd. Hinzu kommt der exorbitante Preisunterschied: Aggrenox® kostet pro Tag 1,86 Euro, ASS ist ab 0,03 Euro (= 3 Cent) pro Tag verfügbar.

Dass Zulassungsbehörden relativ beratungsresistent sein können, demonstriert die EMA (European Medicine Agency), die sich am 29.04.2011 öffentlich geäußert hat, dass die Ergebnisse der JASAP-Studie keine Bedeutung für die Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Aggrenox® in Europa hätten (2).

Es bleibt nur zu hoffen, dass wenigstens die verantwortlichen Leitlinien-Autoren die Datenlage zur Kenntnis nehmen.

## Literatur

1. Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y et al.: The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme

## FAZIT

Im Rahmen der Sekundärprävention des Schlaganfalls sind 81 mg ASS pro Tag wirksamer als Aggrenox® Retardkapseln (2 x täglich). Zudem treten unter ASS weniger gravierende Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Diarrhoe) auf. Aggrenox® ist dazu noch etwa 60-mal teurer als ASS.

(JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 601–613.

2. Gera S, Leonard J: JASAP-Studie ist publiziert. *Dtsch Arztebl* 2011; 108: A 1687.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de*

# Atypische Antipsychotika – ihr Stellenwert heute

Die Einführung von Chlorpromazin als erstes „Chemotherapeutikum gegen die Schizophrenie“ liegt fast 60 Jahre zurück. Dies war der Beginn der Psychopharmakotherapie. Auf Chlorpromazin folgten weitere 51 Wirkstoffe, die internationale Referenzsubstanz wurde Haloperidol. Alle neu entwickelten Substanzen waren in der Lage, Kernsymptome der Schizophrenie zu unterdrücken, vor allem Positivsymptome, wie Wahn, Halluzinationen oder bizarres Verhalten. Wenig bis nicht wirksam waren die Substanzen gegen Negativsymptome, d. h. Affektverflachung, sprachliche Verarmung oder Antriebsstörung, und auch kognitive Defizite sprachen kaum an. Negativsymptome und kognitive Defizite belasten die Patienten und schränken ihren Funktionszustand erheblich ein. Ein weiterer Nachteil der ersten Antipsy-

chotika waren extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) und sexuelle Funktionsstörungen, was häufig dazu führte, die Medikamente abzusetzen. Die Folge des Absetzens waren Rückfälle und schlechteres Therapieansprechen bei erneuter medikamentöser Einstellung. Die Möglichkeit, die Schizophrenie medikamentös zu behandeln, führte neben anderen Fortschritten in der Psychiatrie dazu, dass die einst riesigen Kliniken – „Landesheilstätten“ – etwa ab Beginn der sechziger Jahre erheblich verkleinert werden konnten.

Ein weiterer Meilenstein für die Schizophreniebehandlung war Clozapin. Denn dieser Wirkstoff löste nicht die unangenehmen motorischen Nebenwirkungen aus und war trotzdem wirksam, sogar gegen die Negativsymptome. Clozapin

wirkte demnach „atypisch“, es wurde der Begriff atypisches Neuroleptikum bzw. Antipsychotikum geprägt. Mit der Einführung von Clozapin hatte man den Nachweis, dass es möglich ist, Symptome der Schizophrenie zu unterdrücken, ohne motorische Nebenwirkungen auszulösen. Aber das atypische Antipsychotikum Clozapin erwies sich als tückisch und gefährlich. Bereits kurz nach seiner Einführung traten Agranulozytose-Fälle auf. In Finnland erkrankten im Jahr 1975 innerhalb kurzer Zeit 14 Patienten, von denen 8 verstarben. Die Verordnung von Clozapin wurde daher eingeschränkt auf Patienten, die auf mindestens zwei Antipsychotika nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind obligater Bestandteil einer Therapie mit Clozapin.

Ziel der folgenden Entwicklung von verbesserten Wirkstoffen für die Schizophreniebehandlung war es, Substanzen zu finden, die sicherer als Clozapin und besser verträglich als typische Antipsychotika sind. Entdeckt und zugelassen wurden bis heute 12 atypische Antipsychotika. Es handelt sich um Medikamente mit einem heterogenen pharmakologischen Profil. Eine gemeinsame Eigenschaft ist die antidopaminerge Aktivität. Für alle zugelassenen atypischen Antipsychotika (Tabelle 1) gibt es Wirksamkeitsnachweise durch randomisierte kontrollierte Studien, in der Regel mit Haloperidol als Vergleichssubstanz. Im Vergleich mit typischen Antipsychotika wurde in den meisten Studien eine bessere Verträglichkeit der neuen Substanzen bezüglich EPS-Risiko gefunden. Und das Agranulozytose-Risiko ist im Vergleich mit Clozapin deutlich geringer bzw. nicht messbar (Tabelle 2). Atypische Antipsychotika setzten sich somit als Erstlinienmedikamente für die Behandlung der Schizophrenie durch.

Mit dem verbreiteten Einsatz der atypischen Antipsychotika und der Ausweitung ihrer realen Indikationen in der Praxis – insbesondere auch bei Patienten mit z. B. Depressionen oder in der Geriatrie – wurde allerdings erkannt, dass die Risiken, insbesondere das metabolische Syndrom mit zum Teil eklatanter Gewichtszunahme unterschätzt worden sind. In drei pragmatischen, naturalistisch angelegten Studien (1–3) fand man darüber hinaus bezüglich der tatsächlichen Effektivität unter normalen Bedingungen keinen überzeugenden Vorteil der neuen gegenüber den alten Antipsychotika. Ähnliches wurde auch durch eine Metaanalyse von 150 Studien gefunden, bei der 21.533 Patienten eingeschlossen worden waren (4). Die Effektstärken neuer und alter Antipsychotika erscheinen demnach kaum unterschiedlich. Auch sind die anfänglichen Angaben, unter diesen Substanzen besseerten sich generell die kognitiven Defizite, nicht haltbar.

Angesichts dieser Situation stellt sich die Frage, welchen Stellenwert atypische Antipsychotika nach aktuellem Stand des Wissens haben, ob es einzelne Anti-

psychotika gibt, die bevorzugt eingesetzt oder vermieden werden sollten und welche Konsequenzen daraus für die Therapie des Einzelpatienten zu ziehen sind (5).

### **Wie wirken atypische Antipsychotika, und wie wirksam und gefährlich sind sie im Vergleich untereinander?**

Atypische Antipsychotika sind eine chemisch und pharmakologisch heterogene Medikamentengruppe. Amisulprid ist z. B. eine selektiv wirksame Substanz, die so gut wie ausschließlich Dopamin D2- und D3-Rezeptoren antagonisiert. Die meisten anderen Vertreter sind nicht selektiv, etwa Clozapin, Olanzapin und Quetiapin. Sie binden an Rezeptoren für Dopamin, Histamin, Serotonin, Azetylcholin und Noradrenalin und sind daher als „dirty drugs“ einzuordnen. Daher ist es nicht erstaunlich, dass multiple klinisch erwünschte und unerwünschte Effekte auftreten. In den letzten Jahren wurden für fast alle atypischen Antipsychotika vergleichende Cochrane-Reviews publiziert. (6). Die aktuelle Klassifikation und Bewertung der derzeit in Deutschland verfügbaren atypischen Antipsychotika ist im Folgenden kurz dargestellt.

Clozapin ist nach wie vor der Goldstandard zur Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie. In vielen Studien erwies es sich als einziges „Atypicum“ anderen Antipsychotika überlegen. In direkten Wirksamkeitsvergleichen mit Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon wurde kein Unterschied in der Effektivität beobachtet (6). Eine Überlegenheit fand sich bezüglich Wirksamkeit bei Negativsymptomen beim Vergleich mit typischen Antipsychotika. Außer dem Risiko einer Blutbildschädigung sind die ausgeprägte anticholinerge Aktivität, kardiale Effekte und die häufige Gewichtszunahme zu beachten, und in hohen Dosen senkt es mehr als andere Antipsychotika die Krampfschwelle. Unangenehm ist für viele Patienten die Hypersalivation, die bei etwa 30 % der Behandelten auftritt.

Amisulprid ist ein selektiver Antagonist an Dopamin D2- und D3-Rezeptoren. Die Substanz wird im Wesentlichen renal unverändert ausgeschieden und ist daher bezüglich pharmakokinetischer Wechselwirkungen unkritisch. Nach Vergleichstudien (4;6) ist Amisulprid geringfügig besser wirksam als Ziprasidon, kein Unterschied besteht zu Olanzapin oder Risperidon. Im Vergleich zu typischen Antipsychotika besitzt es eine bessere Wirksamkeit bei Negativsymptomen. Nachteilig ist der ausgeprägte Prolaktinanstieg und die daraus folgenden Probleme.

Aripiprazol ist ein partieller Dopaminagonist mit hoher Affinität zu Dopamin D2-Rezeptoren und zu Serotoninrezeptoren. In Vergleichsstudien war es weniger effektiv als Olanzapin und gleich wirksam wie Risperidon. Unter Aripiprazol kommt es zu keiner Prolaktinerhöhung, und das Risiko für EPS und Gewichtszunahme ist gering. Im Einzelfall kann es in Kombination mit anderen Antipsychotika zur Wirksteigerung beitragen, und wegen seiner dopaminagonistischen Wirkung kann es helfen, das Gewicht zu reduzieren oder den Prolaktinspiegel zu senken. Sein Nachteil ist die relativ hohe Frequenz unerwünschter psychiatrischer Störwirkungen. Asenapin ist eine neue Substanz, die eigentlich aus einem sedierenden Antidepressivum abgeleitet ist aber auch strukturelle Beziehungen zu Clozapin aufweist. Sie ist nur zur akuten Behandlung der mittelschweren und schweren Manie zugelassen, nicht zur Therapie schizophrener Psychosen; die hierzu vorgelegten Studien konnten die europäische Behörde nicht überzeugen. Asenapin wurde als Substanz ohne bedeutsame Innovation beurteilt (7).

Olanzapin besitzt nach Vergleichstudien (4;6) eine leichte Überlegenheit gegenüber anderen atypischen Antipsychotika und möglicherweise eine bessere Wirksamkeit bei Negativsymptomen als typische Antipsychotika. Neuerdings ist es auch als Depot in Form von Olanzapin-Pamoat verfügbar. Hier besteht allerdings das Risiko eines Postinjektionssyndroms. Bei versehentlich intravasaler Gabe des Depots können die Olan-

**Tabelle 1: Im Handel befindliche atypische Antipsychotika mit zugelassenen Indikationen**

Antipsychotikum	Zulassungsjahr und -Status in Deutschland	Zugelassene Indikationen
Clozapin	1972 – 1975 Seit 1975 eingeschränkt wegen Agranulozytose-Risiko	Therapieresistente Schizophrenie, Unverträglichkeit anderer Antipsychotika, Psychosen bei Morbus Parkinson
Amisulprid	1999	Akute und chronische schizophrene Störungen
Aripiprazol	2003	Schizophrenie bei Erwachsenen und Jugendlichen, Akutbehandlung und Prävention manischer Episoden bei bipolarer Störung
Asenapin	2010	Behandlung manischer Episoden bei bipolarer Störung
Iloperidon	Bisher nicht zugelassen	Schizophrenie
Olanzapin	1996	Schizophrenie, Akutbehandlung und Prävention manischer Episoden
Olanzapin-Pamoat	2008	Erhaltungstherapie bei Schizophrenie
Paliperidon	2007	Schizophrenie, psychotische oder manische Symptome bei schizoauffektiven Störungen
Paliperidon-Palmitat	2011	Erhaltungstherapie bei Schizophrenie
Quetiapin	2000	Schizophrenie, manische und depressive Episoden bei bipolaren Störungen
Quetiapin Retard	2008	Schizophrenie, manische und depressive Episoden bei bipolaren Störungen; Augmentation bei unzureichendem Ansprechen depressiver Erkrankungen auf antidepressive Monotherapie
Risperidon	1993	Schizophrenie, Akutbehandlung und Prävention manischer Episoden, Aggression bei Demenz, Aggression bei Kindern mit Verhaltensstörung
Risperidon Depot	2002	Erhaltungstherapie bei Schizophrenie
Sertindol	1997–1998 2005	Schizophrenie
Ziprasidon	2002	Schizophrenie, manische oder gemischte Episoden bei bipolarer Störung

zapinwirkspiegel auf potenziell toxische Werte (> 150 ng/mL) ansteigen. Dies erfordert eine besondere Überwachung der Patienten nach der Gabe des Depots. Hervorstechendes Risiko von Olanzapin ist das metabolische Syndrom.

Paliperidon ist bezüglich Effektivität und Risikoprofil wie Risperidon einzuordnen, da der Wirkstoff identisch ist mit 9-Hydroxyrisperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon. Vergleichsstudi-

en fehlen bisher. Im Einzelfall kann die verzögerte Freisetzung vorteilhaft bezüglich der Verträglichkeit sein. Dies trifft auch auf Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu. Seit 2011 gibt es Paliperidon als Depot in Form des Esters Paliperidonpalmitat. Post-hoc-Vergleiche zeigen Eigenschaften wie orales Risperidon.

Quetiapin besetzt D2-artige Dopamin-Rezeptoren ähnlich moderat wie Cloza-

pin (8;9). Sein Metabolit Norquetiapin hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme, was wahrscheinlich für die in Studien gezeigte antidepressive Wirkung verantwortlich ist. Das Retard-Präparat ist bei zu rascher Elimination von Quetiapin vorteilhaft. Nach Vergleichsstudien (4;6) ist Quetiapin weniger effektiv als Olanzapin oder Risperidon und ohne Unterschied zu Clozapin oder Ziprasidon. Das Risiko von Gewichtszunahmen ist relevant, wenn auch nicht so ausgeprägt

wie das von Clozapin und Olanzapin. Bei Quetiapin ist auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu achten. Von der FDA wurde im Juli des Jahres 2011 auf das Risiko der QT-Zeit-Verlängerung hingewiesen. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn der Patient kardial vorgeschädigt ist oder wenn Quetiapin mit anderen Medikamenten kombiniert wird, die ebenfalls das QT-Zeitintervall verlängern. Quetiapin wird so gut wie ausschließlich über Cytochrom P450-Enzymen (CYP) 3A4 abgebaut. Daher ist die Kombination mit Induktoren oder Inhibitoren CYP3A4 kritisch. Durch den Induktor Carbamazepin kann es zum Wirkverlust kommen. Die anfänglich ausgeprägte sedierende Wirkkomponente von Quetiapin dürfte ein wesentlicher Grund sein, warum diese Substanz so häufig verordnet wird. Risperidon und sein Hauptmetabolit 9-Hydroxyrisperidon blockieren in erster Linie Dopamin D2- und Serotonin 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es ist das atypische Antipsychotikum mit der größten Ähnlichkeit zu typischen Antipsychotika wie Haloperidol. Für Risperidon gibt es ein Depotpräparat. Allerdings werden erst drei Wochen nach der ersten Verabreichung wirksame Blutspiegel erreicht. Nach Vergleichsuntersuchungen besitzt Risperidon leichte Überlegenheit in der Effektivität gegenüber Quetiapin und Ziprasidon, und es ist geringfügig schwächer wirksam als Clozapin oder Olanzapin. Relevante Risiken sind EPS und Prolaktinanstieg (Tabelle 2).

Sertindol ist ein Reserve-Antipsychotikum wegen seines kardiotoxischen Risikos. Vorbedingung für die Anwendung ist es, dass mindestens ein Antipsychotikum nicht vertragen wurde. Die therapeutische Wirkung wird durch Blockade von Serotonin- und Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren erreicht. Es besitzt vergleichbare Effektstärke wie Risperidon (6). Wegen seines kardialen Risikos, das bereits einmal zur Marktrücknahme der Substanz auch in Deutschland geführt hat, darf Sertindol nicht mit Medikamenten kombiniert werden, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern. Vorsicht ist geboten bei Kombination mit Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4.

## FAZIT

Empfehlungen für die Praxis:

- Aus der Gesamtbetrachtung der Datenlage zu den nach Clozapin eingeführten „atypischen“ Antipsychotika ist herauszulesen, dass alle Wirkstoffe bezüglich ihrer Effektstärke bei der Behandlung der Schizophrenie sich wenig bis gar nicht von typischen Antipsychotika unterscheiden. Bezüglich Wirkstärke findet man auch zwischen den verschiedenen atypischen Antipsychotika keine überzeugenden Unterschiede. Alle Substanzen sind wirksam, und alle sind risikobehaftet. Es gibt nicht das Top-Antipsychotikum.
- Die Effektstärke und Verträglichkeit der atypischen Antipsychotika können allerdings von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Die Wahl des wahrscheinlich best geeigneten Antipsychotikums für den Einzelpatienten ist daher eine Nutzen-Risiko-Bewertung am Einzelfall unter Beachtung der Morbidität des Patienten und des pharmakologischen Profils aller verabreichten Wirkstoffe. Der Patient sollte bei der Medikamentenwahl so weit wie möglich mitentscheiden. Bei der Entscheidung für ein atypisches und gegen ein typisches Antipsychotikum muss z. B. das Risiko einer Gewichtszunahme oder einer QT-Zeit-Verlängerung gegen das Risiko abgewogen werden, extrapyramidal-motorische Störungen zu entwickeln.
- Typische Antipsychotika wie Haloperidol sind nach wie vor in der Notfallsituation Medikamente der ersten Wahl. Aber für die längerfristige medikamentöse Einstellung sollte den meisten Patienten mit Schizophrenie ein atypisches Antipsychotikum als Medikament der ersten Wahl empfohlen werden, solange es keinen überzeugenden Nachweis gibt, dass typische Antipsychotika in niedri-

ger Dosierung mittel- und langfristig risikoärmer sind als atypische. Bisherige Daten zeigen, dass bei typischen Antipsychotika die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von EPS hoch ist und stetig steigt, je länger die Behandlung andauert. Um das Risiko von EPS minimal zu halten, sind atypische Antipsychotika zu bevorzugen. Freilich ist hierbei auch zu bedenken, dass bei einem lange bestehenden metabolischem Syndrom wahrscheinlich ein höheres Mortalitätsrisiko besteht als bei einer Spätdyskinesie.

- Bei der Wahl des Antipsychotikums sollte nicht nur das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil des Antipsychotikums beachtet werden, sondern auch das der Begleitmedikamente. Nur so kann das Risiko und der Nutzen der Behandlung abgeschätzt werden. Zu beachten sind dabei CYP-Inhibition und -Induktion, QT-Zeit-Verlängerung, anticholinerge Effekte, metabolisches Syndrom und Sedierung.

- Für die chronische Behandlung sollte die Dosis so niedrig wie möglich und so hoch wie nötig sein.

- Vor und während der Behandlung sind neben der sorgfältigen klinischen Überwachung Begleituntersuchungen wie Blutbildkontrolle, Bestimmung von Blutzucker und Blutfetten, Kreatinin und Leberenzymen sowie EKG-Ableitungen (QT-Zeit) und Körpergewichtskontrollen wichtige Maßnahmen. In vielen Situationen, wie bei unzureichendem Ansprechen, unsicherer Compliance oder Kombinationsbehandlungen, ist es sinnvoll, die Blutspiegel der Antipsychotika zu kontrollieren (10). Aus den Blutspiegeln kann auch auf eine ausreichende Dopaminrezeptorbesetzung rückgeschlossen werden (9).

Ziprasidon hemmt Serotoninrezeptoren und abgeschwächt Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es hemmt auch die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und ist diesbezüglich ähnlich potent wie Imipramin. Nach Vergleichsuntersu-

chungen erscheint es schwächer als Amisulprid, Olanzapin oder Risperidon zu sein. Da es die QT-Zeit verlängert, darf es nicht mit Medikamenten kombiniert werden, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern.

## Neue Indikationen für atypische Antipsychotika

Aufgrund ihres breiten pharmakologischen Wirkprofils wurden einige atypische Antipsychotika auch für die Behandlung anderer Diagnosen geprüft und zugelassen bei bipolaren Störungen, Manie, Depression oder zur Aggressionsdämpfung. Das breite Wirkspektrum ist ein therapeutischer Vorteil gegenüber typischen Antipsychotika, besonders dann, wenn neben den schizophrenen Symptomen auch andere Störungen vorkommen. Für die Behandlung der akuten Manie haben die atypischen Antipsychotika Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon einen hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad erhalten. Problematisch erscheint der langfristige Einsatz als Alternative zu Antidepressiva oder klassischen Stimmungsstabilisierern, da über Langzeiteffekte bei diesen Patientengruppen bisher unzureichende Kenntnisse existieren.

## Literatur

1. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
2. Jones PB, Barnes TR, Davies L et al.: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079–1087.
3. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–1097.
4. Leucht S, Corves C, Arbter D et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41.
5. Mackin P, Thomas SH: Atypical antipsychotic drugs. *BMJ* 2011; 342: d1126.

**Tabelle 2: Verträglichkeit und Sicherheit atypischer Antipsychotika**

Agranulozytose-Risiko	
Klinisch relevant:	Clozapin
Einzelfälle berichtet:	Olanzapin, Quetiapin, Risperidon
Kein erhöhtes Risiko:	Aripiprazol, Amisulprid, Ziprasidon
Anticholinerge Effekte (Mundtrockenheit, Sehstörungen, Verwirrtheit, Delir)	
Klinisch relevant:	Clozapin, Olanzapin
Nicht relevant:	Amisulprid, Aripiprazol
Extrapyramidal-motorische Störungen	
Klinisch relevant:	Risperidon oder Paliperidon (Blutspiegel über 60 ng/mL), Amisulprid (Blutspiegel über 320 ng/mL)
Nicht relevant:	Clozapin, Quetiapin
Prolaktin-Anstieg	
Klinisch relevant:	Amisulprid > Risperidon, Paliperidon
Nicht relevant:	Aripiprazol, Clozapin, Quetiapin
Metabolisches Syndrom und Gewichtszunahme	
Klinisch relevant:	Clozapin, Olanzapin > Quetiapin, Risperidon, Paliperidon, Sertindol
Nicht relevant:	Aripiprazol, Ziprasidon
QT-Zeit-Verlängerung	
Klinisch relevant:	Sertindol, Clozapin, Quetiapin, Risperidon, Paliperidon
Nicht relevant:	Aripiprazol, Asenapin
Sedierung	
Klinisch relevant:	Clozapin, Olanzapin, Quetiapin
Nicht relevant:	Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon, Paliperidon, Sertindol

6. Cochrane Library: Cochrane Reviews: <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>. Zuletzt geprüft: 18. Januar 2012.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Sycrest® (Asenapin). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 43–45.
8. Gründer G, Hippus H, Carlsson A: The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 197–202.
9. Gründer G, Hiemke C, Paulzen M et al.: Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 236–248.
10. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psy-

chiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195–235.

## Interessenkonflikte

Der Autor hat ohne persönliche Honorierung Vorträge auf ärztlichen Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen gehalten, die von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly oder Servier unterstützt wurden.

*Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke, Mainz  
hiemke@uni-mainz.de*

## Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen.

Ziel ist es, den Vertragsärzten eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln vor Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels ist der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA.

## Jevtana® (Cabazitaxel)

### Indikation

In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind.

### Bewertung

Zur Erstlinienchemotherapie für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom wird Docetaxel in Kombination mit Prednison eingesetzt. Das für die Zweitlinienchemotherapie zugelassene Cabazitaxel zeigt bei Patienten mit Krankheitsprogression (während oder nach Absetzen von Docetaxel) ein um 2,4 Monate verlängertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Mitoxantron. Ob dies einen therapeutischen Fortschritt darstellt, kann derzeit aufgrund der unter Cabazitaxel häufiger auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, insbesondere febrile Neutropenien und ausgeprägte Diarrhöen mit behandlungsbedingter erhöhter Letalität, sowie fehlender Ergebnisse zur Lebensqualität nicht beurteilt werden.

### Pharmakologie und klinische Studien

Cabazitaxel (CBZ) ist wie Docetaxel ein semisynthetisch hergestelltes Taxan, dessen antineoplastische Wirkung auf der Stabilisierung der Mikrotubuli beruht, die bei der Zellteilung eine wichtige Bedeutung haben. Taxane verhindern den Abbau (Depolymerisation) der Mikrotubuli und damit der Zellteilung. Dies führt zur Blockade des Zellzyklus und zur Hemmung der Zellproliferation.

In der zulassungsrelevanten, offenen randomisierten Phase-III-Studie TROPIC wurden 755 zuvor mit einem Docetaxel-basierten Regime behandelte Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter oder nach Beendigung der Therapie mit Docetaxel progredient war, untersucht. Einschlusskriterien waren u. a. eine Krankheitsprogression nach RECIST<sup>1</sup>-Kriterien bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mind. eine viszerale od. eine Weichteilmetastase) oder ein Anstieg des PSA<sup>2</sup>-Wertes unter Docetaxel-Therapie bei Patienten ohne messbare Erkrankung oder das Auftreten einer neuen Läsion sowie ein Allgemeinzustand von 0–2 gemäß ECOG<sup>3</sup> (ECOG 0–1: Mitoxantron-Arm 91,2 %, CBZ-Arm 92,6 %). Alle 3 Wochen erhiel-

ten die Patienten täglich 10 mg Prednison oral und randomisiert 25 mg/m<sup>2</sup> CBZ i.v. (n = 378; im Median 6 Zyklen [3–10]) oder 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron i.v. (n = 377; im Median 4 Zyklen [2–7]). Das mediane Gesamtüberleben, primärer Endpunkt der Studie, lag im CBZ-Arm bei 15,1 Monaten vs. 12,7 Monaten im Mitoxantron-Arm (HR<sup>4</sup> 0,70; 95 % CI<sup>5</sup>: 0,59–0,83; p < 0,0001). Sekundäre Endpunkte waren u. a. progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechrate (RR), Anstieg bzw. Abfall des PSA. Die RR im CBZ-Arm lag bei 14,4 % (95 % CI: 9,6–19,3) und im Mitoxantron-Arm bei 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2) (p = 0,0005). Das PFS betrug im CBZ-Arm 2,8 Monate vs. 1,4 Monate im Mitoxantron-Arm (HR 0,74; 95 % CI: 0,64–0,86; p < 0,0001) und die mediane Zeit bis zum Anstieg des PSA-Wertes 6,4 Monate (95 % CI: 5,1–7,3) im CBZ-Arm vs. 3,1 Monate (95 % CI: 2,2–4,4) im Mitoxantron-Arm. Die PSA-Ansprechrate (Abnahme ≥ 50 % bei Patienten mit Ausgangswerten ≥ 20 µg/l) lag bei 39,2 % (95 % CI: 33,9–44,5) im CBZ- vs. 17,8 % (95 % CI: 13,7–22,0) im Mitoxantron-Arm (p = 0,0002). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 39,1 %

<sup>1</sup>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; <sup>2</sup>prostataspezifisches Antigen; <sup>3</sup>Eastern Cooperative Oncology Group; <sup>4</sup>Hazard Ratio; <sup>5</sup>Konfidenzintervall

der Patienten im CBZ- vs. 20,8 % im Mitoxantron-Arm auf. Todesfälle als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse traten 30 Tage nach der letzten Infusion unter CBZ häufiger auf als unter Mitoxantron (n = 18 [4,9 %] vs. n = 7 [1,9 %]).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Geschmacksstörungen, Dyspnoe, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Alopezie Abdominal-, Rückenschmerzen, Arthralgie, Hämaturie, Ermüdung, Asthenie, Fieber.

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Sepsis, septischer Schock, Zellulitis, Harnwegsinfektionen, Influenza, Herpes zoster, Candidiasis, febrile Neutropenie, Anorexie, Deyhydratation, Angst, periphere (sensorische) Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Hypotonie, tiefe Beinvenenthrombose, Schmerzen im Oropharynx, Pneumonie, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Hämorrhoiden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Rektalblutung, Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen, akutes u. chron. Nierenversagen, Dysurie, Pollakisurie, peripheres Ödem, Schleimhautentzündungen, Schmerzen, Gewichtsabnahme.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Saquinavir) und von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin) sollte vermieden werden. Die Plasmakonzentration von CBZ kann durch CYP3A4-Inhibitoren erhöht und durch CYP3A4-Induktoren erniedrigt werden. Gabe von (attenuierten) Lebendimpfstoffen kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen CBZ, gegen andere Taxane oder einen der sonstigen Bestandteile in der Formulierung; Neutrophilenzahl unter  $1500/\text{mm}^3$ ; gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff.

**Warnhinweise:** Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen zu ver-

mindern, wird vor der Gabe von CBZ die i.v. Gabe eines Antihistaminikums, Kortikosteroids und H<sub>2</sub>-Antagonisten empfohlen. Bei febriler Neutropenie oder länger anhaltender Neutropenie soll die CBZ-Dosis reduziert werden. Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mind.  $1500/\text{mm}^3$  wieder aufgenommen

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Jevtana® (Cabazitaxel)	
Ältere Patienten	Keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung bei Kindern/Jugendlichen < 18 Jahren.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [ $\text{CL}_{\text{CR}}$ ]: 50–80 ml/min): Keine Anpassung der Dosis erforderlich. Mäßig eingeschränkte Nierenfunktion ( $\text{CL}_{\text{CR}}$ : 30–50 ml/min), schwere Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium: Mit Vorsicht behandeln und während der Behandlung sorgfältig überwachen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Eingeschränkte Leberfunktion (Bilirubin $\geq 1$ -Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT $\geq 1,5$ -Fache der oberen Normalwerte): Cabazitaxel sollte nicht angewendet werden.
Patienten mit Anämie	Hämoglobinwert $< 10$ g/dl: Es ist Vorsicht geboten und je nach klinischer Indikation sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung von Cabazitaxel während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung von Cabazitaxel während der Stillzeit.

## Dosierung und Kosten

Jevtana® (Cabazitaxel)			
Darreichungsform	Dosis pro Zyklus <sup>1</sup>	Kosten für 6 Behandlungszyklen [€] <sup>2,3,4</sup>	
Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusion	25 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen <sup>5</sup> + Prednison/Prednisolon <sup>6</sup>	teilmengen-gau: 21.302,10 + Prednison/ Prednisolon	auf Packungs-größe bezogen: 28.402,80 + Prednison/ Prednisolon

Stand Lauertaxe: 15.06.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation (FI), medikamentöse Vorbehandlung s. FI; <sup>2</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (hier nur 1 Präparat); gesetzl. Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>3</sup>Kostenberechnung für durchschnittl. Körperoberfläche von 1,8 m<sup>2</sup>; <sup>4</sup>angelehnt an TROPIC-Studie mit Median von 6 Behandlungszyklen; <sup>5</sup>als 1-stündige i.v. Infusion; <sup>6</sup>10 mg/d p.o. während gesamter Behandlung.

werden. Bei persistierender peripherer Neuropathie  $\geq$  Grad 2 sollte die CBZ-Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> auf 20 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Während der Behandlung mit CBZ soll eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt und der Patient angewiesen werden, jede Änderung des täglichen Urinvolumens sofort mitzuteilen. Vor Beginn der Behandlung, mit jeder Blutuntersuchung sowie

immer bei Veränderung der Urinmenge ist der Serumkreatininwert zu messen. Bei Auftreten von Nierenversagen  $\geq$  Grad 3 gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 Behandlung mit CBZ abbrechen.

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) Jevtana® vom 05.04.2011.

Stand: 12.08.2011

## Victrelis® (Boceprevir)

### Indikation

Victrelis® ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.

Die Zulassung von Boceprevir basiert vorwiegend auf zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien. Die Wirksamkeit von Boceprevir als Therapie für eine chronische Hepatitis-C-Virus-Infektion vom Genotyp 1 bzw. 1a und 1b wurde bei erwachsenen Patienten untersucht, die nicht vorbehandelt waren (SPRINT-2)

der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie.

In der SPRINT-2-Studie wurden insgesamt 1097 Patienten untersucht. Im Arm 1 (Standard-Therapie Peginterferon alfa/Ribavirin plus Placebo über 44 Wochen) zeigten 137 von 363 Patienten (37,7 %, 95 % Konfidenzintervall [CI] 32,8–42,7) eine SVR im Vergleich zu 233 von 368 (63,3 %, 95 % CI 58,4–68,2) im Arm 2 (response-gesteuerte Behandlung mit Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 24 Wochen) und zu 242 von 366 (66,1 %, 95 % CI 61,3–71,0) im Arm 3 (Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 44 Wochen) (jeweils  $p < 0,0001$ ).

### Bewertung

Boceprevir führt in Kombination mit Interferon/Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, zu einer signifikanten Verbesserung des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) im Vergleich zur Standardtherapie (Interferon/Ribavirin). Untersuchungen von patientenrelevanten Endpunkten wie Symptomverbesserung, Letalität oder Lebensqualität fehlen bisher. Im Vergleich zur Standardtherapie traten bei einer zusätzlichen Behandlung mit Boceprevir häufiger Nebenwirkungen, insbeson-

dere Anämien auf und erforderten häufiger eine Dosisanpassung oder eine Gabe von Erythropoetin. Die Behandlung mit Boceprevir sollte niemals als Monotherapie erfolgen, da sonst die Gefahr von Resistenzmutationen besteht. Auch in Kombination mit Interferon alfa oder Ribavirin können Boceprevir-resistente Mutanten auftreten. Die Therapie mit Boceprevir sollte von Ärzten durchgeführt werden, die erfahren sind in der Behandlung einer Hepatitis-C-Virus-Infektion. Insbesondere die vielfältigen Arzneimittelinteraktionen sind zu beachten, z. B. bei notwendiger Antikonzeption, kardialer Komorbidität oder HIV-Koinfektionen.

Die RESPOND-2-Studie ( $n = 403$ ) zeigte, dass zusätzlich zu Peginterferon alfa/Ribavirin gegebenes Boceprevir zu signifikant höheren Raten des SVR im Vergleich zur Standardtherapie führt. In dem Studienarm, in dem Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 44 Wochen geprüft wurde, hatten 107 von 161 (66,5 %, 95 % CI 59,2–73,8) der Patienten eine SVR und in dem Arm, in dem eine responsegesteuerte Therapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin plus Boceprevir über 32 Wochen durchgeführt wurde, 95 von 162 (58,6 %; 95 % CI 51,5–66,2), im Vergleich zu 17 von 80 (21,3 %; 95 % CI 12,3–30,2) Patienten des Kontrollarms, die nur Peginterferon alfa/Ribavirin plus Placebo erhielten (jeweils  $p < 0,0001$ ).

### Pharmakologie und klinische Studien

Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-Protease. Es bindet an die Seringruppe im aktiven Zentrum der NS3-

bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten (RESPOND-2). Primärer Endpunkt war jeweils das SVR, definiert als fehlende Nachweisbarkeit

Eine Anämie (Hb < 10 g/dl) trat bei den mit Boceprevir behandelten Patienten (749 von 1537; 48,7 %) fast doppelt so häufig auf wie bei denen, die nur Placebo (154 von 541; 28,5 %) erhielten. Erythropoetin benötigten in der Kontrollgruppe 131 von 547 Patienten (23,9 %) und 667 von 1548 (43,1 %) in den Gruppen, denen Boceprevir verabreicht wurde.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Anämie, Neutropenie, Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Husten, Dyspnoe, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Arthralgie, Myalgie, grippeartige Erkrankung, Gewichtsverlust.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ , < 1/10): Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, orale Pilzinfektion, Sinusitis, Leuko-, Thrombozytopenie, Struma, Hypothyreose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie, Libidostörung, Hyp-, Parästhesie, Amnesie, Tremor, Geruchsstörungen, Retina-Exsudate, Tinnitus, Hypo-, Hypertonie, Epistaxis, Hämorrhoiden, aphthöse Stomatitis, peripheres Ödem, Psoriasis, Rumpf-/Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe, Pollakisurie, erektile Dysfunktion.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Victrelis® (Boceprevir)	
Ältere Patienten	Die klinischen Studien schlossen nicht genügend Patienten im Alter $\geq 65$ Jahren ein, um aussagekräftige Daten zum Ansprechen oder zur Verträglichkeit und Sicherheit zu haben. Bisherige Erfahrungen zeigten keine Unterschiede zwischen geriatrischen und jüngeren Patienten. Zu beachten ist die Polypharmazie bei älteren Patienten.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung notwendig.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte, mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung: keine Boceprevir-Dosisanpassung erforderlich. Boceprevir wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht.
Anwendung bei Schwangeren	Boceprevir ist in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa kontraindiziert. Zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung bei behandelten Patienten und Partnern erforderlich, wenn Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wird.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Boceprevir in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Stillkind kann nicht ausgeschlossen werden. Da Stillen bei einer Ribavirintherapie kontraindiziert ist, sollte vom Stillen abgeraten werden.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ , < 1/100): Pneumonie, Candidose, Staphylokokken-, Ohr-, Atemwegs-, Harnwegs-, Hautinfektion, hämorrhagische Diathese, Hyperthyreose, Lymphadenopathie, Lymphopenie, Tötungs-, Suizidgedanken, Panik, Paranoia, Hypokaliämie, Diabetes mellitus, Gicht, periphere Neuropathie, Hyperästhesie, Bewusstseinsverlust, Neuralgie, retinale Ischämie, Bindehautblutung, Photophobie, Taubheit, Tachykardie, Arrhythmie, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Pankreatitis, Colitis, rektale Blutung, Hyperbilirubinämie, Urtikaria, Arthritis, Gelenkschwellung, Dys-, Nykturie, Amenorrhöe, Meno-, Metrorrhagie.

**Selten** ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1000): Epiglottitis, Sepsis, Schilddrüsenneoplasie, Hämolyse, Sarkoidose, Porphyrie, bipolare Störung, Suizid, Suizidversuch, Halluzinationen, zerebrale Ischämie, Enzephalopathie, Papillenödem, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Perikarditis, Perikarderguss, Venenthrombose, Pleurafibrose, Ateminsuffizienz, Cholezystitis, Aspermie.

## Dosierung und Kosten

Victrelis® (Boceprevir)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 32 Wochen [€] <sup>2,3</sup>
Hartkapseln	3 x 800 mg + Peginterferon alfa und Ribavirin	31.894,32 + Peginterferon alfa und Ribavirin

Stand Lauertaxe: 01.11.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>Kostendarstellung gemäß Behandlungsschema für Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe hierzu sowie zu weiteren Patientengruppen die Angaben zum Behandlungsschema der Produktinformation).

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Zeitgleiche Anwendung von Boceprevir mit starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) wird nicht empfohlen.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Patienten mit Autoimmunhepatitis, bei gleichzei-

tiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotamin-derivaten, Schwangerschaft.

**Warnhinweise:** Unter der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist das Auftreten von einer Anämie ab Behandlungswoche 4 beschrieben worden. Das Hinzufügen von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin ist, im Vergleich zur Standardtherapie, mit einem weiteren Abfall der Hämoglobin-Konzentration um etwa 1 g/dl in Behandlungswoche 8 assoziiert. Blutbildkontrollen sind vor der Behandlung, in Behandlungswoche

4, in Behandlungswoche 8 sowie nach klinischem Bedarf zu erstellen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration < 10 g/dl (oder < 6,2 mmol/l) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein.

Das Hinzufügen von Boceprevir zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führt zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3–4 im Vergleich zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Eine strenge und sorgfältige Überwachung, Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Bei Patientinnen, die Drospirenon-haltige Arzneimittel anwenden und bei denen Störungen vorliegen, die diese für eine Hyperkaliämie prädisponieren, oder bei

Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung anderer Kontrazeptiva ist zu erwägen.

Die verfügbaren Daten raten zur Vorsicht bei Patienten mit dem Risiko für eine QT-Verlängerung (erblich bedingtes langes QT-Syndrom, Hypokaliämie).

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) Victrelis® vom 03.08.2011.

Stand: 01.11.2011

## Zitate

# Mycophenolat ist Azathioprin bei der Lupus-Nephritis überlegen

In vorangegangenen Studien war überprüft worden, ob ein stabiler Zustand bei einer Lupus-Nephritis besser mit Mycophenolat (bisher in dieser Indikation nicht zugelassen) oder intravenösem Cyclophosphamid erreicht werden kann. Das Ergebnis war, dass beide Therapien gleich zu bewerten sind (1). Nunmehr wurde die Frage untersucht, ob Mycophenolat (2 g/Tag) und Azathioprin (2 mg/kg/Tag) einen *einmal erreichten* Zustand besser *erhalten* können (2). Hierzu wurden randomisiert 116 Patienten mit Mycophenolat und 111 mit Azathioprin behandelt. Dies ist bei der Seltenheit der Erkrankung eine erstaunlich hohe Zahl. Die Studie erstreckte sich über 36 Monate. Sie wurde von der Industrie gesponsert. Wegen der Gynäkotropie der Erkrankung kann es nicht verwundern, dass in der Studie die Frauen überwogen (195 zu 32).

Als primärer Endpunkt galt die Zeit bis zum Fehlschlagen der Behandlung, definiert als Tod, Dialysebedürftigkeit, Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Wertes

oder erneutem Aufflammen der Lupus-Nephritis. Dieser Endpunkt wurde von 16,4 % der Mycophenolat-Patienten und 32,4 % der Azathioprin-Patienten erreicht ( $P = 0,003$ , NNT 6). UAW, hauptsächlich kleinere Infektionen oder gastrointestinale Beschwerden, fanden sich erwartungsgemäß in einem sehr hohen Prozentsatz nämlich bei 95 % aller Patienten. Schwere UAW (z. B. Appendizitis, Pneumonie, Leukopenie) ereigneten sich bei Mycophenolat in 23,5 % und bei Azathioprin in 33,3 % der Fälle ( $P = 0,11$ ). Auch die Abbruchrate bei Azathioprin war höher als bei Myco-

phenolat (39,5 % gegen 25,2 %,  $P = 0,02$ ).

Die hier angegebenen Tagesdosen kosten ca. 13 Euro bei Mycophenolat (Myfenax) und ca. 1,35 Euro bei Azathioprin.

## Literatur

1. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al.: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–1112.
2. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al.: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886–1895.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

## FAZIT

Bei der Lupus-Nephritis ist nach dieser Studie bei der Erhaltung eines stabilen Zustandes Mycophenolat (2 mg/Tag) dem Azathioprin (2 mg/kg/Tag) überlegen, sowohl in der Wirkung als auch in der Verträglichkeit. Es ist jedoch bisher in dieser Indikation nicht zugelassen.

# Booster-Impfung gegen Meningokokken

*Neisseria meningitidis* ist ein bedeutsamer Erreger invasiver bakteriell-septischer Infektionen. Altersschwerpunkte sind neben dem ersten Lebensjahr das Jugend- und junge Erwachsenenalter zwischen 14 und 22 Jahren. Bislang gilt in den USA die Empfehlung einer einmaligen Impfung der 11- bis 12-Jährigen mit einem quadrivalenten (A, C, W-135, Y) Konjugat-Impfstoff. Unter Beachtung eines auf ca. fünf Jahre begrenzten Impfschutzes empfehlen jetzt das ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) und die AAP (American Academy of Pediatrics) Booster-Impfungen. Kurz zusammengefasst wurden folgende Impfempfehlungen mit einem vierfachen Meningokokken-Konjugatimpfstoff veröffentlicht (1):

- Jugendliche im Alter erstmals zwischen 11 und 12 Jahren mit einer Boosterdosis zwischen 16 und 18 Jahren
- Jugendliche, die ihre erste Impfdosis zwischen 13 und 15 Jahren erhalten haben, sollten bis 5 Jahre danach eine Boosterdosis bekommen
- Ab dem 16. Lebensjahr benötigen Jugendliche keinen Booster mehr

- Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko (angeborene Komplement- oder Properdin-Defekte zwischen 9. Lebensmonat und 54. Lebensjahr, anatomische oder funktionelle Asplenie zwischen 2. und 54. Lebensjahr, HIV-Infizierte im Jugendalter) erhalten als primäre Vakzination zwei Impfdosen im Abstand von 2 Monaten
- Impflinge mit einem erhöhten Infektionsrisiko, die die beiden Impfdosen im Alter zwischen 2 und 6 Jahren erhalten haben, werden nach 3 Jahren geboostert. Sind die Impflinge bei der Erstimpfung mindestens 7 Jahre oder älter, sollte alle 5 Jahre eine Boosterdosis gegeben werden.

## Wie lauten die diesbezüglichen Empfehlungen der deutschen Ständigen Impfkommision (STIKO)?

Auf der Grundlage der aktuellen epidemiologischen Situation wird seit 2006 eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder zu Beginn des 2. Lebensjahres mit einem Konjugat-Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe C gege-

ben. Eine Impfempfehlung liegt für Jugendliche als Nachholimpfung bis zum Alter von vollendeten 17 Lebensjahren vor, die vorzugsweise mit einem 4-valenten Konjugat-Impfstoff vorgenommen wird. Für Risikopersonen liegen detaillierte Impfempfehlungen vor, ohne dass auf Boosterimpfungen eingegangen wird (2).

## Literatur

1. Barclay L, Vega CP: Meningococcal Vaccine/Booster Dose Guidelines Updated: AAP. Medscape Education Clinical Briefs, CME/CE Released: 12. September 2011.
2. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2011. Epidemiol Bull 2011; Nr. 30: 275–294.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß,  
Berlin  
schneeburk@gmx.de*

# Nasale Impfung schützt vor Norovirusinfektion

Noroviren gehören neben Rotaviren zu den häufigsten viralen Erregern von Durchfallerkrankungen. Seit 2001 besteht mit dem neuen Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht für beide Erkrankungen. Während die Zahl der jährlich gemeldeten Rotavirus-Erkrankungen in den letzten Jahren mit ca. 50.000 konstant geblieben ist, hat die Zahl der gemeldeten Norovirus-Gastroenteritiden von etwa 50.000 auf ca. 150.000 im Jahr 2007 deutlich zugenommen (1). Es wird sowohl über Ausbrüche in Gemeinschaften als auch sporadische Erkrankungen berichtet. In Deutschland haben sich Ausbrüche vorwiegend in Heimen und Kliniken ereignet. Hierbei werden

ältere Menschen bevorzugt befallen und sind durch Dehydratation gefährdet. Die Maßnahmen gegen Ausbrüche sind im Infektionsschutzgesetz (IfSG) klar vorgegeben und reichen von der Desinfektion (Hände, Räume) über Handschuh- und Kittelpflege und Wäschetrennung bis zur Schließung betroffener Einrichtungen. „Der konsequente Einsatz der Rotavirusimpfung und die Entwicklung eines Impfstoffs gegen Noroviren würden die Krankheitslast und wirtschaftliche Belastung auch in Industrieländern erheblich senken“ so ein Übersichtsartikel (2). Über einen Impfstoff gegen Noroviren wurde jetzt in einer von der Industrie gesponserten Studie berichtet (3).

Der Impfstoff – ein nicht vermehrungsfähiges, adjuvantiertes Norovirusprotein (VLP virus like particle) – wurde intranasal zweimal verabreicht. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenter-Studie in der Zeit vom September 2009 bis Januar 2010 wurden die Sicherheit, Immunogenität und Effektivität dieses Impfstoffs geprüft. Von 98 Personen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren erhielten 50 den Impfstoff und 48 ein Placebo. Häufige Nebenwirkungen waren eine verstopfte oder laufende Nase sowie Niesen. Die Nebenwirkungen verteilten sich gleichmäßig auf die Impf- und Placebogruppe.

Es wurden 84 Probanden mit dem Norwalk-Virus infiziert. Bei 70 % der geimpften Probanden konnte im Serum ein vierfacher Anstieg der Norovirus-spezifischen IgA-Konzentration gemessen werden. Die Häufigkeit von Norovirus-Gastroenteritiden wurde in der Placebogruppe mit 69 % gegenüber der Impfgruppe mit 37 % ermittelt ( $p = 0,006$ ). Die Erkrankungen in der Impfgruppe verliefen milder und kürzer als in der Placebogruppe. Die Autoren beurteilen ihre Studie als *ersten Schritt* in Richtung einer erfolgreichen Impfung gegen Norovirus-Erkrankungen. Da es genetisch unterschiedliche Norovirusstämme gibt, ist ein polyvalenter Impfstoff wünschenswert. Auch ist das bisherige Ergebnis, die Protektion nur eines Teiles der Geimpften noch nicht befriedigend. Wenn man aber bedenkt, dass man heute in den USA mit jährlich 21 Mio. Erkrank-

## FAZIT

In einer Studie schützte intranasaler Impfstoff – virus like particle (VLP) der Noroviren – vor Erkrankung nach einer künstlichen Infektion mit dem homologen Norovirus. Die hier vorgestellte Impfung schützt leider nur einen Teil der Geimpften. Außerdem ist das Norovirus genetisch nicht einheitlich, es wird also ein polyvalenter Impfstoff gebraucht. Es ist also noch reichlich weitere Arbeit erforderlich, bei den hohen Erkrankungsziffern aber sicher auch notwendig.

kungen und 1,1 Mio Krankenhausaufnahmen infolge dieser Infektionen rechnet, ist die Bemühung um einen effektiven Impfstoff aller Mühen wert.

## Literatur

1. Norovirus-Winterepidemie 2007/2008 übertrifft die Infektionszahlen der Vorjahre. *Epidemiol Bull* 2008; Nr. 6: 43–49.
2. Wirth S: Aktuelles zu Durchfall-erregern. *Kinderärztliche Praxis* 2008; 79: 162–167.
3. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD et al.: Norovirus vaccine against experimental human Norwalk Virus illness. *N Engl J Med* 2011; 365: 2178–2187.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. B. Schneeweiß  
schneeburk@gmx.de*

## Aus der Praxis – Für die Praxis

# Prävention von Dekubitalgeschwüren bei lang liegenden Risikopatienten

Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand und langen Liegezeiten entwickeln besonders im Alter häufig Dekubitalgeschwüre, die oft nicht zu vermeiden und dann häufig schlecht zu behandeln sind. Sie können die Lebenserwartung verkürzen. Ihre Behandlung ist in der Regel sehr kostenintensiv und erfordert einen erhöhten Pflegeaufwand.

In einer Untersuchung aus Ontario/Kanada wurden hierzu in einer Studie für das dortige Gesundheitsministerium verschiedene Pflegemaßnahmen zu vier verschiedenen Vorgehensweisen von Pham et al. analysiert (1). Das Ziel war, damit zu evidenzbasierten Empfehlungen mit einer Kosten-Nutzen-Berechnung für die Prävention von Dekubitus bei langdauernder Liegebehandlung und

schlechtem Gesundheitszustand zu kommen.

### Vorgehensweise bei der Studie:

Es wurden von den Autoren alle Bewohner aus 89 Langzeit-Pflegeeinrichtungen im Bundesstaat Ontario, Kanada (aus einer Gesamtzahl von 613 Pflegeeinrichtungen) ausgewählt, die an einer ersten standardisierten Aufnahmebegutachtung zur Pflegeplanung vom Mai 2004 bis November 2007 teilgenommen hatten. Hierbei wurden körperliche Funktionen (Mobilität), Kognition, Ernährungszustand, Zustand der Hautgesundheit und eine eventuell bestehende Inkontinenz beurteilt. Diese Beurteilung wurde mindestens einmal wiederholt, bei Veränderungen des Gesund-

heitszustandes alle 3 Monate. Diese Kohorte bestand aus 18.325 Pflegepatienten (von ungefähr 92.000 Heimbewohnern insgesamt), deren Basisgruppe ein mittleres Alter von 83 Jahren hatte mit einer mittleren Lebenserwartung von 3,8 Jahren.

Die Häufigkeit des Übergangs von Druckulzera im Stadium 2 (teilweiser Hautverlust wie bei einer Abschürfung, Blasenbildung mit einem flachen Hautdefekt) zum Stadium 4 (Verlust der gesamten Hautschichten mit sichtbaren Muskeln oder Knochen darunter) betrug 2,6 %, ähnlich wie das auch in US-amerikanischen Studien beobachtet worden war (2;3). Die Dekubitusbeurteilung erfolgte nach der Klassifikation des National Pressure Ulcer Advisory Panel in 4 Stufen (4).

In der Therapie-Studie wurden vier verschiedene Maßnahmen in einzeln gebildeten Kohorten verglichen und sowohl der medizinische Nutzen als auch die dabei entstandenen Kosten ermittelt. Dazu wurden zur Darstellung von Kosten und Nutzen der angewandten Maßnahmen die „QALYs“ (Quality Adjusted Life Years) – eine in den USA und Canada übliche Kennzahl für ein „qualitätskorrigiertes Lebensjahr“ herangezogen. Wir hatten über diese Messgröße bereits in AVP 3/2011, Seite 59, berichtet und dazu auch ein Rechenbeispiel gebracht, das wir im Anhang hier wiederholen.

Die in dieser Arbeit genannten Maßnahmen betrafen:

1. die Anwendung von Wechseldruckmatratzen bei allen Patienten,
2. Gaben von oralen Nahrungszusätzen bei Hochrisikopatienten mit zuvor erfolgter Gewichtsabnahme,
3. die Anwendung von Cremes zur Hautanfeuchtung bei Hochrisikopatienten mit trockener Haut und
4. die Reinigung mit Schaumreinigungsmitteln statt mit Wasser und Seife für Hochrisikopatienten mit notwendiger Inkontinenzpflege.

## Ergebnisse:

Es sollen hier nur die Ergebnisse der einzelnen Maßnahmen dargestellt werden, die nach sorgfältigen statistischen Erhebungen und Berechnungen der Autoren auch für die Dekubitusprophylaxe von hochbetagten Risikopflegefällen in Deutschland relevant sein können. Bei wöchentlichen Basis-Gesamtkosten von 11,66 kanadischen Dollar<sup>1</sup> pro Bewohner durch den erhöhten Pflegeaufwand konnte das Überlebensrisiko gebessert werden:

- A. durch die Anwendung von Wechseldruckmatratzen mit einer NNT (Number needed to treat) von 45,
- B. durch die Anwendung von Schaumreinigungsmitteln statt Wasser und Seife bei Inkontinenten mit einer NNT von 63,
- C. durch die Verwendung von anfeuchtenden Cremes bei Patienten mit trockener Haut mit einer NNT von 158 und

## FAZIT

In der Pflege von hochbetagten bettlägerigen Risikopatienten sind

1. generell die frühzeitige Anwendung von Wechseldruckmatratzen und
2. besonders bei inkontinenten Patienten die Reinigung mit Schaumreinigungsmitteln statt mit Wasser und Seife evidenzbasiert und orientiert an Kosten und Nutzen am wirksamsten.

D. durch die Gaben von oralen Nahrungszusätzen bei Patienten, die zuvor an Gewicht abgenommen hatten mit einer NNT von 333.

Durch die Behandlungen nach A und B verbesserten sich die in QALYs ausgedrückten Kosten für ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr minimal. Es reduzierten sich die errechneten durchschnittlichen Lebenszeitkosten um 115 C\$ (A) und 179 C\$ (B) pro Pflegefall. Die Kosten für die Verwendung von feuchtigkeitsfördernden Cremes (C) verteuerten die QALYs auf etwa 78.000 C\$ und bei den Gaben von Zusatzernährung (D) auf ungefähr 7.800 000 C\$.

Oder anders herum dargestellt: wenn der Kostenträger bereit ist, für ein erreichtes QALY (qualitätskorrigiertes Lebensjahr in „Gesundheit“) etwa 50.000 C\$ (z. Zt. ca 37.800 Euro) zu bezahlen, kann das

für die Strategie B (Reinigungsschaum) mit einer Wahrscheinlichkeit von 94% erreicht werden, für Strategie A (Wechseldruckmatratze) von 82 %, für Strategie C (anfeuchtende Cremes) von 43% und für Strategie D (orale Zusatzernährung) von 1%.

## Literatur

1. Pham B, Stern A, Chen W et al.: Preventing pressure ulcers in long-term care: a cost-effectiveness analysis. Arch Intern Med 2011; 171: 1839–1847.
2. Berlowitz DR, Brandeis GH, Morris JN et al.: Deriving a risk-adjustment model for pressure ulcer development using the Minimum Data Set. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 866–871.
3. Berlowitz DR, Brandeis GH, Anderson JJ et al.: Evaluation of a risk-adjustment model for pressure ulcer development using the Minimum Data Set. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 872–876.
4. National Pressure Ulcer Advisory Panel: Pressure ulcer stages revised by NPUAP: <http://www.npuap.org/pr2.htm>. NPUAP, Februar 2007. Zuletzt geprüft: 19. Januar 2012.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Klaus Ehrenthal, Hanau  
Dr. KlausEhrenthal@gmx.de

## Anhang: Rechenbeispiel für QALY (aus AVP 39, 3/2011, Seite 59, modifiziert nach (3))

LQ: 0 = schlechteste, 1 = beste Lebensqualität

### Therapie A:

45.000 € Kosten pro gewonnenes Lebensjahr mit einer Lebensqualität von LQ 0,4  
Kosten pro QALY = 45.000 €/0,4 = 112.500 €

### Therapie B:

58.000 € Kosten pro gewonnenes Lebensjahr mit einer Lebensqualität von LQ 0,7  
Kosten pro QALY = 58.000 €/0,7 = 82.857 €

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

<sup>1</sup>Abkürzung: C\$ Wechselkurs: 1 EUR = 1,3195 CAD (2. Januar 2012) 1 CAD = 0,75786 EUR

# Die Anwendung von postmortalen bildgebenden Verfahren als Ersatz einer Autopsie

Nicht nur bei uns sondern offenbar auch in vielen anderen Ländern geht die Zahl der Obduktionen zurück. Dies ist sicher bedauerlich. Der Autopsiebefund ist die sichere Grundlage zur Diskussion, was der Kliniker hätte besser machen können, oder aber die befreiende Information, dass alles richtig gemacht wurde.

Nunmehr haben sich Kollegen aus dem Universitätsklinikum Eppendorf Gedanken darüber gemacht, ob man die "normale" Autopsie nicht durch bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) ersetzen könnte (1). Sie berichten über 47 Fälle, in denen parallel beide Methoden angewandt wurden. Es stellte sich heraus, dass beide Methoden Vor- und Nachteile haben. Bildgebende Verfahren „verpassten“ Herzinfarkte (n = 4), Lungenembolie (n = 3), Krebs (n = 12), Tiefvenenthrombosen (n = 9). Bei der herkömmlichen Autopsie wurde 14-mal eine Rippenfraktur und 6 weitere Frakturen nicht gefunden, auch fielen 4 kleinere Ergüsse (Herz, Pleura) und 2 Pneumothoraces nicht auf. Eine englische Arbeitsgruppe, die sich mit dem gleichen Thema befasst, kommt bezüglich der Vor- und Nachteile

beider Verfahren zu einem vergleichbaren Ergebnis (2).

Man wird abwarten müssen, bis weitere größere Serien vorliegen. Schon jetzt kann wohl sicher gesagt werden, dass eine postmortale Radiografie zumindest besser ist als der Verzicht auf jede Überprüfung der eigenen Diagnosen.

Die Kosten schätzt die Eppendorfer Gruppe bei den bildgebenden Verfahren auf ca. 1.500 \$, bei der herkömmlichen Sektion auf ca. 2.300 \$.

### Literatur

1. Virtual autopsy as an alternative to traditional medical autopsy in the intensive care unit: a prospective cohort study. Wichmann D, Obbelode F, Vogel H, Hoepker WW, Nierhaus A, Braune S, Sauter G, Pueschel K, Kluge S. Ann Intern Med. 2012 Jan 17;156(2): 123–30.
2. Post-mortem imaging as an alternative to autopsy in the diagnosis of adult deaths: a validation study.

### FAZIT

Wegen der rückläufigen Sektionszahlen untersuchten zwei Arbeitsgruppen die Aussagekraft einer postmortalen radiologischen Untersuchung (CT, MRT) im Vergleich zur herkömmlichen Autopsie. Beide Methoden haben Vor- und Nachteile. Sicher kann wohl behauptet werden, dass die radiologische Untersuchung auf jeden Fall besser ist als der Verzicht auf jede Überprüfung der klinischen Diagnosen. Die Kosten sind nicht unerheblich.

Roberts IS, Benamore RE, Benbow EW, Lee SH, Harris JN, Jackson A, Mallett S, Patankar T, Peebles C, Roobottom C, Traill ZC. Lancet. 2012 Jan 14;379(9811): 136–42.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

## In eigener Sache

### Therapieempfehlungen (TE) der AkdÄ

Demnächst erscheint die NEUAUFLAGE der

Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie, 3. Auflage 2012

Als Abonnent werden Sie im Rahmen Ihres AVP-Abos automatisch mit den aktuellen Therapieempfehlungen beliefert.

Die RED