

Als Anfang dieses 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

### Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);  
Prof. Dr. med. U. Schwabe;  
J. D. Tieden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;  
Dr. med. M. Schutte; R. Bartscherer

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,  
Geschäftsführer (komm.): J. D. Tieden  
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,  
Telefon: 02 21 / 40 04 -525  
Telefax: 02 21 / 40 04 -539  
e-mail: akdae@t-online.de  
ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Krahkampweg 105, 40223 Düsseldorf,  
Telefon: 02 11/905 35 86, Telefax: 02 11/905 36 36  
Druck: Meinke GmbH, Neuss

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt DM 68,- (für Studenten/AiP: DM 35,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2001

## Editorial

Hemmnisse einer rationalen Arzneitherapie Seite 2

## Therapie aktuell

Der heutige Stand der Therapie bei Opiatabhängigkeit Seite 2

Therapie der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen Seite 4

Der Einsatz von Erythropoietin bei tumorbedingter und chemotherapieinduzierter Anämie Seite 6

Sinusrhythmus oder Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern? Seite 8

Infliximab bei der rheumatoiden Arthritis - neuere Studienergebnisse Seite 8

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Bupropion (Amfebutamon) Seite 10

Wirksamkeit von Mutaflor® bei Colitis ulcerosa Seite 11

Risedronat – ein neues Bisphosphonat Seite 12

Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor-hemmenden Substanzen Seite 13

Lercanidipin – ein weiterer lang wirksamer Calciumkanalblocker Seite 14

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Venöse Thromboembolien unter Therapie mit Neuroleptika Seite 14

Nephropathie durch chinesische Heilkräuter Seite 15

Harninkontinenz unter Donepezil Seite 16

Warn-Signale Seite 16

## Zitate

Nerven-Wachstumsfaktor hilft nicht bei diabetischer Polyneuropathie Seite 16

Fluoxetin bei prämenstruellem Syndrom Seite 17

Coffein erhöht das Risiko von Fehlgeburten bei Nichtraucherinnen Seite 17

„Nieren-Dosis“ von Dopamin unwirksam Seite 17

Statine zur kardiovaskulären Primärprävention? Seite 18

## ... was uns sonst noch auffiel

Arzneimittelzulassung in Europa – Wie transparent arbeitet die EMEA? Seite 19

Corticosteroide beim Schädelhirntrauma Seite 20

Keine Kardiotoxizität von Zidovudin bei Kindern Seite 20

# Hemmnisse einer rationalen Arzneitherapie

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie will die von der Bundesregierung geplante Positivliste zu Fall bringen. Die Bundesregierung scheint jetzt auf diese Linie – aus welchen Gründen immer – einzuschwenken. Aus diesem Anlass gab der erste Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Professor Müller-Oerlinghausen, ein Interview (Februar 2001, BÄK intern).

Wenn die Befürchtung geäußert werde, die Positivliste schränke die Therapiefreiheit ein, so könne dies, wenn damit eine Einschränkung der Freiheit zu beliebiger Therapievelfalt gemeint sei, nur begrüßt werden. Dagegen sei Freiheit zu einer rational basierten, optimierten Arzneitherapie aus Kompetenz heraus, gestützt durch eine Positivliste, zweifellos von Vorteil. Jedoch, so schränkte Müller-Oerlinghausen ein, würde die Positivliste keine grundsätzliche Wende der Arzneiverordnung, weder qualitativ noch quantitativ, bedingen. Vielmehr sei sie nur ein regulierendes Instrument unter vielen.

Aufgabe der AkdÄ sei es – seit ihrer Gründung im Jahre 1911 unverändert – in die gleiche Richtung, nämlich auf eine an

Nutzen, Risiko und Kosten orientierte Arzneimitteltherapie, hinzuwirken, und hierzu seien die Therapieempfehlungen, das Buch „Arzneiverordnungen“ und das Bulletin „Arzneiverordnung in der Praxis“ sinnvolle und wirksame Instrumente. Weiter führte Müller-Oerlinghausen aus, dass evidenzbasierte Medizin (EBM) kein neues Paradigma sei, aber eine prinzipiell wichtige und unterstützenswerte Leitidee zur Beförderung einer rationalen Arzneimitteltherapie. EBM kann nicht die einzige Grundlage ärztlichen Handelns sein, stellt aber ein entscheidendes Konzept dar. Schließlich wies Müller-Oerlinghausen noch darauf hin, dass die AkdÄ die einzige deutsche Institution ist, die unabhängig, interdisziplinär und systematisch EBM-orientierte Leitlinien herausgibt. Zwölf dieser „Therapieempfehlungen“ werden demnächst zusammengefasst als Buch erhältlich sein.

Als einzelne Punkte, die Hemmnisse für eine rationale Arzneitherapie sind, stellte Müller-Oerlinghausen heraus:

1. Die politisch teilweise gewollte, immer noch existierende Intransparenz und Irrationalität des deutschen Arzneimittelmarktes

2. Staatliche Protektion alternativer Heilverfahren
3. Die durch die pharmazeutische Industrie induzierten gerichtlichen Blockaden wichtiger Regularien der verfassten Ärzteschaft und des Staates (Aktionsprogramm der KBV, Arzneimittel-Richtlinien, Festbetragsregelungen etc.). Für eine rationale Arzneitherapie braucht die Ärzteschaft aber Rechtssicherheit
4. Zweifelhafte Preispolitik der Pharmagiganten bei den so genannten Innovationen
5. Verflechtung akademisch-medizinischer Forschung mit den Industrieinteressen
6. Verwirrende, oft irreführende Diskussionen über Leitlinien
7. Probleme der Arzneimittelsicherheit
8. Industriesponsoring der ärztlichen Fortbildung
9. Unzureichende Einbindung der Patienten in den therapeutischen Prozess
10. Ungenügende Aus- und Weiterbildung in der klinischen Pharmakologie

Prof. Dr. med. D. Höffler  
Stellv. Vorsitzender der AkdÄ

## Therapie aktuell

# Der heutige Stand der Therapie bei Opiatabhängigkeit

Der Opiatmissbrauch ist ein soziales und medizinisches Problem fast aller westlicher Industriestaaten. Eine Arbeitsgruppe von der Yale University ist aufgrund einer Literaturrecherche (140 Arbeiten; 1968–2000) der Frage nachgegangen, welche Ansätze in der Drogentherapie

praktikabel sind und wer sie durchführen kann/sollte.

## Entgiftungsstrategien

Folgende Entgiftungsstrategien sind zu diskutieren:

## 1. Verwendung von Opioid-Agonisten

*D,L-Methadon* braucht wegen der langen Halbwertszeit nur einmal täglich verabfolgt zu werden. Zunächst verwendet man ansteigende Dosen – in der Regel 15–30 mg/d – bis zur Symptomfrei-

heit. Die Dosen werden für wenige (2–3) Tage konstant gehalten und dann langsam etwa um 10–15 % pro Tag reduziert. *Buprenorphin* (Temgesic®, Subutex®) wurde in einzelnen Studien mit initialer Dosis von 2 (bis 8) mg über 3 Wochen verwendet; die Ausschleichphase erstreckt sich über 2–4 Wochen.

## 2. Entgiftung durch Nicht-Opiode

*Clonidin* reduziert die zentrale Noradrenalin-Aktivität während der Entzugsphase. Es wird mit initialen Tagesdosen von 1,2 mg (z. B. 0,1–0,2 mg alle 4 Stunden) verabfolgt. Blutdruckkontrollen! Funktionsstörungen des autonomen NS werden unterdrückt, kaum aber die subjektiven Entzugssymptome. Deshalb ist eine Zusatzmedikation (nichtsteroidale Antiphlogistika, Doxepin, Antiemetika) erforderlich. Clonidin kann auch bei Schwangeren eingesetzt werden. Die Anwendung dieses  $\alpha_2$ -Agonisten ist nur bei milderer Entzugssymptomatik, d. h. vor allem bei Heroinrauchern (Ingestion geringerer Heroinmengen), praktikabel.

## 3. Schnelle Opioid-Detoxikation

Das Ziel dieser Strategie ist es, die Detoxikationsperiode auf ca. 2 Tage zu reduzieren. Das Therapiekonzept sieht in der Regel die Gabe eines Opioid-Antagonisten wie *Naloxon* (z. B. Narcanti®) und *Naltrexon* (Nemexin®) plus allgemeine Anästhesie, Sedation oder Clonidingabe vor. Die Patienten erhalten Naloxon mit anschließender „Erhaltungsgabe“ von Naltrexon; sie wird innerhalb von 48 Stunden begonnen. Ein solcher Entzug kann nur im Krankenhaus durchgeführt werden. Für die schnelle Entgiftung ist auch *Buprenorphin* einsetzbar.

Die ultraschnelle Opioid-Entgiftung innerhalb weniger Stunden mit Naloxon unter Allgemeinnarkose ist bisher umstritten. Die Effektivität ist nicht ausreichend belegt.

## Rezidivprophylaxe

Die *Rezidivprophylaxe* durch Dauer- oder Substitutionstherapie ist eine Aufgabe, die vom Hausarzt übernommen wer-

den kann und soll. Es bestehen folgende Optionen:

## 1. Opioid-Antagonisten

*Naltrexon* blockiert als Abkömmling des Naloxons die Opioid-Effekte, wie z. B. Euphorie. Es hat selbst kein Abhängigkeitspotential und ist in Tablettenform verfügbar. Die Substanz verdrängt gebundene Opioid-Agonisten vom Rezeptor, zu dem sie eine 20fach höhere Affinität als Morphin hat. Die maximale Plasmakonzentration des Naltrexons wird 1 Stunde nach der Verabreichung erreicht; der antagonistische Effekt hält dosisabhängig bis zu 72 Stunden an (150 mg/Tag blockieren den Effekt von 25 mg Heroin i. v. über 72 Stunden). Die Standarddosis des Naltrexons ist 50 mg/Tag (oder 100 mg jeden 2. Tag). Ein praktisches Problem der therapeutischen Naltrexon-Verabfolgung besteht darin, dass völlige Heroin-Abstinenz erforderlich ist, denn Naltrexon beschleunigt die Entzugssymptomatik. Bei der Festlegung des Therapiebeginns ist zu beachten, dass der Abhängige während der vorhergehenden 7 Tage abstinent war. Naltrexon-Nebenwirkungen sind Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Müdigkeit und Schlafstörungen. Dosierungen über 300 mg/d sind hepatotoxisch.

## 2. Opioid-Agonisten

Heroin erzeugt bestimmte Funktionsänderungen im ZNS, die zu den typischen Phänomenen der Toleranz, der Abhängigkeit, des „Craving“ und des „Reward“ (Belohnung) führen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind für Chronifizierung und Rezidive verantwortlich. Durch Gabe von Opioid-Agonisten werden die vom Heroinkonsum beeinflussten ZNS-Strukturen stabilisiert. Es ist also das Therapieziel, das kurz wirkende Heroin am Wirkort durch ein lang wirkendes, wenig euphorisierendes Opioid zu ersetzen. Hierdurch werden erstens das Risiko einer Infektion durch i. v.-Injektion minimiert und zweitens die Entzugssymptomatik verhindert. Letzteres erlaubt in vielen Fällen eine psychosoziale Reintegration. Folgende Substanzen wurden erprobt und eingesetzt:

*Methadon*: Der synthetische, länger wirkende  $\mu$ -Rezeptor-Agonist ist als Tablette oder Lösung verfügbar. Die maximalen Blutspiegel treten 2 bis 6 Stunden nach der Einnahme auf. Wegen der hohen Proteinbindung wird ein hoher Spiegel über 24 Stunden aufrecht erhalten. Die Substanz penetriert gut in das Gehirn. Langzeitbehandlung mit Methadon führt zur Toleranz seiner analgetischen, sedativen und euphorischen Wirkungen mit minimaler Toxizität. Die Dosishöhe hängt vom Ausmaß des Heroinkonsums ab. Zur Verhinderung von Therapieabbruch oder Beikonsum sind höhere Dosierungen (> 50 mg/Tag) günstiger.

*L- $\alpha$ -Acetylmethadol* (LAAM; Orlaam®) ist ein langwirkendes Derivat von Methadon. Die Substanz ist in oraler und parenteraler Form verfügbar. Die maximalen Blutspiegel nach oraler Verabfolgung treten nach 4 bis 8 Stunden auf. Eine Opioid-Entzugssymptomatik kann 72 Stunden und länger verhindert werden. Die lange Wirkung der Substanz ermöglicht die Abgabe an die zu Behandelnden an jedem 2. oder 3. Tag. Die Effektivität von LAAM bei der Stabilisierung der abhängigen Patienten wurde in Studien belegt. Bei 3-mal wöchentlicher Gabe wurden verschiedene Dosen eingesetzt. Mit der höchsten Dosiswahl (100, 100, 140 mg) ließ sich am häufigsten länger dauernde Abstinenz erzielen.

*Wegen unter diesem Methadonderivat aufgetretenen schweren Herzrhythmusstörungen hat die EMA von der Verordnung dringend abgeraten. Auf Orlaam® eingestellte Patienten sollten dringend ihren Arzt diesbezüglich kontaktieren.*

*Buprenorphin*: Die Substanz ist ein partieller  $\mu$ -Rezeptor-Agonist und ein schwacher  $\kappa$ -Antagonist. Dadurch entwickelten sich nur ein geringes Abususpotential und im Falle des Therapieabbruches eine milde Entzugssymptomatik. Atemdepression ist im Gegensatz zu vorgenannten Präparaten kaum zu befürchten. Buprenorphin hat eine langsame Dissoziationsrate vom Opioid-Rezeptor und deshalb eine länger anhaltende Wirkung. Wegen der schlechten Resorption im Magen-Darm-Trakt ist die sub-

linguale Verabreichung (Bioverfügbarkeit 60–70%) erforderlich. Die in klinischen Studien angewandten Dosen lagen bei 8–16 mg/Tag. Auch die Gabe 3-mal pro Woche ist wirksam.

### 3. Nichtpharmakologische Begleittherapie

Die *nichtpharmakologische Begleittherapie* darf in keinem Falle vernachlässigt werden (psychosoziale Führung, Therapie von Schmerzzuständen u. a.). Diese Leistungen – sowohl die medikamentöse Therapie als auch die nichtpharmakologischen Begleitmaßnahmen – können in einer fachärztlichen Praxis erbracht werden. Die Entgiftung hat in der Klinik zu erfolgen.

Für eine Methadon-Dauertherapie eignen sich Patienten zwischen 21 und 40 Jahren; sie sollten seit mindestens 4 Jahren einen Heroin-Abusus betrieben, nach Entzugsbehandlungen wiederholt Rezidive entwickelt haben und keine sonstigen medizinischen und psychiatri-

schen Probleme aufweisen. Auch schwangere Frauen können behandelt werden.

Die Entgiftungstherapie ist v. a. für Patienten mit niedriggradigem Heroinabusus und geringerer Abhängigkeit vorgesehen. Ausschlusskriterien sind eine lange Abhängigkeitsvorgeschichte, frühere Fehlversuche der Entgiftung, hohes Niveau des Heroinkonsums und erhebliches Infektionsrisiko. In diesem Fall ist die Langzeitgabe eines Opioid-Agonisten oder eines partiellen Agonisten in Bezug auf eine soziale Reintegration erfolgversprechender.

In Deutschland stellt erfahrungsgemäß die Entwicklung einer Polytoxikomanie, speziell einer hochgradigen Benzodiazepinabhängigkeit, bei Heroinabhängigen ein besonderes Problem dar. Die Einschlusskriterien für die Substitutionstherapie sind in Deutschland durch die BUB- (früher: NUB-)Richtlinien, die bei der zuständigen KV angefordert werden können, vorgegeben.

### Literatur

O'Connor PG, Fiellin DA: Pharmacologic Treatment of Heroin-Dependent Patients. *Ann Intern Med* 2000; 133: 40–54.

### FAZIT

Die Opiatabhängigkeit ist ein in den westlichen Ländern bedeutendes soziales und medizinisches Problem. Zur Entgiftung sind zu diskutieren: die Verwendung von Opioid-Agonisten, Nicht-Opioide sowie die schnelle, in der Klinik vorgenommene Opioid-Detoxikation. Zur Rückfallprophylaxe nach erfolgreicher Detoxikation eignet sich Naltrexon. Zur Langzeittherapie bieten sich bei Schwerstabhängigen Methadon-Programme an.

*Prof. Dr. med. Hilmar Prange  
Medizinische Universitätsklinik  
Zentrum für Neurologie  
Robert-Koch-Straße 40,  
37075 Göttingen*

*Prof. Dr. med. Wolfgang Poser  
Medizinische Universitätsklinik  
Psychiatrische Klinik und Poliklinik  
Von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. L. G. Schmidt, Mainz.

## Therapie der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE)

### Einleitung

Die Therapie der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) reicht von supportiven Maßnahmen bis zur allogenen Fremdspendertransplantation. Das Krankheitsrisiko und das individuelle Risikoprofil haben auf die Therapiemaßnahmen entscheidenden Einfluss.

### Osteomyelofibrose (OMF)

Aufgrund des medianen Alters von 65 Jahren stehen palliative Therapiemaßnahmen mit konsequenter Infektions-

prophylaxe und -therapie sowie adäquater Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten bei der Mehrzahl der OMF-Patienten im Vordergrund. Eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea (HU) oder Interferon-alfa (IFN) kann in der frühen hyperproliferativen Phase z. B. zur Senkung der Leukozyten und Thrombozyten bzw. zur Verkleinerung der Milz versucht werden. Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von IFN liegen nicht vor. Bei Patienten, die auf eine zytoreduktive Therapie nicht ansprechen bzw. bei Vor-

liegen entsprechender Symptome (z. B. Hypersplenismus, lokale Beschwerden) kommen eine Splenektomie oder Milzbestrahlungen in Betracht, wobei Mortalitäts- und Morbiditätsraten von 10–15% beachtet werden müssen. Eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) kann gegenwärtig aufgrund der Transplantations-assoziierten Mortalität von 20–30% nur bei jungen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung oder ungünstigem Risikoprofil empfohlen werden. Befürchtungen eines Transplantatversagens haben sich nicht bestätigt. Die

Myelofibrose ist nach Transplantation zumeist rückläufig.

## **Polyzythaemia vera (PV)**

Die Aderlass-Therapie ist auch weiterhin eine effektive Basismaßnahme. Die Frequenz der Aderlässe kann durch eine zytoreduktive Therapie mit HU oder IFN häufig gesenkt oder sogar ganz vermieden werden. Durch sie wird die Rate thromboembolischer Komplikationen und sekundärer Myelofibrosen, auch im Vergleich zur Aderlass-Therapie, gesenkt und bewirkt häufig eine altersentsprechend normale Überlebenszeit. HU gilt als Standardmedikament, ein leukämogenes Potenzial ist nicht gesichert, wird aber als möglich angesehen. Bei jungen Patienten sollte trotzdem der Einsatz von IFN geprüft werden, da hierunter Langzeitremissionen beobachtet wurden und möglicherweise der Langzeitverlauf günstig beeinflusst wird. Die Radiophosphor-Therapie (<sup>32</sup>P) wird gut vertragen und bringt lange therapiefreie Intervalle, sollte aber wegen seines leukämogenen Potenzials nur bei Älteren eingesetzt werden. Eine Indikation für Acetylsalicylsäure (ASS) ist nur in der Sekundärprophylaxe nach Thrombosen in niedriger Dosierung von 40–100 mg/Tag gesichert.

## **Essentielle Thrombozythämie (ET)**

Der Nutzen einer prophylaktisch durchgeführten zytoreduktiven Therapie bei jüngeren und asymptomatischen Patienten mit Thrombozytenwerten unter 1.500.000/µl wird kontrovers diskutiert und bei Mangel an fehlenden kontrollierten Studien unterschiedlich eingeschätzt. Zytoreduktive Medikamente, wie z.B. HU und insbesondere IFN, werden ab Thrombozytenzahlen über 1.500.000/µl oder bei klinischer Symptomatik (Thrombosen, Mikrozyklulationsstörungen, Blutungen) unabhängig von der Thrombozytenzahl eingesetzt. Anagrelide, eine spezifisch die Megakaryozytenreifung hemmende Substanz, stellt eine zunehmend eingesetzte, weitere Möglichkeit zur Absenkung der Thrombozytenzahl bei der ET dar, ist jedoch in Europa noch nicht zugelassen. Acetyl-

salicylsäure (ASS) hat eine besonders gute symptomatische Wirksamkeit bei Mikrozyklulationsstörungen, seine Effektivität ist jedoch nur in der Sekundärprophylaxe gesichert. Bei Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen kann es eine vorbestehende Blutungsneigung verstärken.

## **Chronische myeloische Leukämie (CML)**

Für die Therapie der CML stehen in erster Linie die allogene Stammzelltransplantation und eine IFN-basierte Therapie zur Verfügung. Für die Entscheidung, welche Therapie zu welchem Zeitpunkt angezeigt ist, sollten das Risikoprofil des Patienten bei Diagnose (Neuer Prognose-Score nach Hasford) und das Risiko der Transplantation (Transplantationsscore nach Gratwohl) beachtet werden.

Niedrigrisikopatienten haben unter einer IFN-basierten Therapie eine 10-Jahres-Überlebensrate von 40%. Diese kann bis auf 80% steigen, wenn eine partielle Remission (< 35% Philadelphia-Chromosom (Ph)-positive Metaphasen bei mindestens 25 ausgewerteten Mitosen) oder eine komplette Remission (0% Ph-positive Metaphasen) erreicht wird. Eine zusätzliche, niedrigdosierte Gabe von Cytarabin (Nukleosid-Analogon) führt zu einer signifikant höheren Rate an zytogenetischen Remissionen. Ob es dadurch auch zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit kommt, wird kontrovers diskutiert. Hochrisikopatienten und Patienten in später chronischer oder akzelerierter Phase profitieren hingegen nur sehr wenig von einer IFN-basierten Therapie.

Junge Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in erster chronischer Phase allogene transplantiert werden, besitzen bei günstiger Spender-Empfänger-Konstellation ebenfalls Langzeitüberlebensraten von 70–80%. Die transplantationsassoziierte Mortalität liegt jedoch noch immer zwischen 20 und 30% und wird vorwiegend durch Infektionen oder akute und chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) bedingt. Durch die Einführung der Gabe von Spenderlymphozyten ist es zu einer

wesentlichen Verbesserung der Behandlung der Rezidive gekommen, die durch sensitive molekulargenetische Techniken frühzeitig diagnostiziert werden können. Anhaltende Aplasien und höhergradige GvHD sind schwerwiegende Komplikationen der Spenderlymphozytengabe. Durch neu entwickelte Konditionierungstherapien mit geringerer Toxizität können auch Patienten in höherem Alter erfolgreich transplantiert werden. Eine gut kontrollierte Grunderkrankung scheint jedoch eine wichtige Voraussetzung zu sein, und die GvHD stellt auch hier ein nicht zu unterschätzendes Problem dar.

Bei Patienten, die nicht für eine allogene SZT in Frage kommen und auch für eine IFN-Therapie wegen fortgeschrittener Erkrankung und IFN-Resistenz oder -Unverträglichkeit nicht geeignet sind, waren die weiteren therapeutischen Möglichkeiten bisher eingeschränkt. Mit dem neu entwickelten Tyrosinkinaseinhibitor STI571 (Glivec®) steht hierfür jetzt ein Medikament zur Verfügung, das die für die Pathogenese der CML als ursächlich anerkannte gesteigerte Kinaseaktivität des BCR-ABL-Fusionsprodukts hemmt. Zwischenauswertungen der ersten Phase I- und -II-Studien bei IFN-Resistenz oder -Unverträglichkeit zeigten komplette hämatologische Remissionen in fast allen Fällen und häufig auch komplette zytogenetische Remissionen bei nur geringen Nebenwirkungen. Auch in akzelerierter Phase und Blastenkrise ist STI571 gut wirksam. Die 1-Jahres-Überlebensrate der myeloischen Blastenkrise liegt bei etwa 30%, die der akzelerierten Phase bei 74%. Die bisherigen Ansprechraten in chronischer Phase erlauben jedoch noch keine Rückschlüsse auf die Überlebensraten. Die maximale Beobachtungszeit von 2 Jahren ist dazu noch zu kurz. Die Ergebnisse der laufenden Phase III-Studie dürfen mit Spannung erwartet werden.

## **Literatur**

1. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R et al.: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow

transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94: 1517–1536.

2. Lengfelder E, Hehlmann R: Polyzthämia vera. *Dt Med Wschr* 2000; 125: 1243–1247.

*Dr. med. A. Reiter*

*Prof. Dr. med. R. Hehlmann*

*III. Medizinische Universitätsklinik*

*Klinikum Mannheim GmbH*

*Fakultät für Klinische Medizin der*

*Universität Heidelberg*

*Wiesbadener Straße 7–11,*

*68305 Mannheim*

## FAZIT

Bei der ET und der PV können durch zytoréduktive Therapiemaßnahmen typische Spät komplikationen reduziert bzw. vermieden werden, eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine medikamentöse Therapie konnte in randomisierten Studien bisher nicht gezeigt werden. Die Therapie sollte die Rate vaskulärer Komplikationen senken, ohne dabei den Patienten durch Nebenwirkungen oder Spätfolgen der Therapie zu belasten, die sich unter Umständen negativ auf die Gesamtprognose auswir-

ken könnten. Bei jedem Patienten sollte die Indikation zur IFN-Therapie geprüft werden.

Bei der OMF ist die Therapie bis auf wenige Ausnahmen rein palliativ.

Die Therapie der CML ist durch die Verfügbarkeit mehrerer, gut etablierter und erfolgreicher Therapien komplex geworden.

Die neuen Prognosescores sollten bei jedem Patienten zum Einsatz kommen, da sie wichtige Entscheidungshilfen geben können.

## Der Einsatz von Erythropoietin (Epoetin) bei tumorbedingter und/oder chemotherapieinduzierter Anämie

Die Pathogenese der tumorbedingten Anämie (TBA) ist multifaktoriell. Neben Blutverlust, Hämolyse und verminderter Produktion von Erythrozyten im Knochenmark ist insbesondere die „anemia of chronic disease“ von großer Bedeutung. Diese häufige Anämieform resultiert aus einer inadäquaten Produktion von Erythropoietin (EPO), einer Hemmung der Proliferation erythroider Vorläuferzellen und Eisenverteilungsstörungen. Inflammatorische Zytokine (insbesondere Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor) sind wesentlich an der Pathogenese beteiligt. Erythrozytenindizes, Retikulozytenzahl und verschiedene Parameter zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels erlauben die Differenzialdiagnose zwischen TBA und Eisenmangelanämie. Darüber hinaus kann eine Anämie bei Tumorpatienten durch verschiedene Zytostatika (insbesondere Cisplatin und Carboplatin) und selten auch durch eine Strahlentherapie verursacht oder verstärkt werden. Insbesondere ältere, häufig polymorbide Tumorpatienten leiden erheblich unter den Folgen der Anämie. Bluttransfusionen sind in der Regel nur vorübergehend wirksam und mit den bekannten Risiken behaftet.

Vor diesem Hintergrund sind in den letzten Jahren verschiedene randomisierte, aber auch zahlreiche nichtrandomisierte klinische Studien bei hämatologischen Neoplasien (z.B. maligne Lymphome; multiples Myelom; myelodysplastisches Syndrom, MDS) sowie soliden Tumoren durchgeführt worden, die zeigen konnten, dass bei einem Teil der Patienten die Gabe von rekombinantem humanem EPO (rhEPO) die Anämie korrigiert, den Bedarf an Transfusionen reduziert und die Lebensqualität verbessert. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zur Wirksamkeit von rhEPO bei Tumorerkrankungen ergab, dass etwa 79% der Patienten mit Plasmozytom, 40% der Patienten mit soliden Tumoren und nur 13% der Patienten mit MDS von einer Therapie mit rhEPO profitierten. Auch bei der Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie (CIA) hat sich rhEPO als effektiv erwiesen. Die Erfolgsquote liegt hier bei 52–82% und scheint unabhängig davon zu sein, ob die Polychemotherapie Platin enthält oder nicht.

In Deutschland waren Epoetin alfa und beta zunächst nur zur Behandlung der Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Car-

boplatin erhielten, zugelassen. Inzwischen ist Epoetin alfa generell zur Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfes bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Für Epoetin beta ist ebenfalls eine Erweiterung der Zulassung für die Behandlung der Anämie bei Patienten mit malignen Lymphomen und multiplem Myelom erfolgt.

In Anbetracht der großen Zahl der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, und der hohen Kosten der Behandlung, kommt eine Gabe von rhEPO zur Prävention oder Behandlung der TBA bzw. CIA jedoch nur dann in Frage, wenn eine symptomatische Anämie vorliegt oder ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Anämie mit der Notwendigkeit von Bluttransfusionen besteht. Dies ist z.B. der Fall bei Patienten, die vor Beginn der Chemotherapie einen erniedrigten Hb-Wert ( $\leq 10.5$  g/dl) aufweisen sowie bei Patienten, die im Rahmen einer Chemotherapie Cisplatin oder Carboplatin erhalten und nach dem ersten Zyklus einen deutlichen Abfall ihres Hb-Wertes (1–2 g/dl) zeigen.

Während der ersten Wochen der Behandlung mit rhEPO kann trotz normaler (oder evtl. sogar erhöhter) Eisenspeicherung ein funktioneller Eisenmangel auftreten, da der erhöhte Eisenbedarf für die gesteigerte Erythropoese aufgrund einer unzureichenden Mobilisierung aus den eisenspeichernden Zellen nicht gedeckt werden kann. Dieser funktionelle Eisenmangel muss durch Eisengabe ausgeglichen werden und kann anhand verschiedener Parameter des Eisenstoffwechsels (z.B. Transferrinsättigung <20%, Anteil der hypochromen Erythrozyten >10%, mittlerer Hb-Gehalt der Retikulozyten <26 pg) erkannt werden.

## Dosierung

In Studien wurden Tumorpatienten Dosen im Bereich zwischen 300–900 I.E./kg/Woche verabreicht, wobei heute zur Prävention bzw. Behandlung der TBA oder CIA als Anfangsdosierung häufig 150 I.E. rhEPO/kg dreimal pro Woche subkutan empfohlen werden. Eine höhere Dosierung zu Therapiebeginn (z.B. 300 I.E./kg dreimal pro Woche) scheint keine Vorteile zu bringen; niedrigere initiale Dosen 14.000 I.E./Woche wirken suboptimal. Die subkutane Applikation sollte aufgrund der günstigen Pharmakokinetik gegenüber der intravenösen bevorzugt werden und ermöglicht Dosisersparnisse von 23–52%. Außerdem ist sie für Patienten angenehmer und leicht erlernbar.

## Patientenauswahl und prädiktive Faktoren

Angesichts der hohen Therapiekosten ist es wichtig, Faktoren zu kennen, die das Ansprechen auf rhEPO ungünstig beeinflussen können (z.B. Komplikationen der Chemotherapie wie Infektionen und Blutungen, funktioneller Eisenmangel). Darüber hinaus sind prädiktive Faktoren oder Algorithmen hilfreich, die bereits prätherapeutisch bzw. in den ersten 2–4 Wochen nach Beginn der Applikation von rhEPO Tumorpatienten identifizieren, die von dieser supportiven Therapie profitieren. Als günstiger prognostischer Faktor bei Patienten mit multiplem Myelom oder malignem Lymphom

gilt ein, bezogen auf das Ausmaß der Anämie, relativer EPO-Mangel im Serum (<50–100 U/l). Dieser Parameter scheint bei Patienten mit soliden Tumoren keinen prädiktiven Wert zu haben. Neben der endogenen EPO-Konzentration im Serum sind der Anstieg des Hb-Wertes ( $\geq 0,5$ – $1,0$  g/dl), der Retikulozyten ( $\geq 40.000/\mu\text{l}$ ) sowie der Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors (sTFR; Anstieg gegenüber Ausgangswert  $\geq 20\%$ ), gemessen 2–4 Wochen nach Therapiebeginn, informative Parameter, die mit einem Ansprechen auf rhEPO korrelieren. Bei Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, sollte die Gabe von rhEPO nach 4 Wochen beendet werden.

## Erythropoietin und Lebensqualität

Einige Studien haben gezeigt, dass eine erfolgreiche Behandlung mit rhEPO zu einer signifikanten Verbesserung des Kräftezustandes, der körperlichen Aktivität und der Lebensqualität der Patienten mit TBA oder CIA führt. Dieser Effekt ist vermutlich auf einen im Vergleich zu Bluttransfusionen stärkeren und stetigen Anstieg des Hb-Wertes zurückzuführen.

## Nebenwirkungen

rhEPO wird zumeist gut vertragen. Beschrieben wurden aber Schmerzen an der Injektionsstelle, flush-ähnliches Erscheinungsbild nach Erstinjektion, Hautausschlag, Hypertonie, Kopfschmerzen, thromboembolische Komplikationen sowie Skelett- und Muskelschmerzen. Die selten beobachtete Hypertonie scheint mit dem Anstieg des Hb-Wertes zusammenzuhängen. Deshalb sollte die Dosis so gewählt werden, dass ein Hb-Wert > 14 g/dl vermieden wird.

Hinweise auf eine Stimulation des Tumorwachstums haben bisher weder In-vitro- noch klinische Studien ergeben.

## Literatur

Verzeichnis über AkdÄ-Geschäftsstelle erhältlich

*Prof. Dr. Mohammad Resa Nowrouzian  
Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Dr. med. H. Harjung, Darmstadt, Herrn Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Berlin, und Herrn Prof. Dr. med. U. Schwabe, Heidelberg.

## FAZIT

Rekombinantes Erythropoietin (rhEPO) ist ein gut verträgliches Medikament, das bei einem Teil der Patienten mit malignen Lymphomen, multiplem Myelom oder soliden Tumoren zur Prävention bzw. Behandlung der TBA oder CIA erfolgreich eingesetzt werden kann. Die hohen Therapiekosten erfordern jedoch, dass anhand prädiktiver Faktoren vor und frühzeitig (2–4 Wochen) nach Beginn der Gabe von rhEPO überprüft wird, ob Patienten von dieser Therapie profitieren können. Die Ergebnisse weiterer prospektiver Therapiestudien bei Tumorpatienten zur Beeinflussung der Lebensqualität durch rhEPO und zur Beantwortung der Frage, ob die Behandlung der Anämie mit rhEPO sich auch auf die Überlebenszeit der Patienten positiv auswirkt, wird mit Spannung erwartet. Empfehlungen für den rationellen Einsatz von rhEPO bei Tumorerkrankungen, vergleichbar den Richtlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die Gabe anderer hämatopoetischer Wachstumsfaktoren, sind dringend erforderlich.

# Sinusrhythmus oder Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern?

Es ist nicht immer leicht zu entscheiden, ob man bei einem Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern wieder und evtl. immer wieder einen Sinusrhythmus herstellen sollte oder ob man es bei der Normalisierung der Kammerfrequenz belassen sollte.

Diese schwierige Frage sollte bzgl. der Verbesserung der Symptomatik bei symptomatischen Patienten durch die PIAF-Studie (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) beantwortet werden. Dazu wurden 252 Patienten randomisiert einer Therapie mit dem Calciumantagonisten Diltiazem in einer täglichen Dosis von 2–3 x 90 mg (Frequenzkontrolle) oder mit täglich 600 mg Amiodaron für 3 Wochen und anschließend täglich 200 mg (Rhythmuskontrolle) für ein Jahr unterzogen, wobei allerdings in beiden Behandlungsgruppen eine Therapie mit Digoxin (70/72 %) und Betarezeptorenblockern (9/10 %) bestand. Am Ende der Beobachtungszeit waren 10 % in der Diltiazem-Gruppe und 56 % in der Amiodaron-Gruppe im Sinusrhythmus, wobei in der Amiodaron-Gruppe mindestens eine elektrische Konversion pro Patient erfolgen musste. Allein durch Amiodaron (erste 3 Wochen) wurde nur in 23 % ein Sinusrhythmus erzielt. Alle Patienten waren antikoaguliert worden (INR 2,0–3,0). Die Autoren gingen von einer 50 %igen bzw. 70 %igen Verbesserung der Symptomatik, bedingt durch das Vorhofflimmern (Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel) in der Diltiazem- bzw. Amiodaron-Gruppe aus.

Nach einer einjährigen Therapiedauer hatte sich bei 61 % in der Diltiazem- und bei 55 % in der Amiodaron-Gruppe die oben genannte Symptomatik verbessert. Die Belastungstoleranz nahm jedoch unter Amiodaron gegenüber Diltiazem zu, was wohl in erster Linie auf die häufigere Regularisierung zurückzuführen war. Bei der Lebensqualität ergaben sich keine Unterschiede.

Zwangsläufig infolge des Versuchs, den Sinusrhythmus zu erhalten, waren stationäre Aufnahmen zur Kardioversion in

der Amiodaron-Gruppe häufiger, jedoch traten auch UAW unter Amiodaron häufiger als unter Diltiazem auf (80 % versus 47 %). Auch erfolgten häufiger Therapieabbrüche (25 % versus 4 %). In beiden Behandlungsgruppen traten je zwei Todesfälle auf, in der Diltiazem-Gruppe wegen einer unbehandelten Herzinsuffizienz und wegen einer rezidivierenden Lungenembolie, in der Amiodaron-Gruppe waren die beiden Todesfälle unerwartet (Kammerflimmern bzw. ungeklärt).

Vorteile bei dem therapeutischen Versuch, den Sinusrhythmus durch Amiodaron zu erhalten, ergaben sich somit nur bei der Belastungstoleranz, wobei der Unterschied allerdings nach einem Jahr im 6-Minuten-Gehtest unter 50 m betrug. Bei der Symptomatik und Lebensqualität ergaben sich unter Amiodaron keine Vorteile.

Der Vorteil der Sinusrhythmus-erhaltenden Therapie (Amiodaron) musste allerdings durch häufigere stationäre Behandlungen im Krankenhaus und vermehrte und wohl auch schwerwiegendere unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Amiodarons erkauft werden.

## Literatur

PIAF – The pharmacological intervention in atrial fibrillation study. *Lancet* 2000; 356: 1789–1794.

*Prof. Dr. med. K. Wink  
Victor-Kretz-Straße 11  
77723 Gengenbach*

## FAZIT

Aus den Ergebnissen dieser Studie können keine allgemein verbindlichen Schlussfolgerungen zur Therapie von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus bzw. Verzicht auf einen Sinusrhythmus und Beschränkung der Therapie auf eine Normalisierung der Kammerfrequenz gezogen werden.

Wie die Autoren richtig bemerken, kann diese therapeutische Entscheidung nur individuell nach Abwägung von Nutzen und Risiko für den einzelnen Patienten getroffen werden.

In jedem möglichen Fall muss eine Antikoagulation durchgeführt werden.

## Infliximab bei der rheumatoiden Arthritis (RA) – neuere Studienergebnisse

Infliximab ist ein chimärer (Mensch/Maus) monoklonaler Antikörper gegen  $\text{TNF}\alpha$ , ein von aktivierten Entzündungszellen produziertes Zytokin mit zentraler Bedeutung für den rheumatischen Entzündungsprozess. Bisherige Studien belegten bei RA für Infliximab die klinische Wirksamkeit bis zu einem halben Jahr. Jetzt wurden Einjahresdaten einschließlich der Röntgenergebnisse in ausführlicher Form dargestellt (1). Zusammenfassend zeigte sich unter Ein-

satz etablierter Messinstrumente eine deutliche klinische Wirksamkeit bei überraschendem antidestruktiven Potenzial und guter Verträglichkeit.

## Studiendesign

428 Patienten mit trotz vorausgegangener Methotrexat-Behandlung weiterhin aktiver RA wurden in eine randomisierte placebokontrollierte prospektive Studie eingeschlossen und unter Weitergabe

von Methotrexat (MTX) und Prednison (<10 mg/die) intravenös mit Placebo oder unterschiedlichen Dosen von Infliximab (INFL) behandelt (3 oder 10 mg/kg KG in unterschiedlichen Zeitintervallen; insgesamt 5 Gruppen). Die Abbruchraten betragen bei MTX 50 % und bei MTX + INFL nur 14–27 %, überwiegend wegen mangelnder Wirksamkeit.

## Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit wurde anhand der ACR-Kriterien gemessen, in die die Anzahl druckschmerzhafter/geschwollener Gelenke, die Selbsteinschätzung von Krankheitsaktivität und von Schmerz, das Globalurteil des Arztes über den Krankheitsstatus, die Funktionskapazität und die Senkungsbeschleunigung bzw. das C-reaktive Protein eingingen.

Eine 20 %ige Besserung, die als Überlegenheit gegenüber Placebo gilt, fand sich bei 17 % der MTX-Kontrollen, hingegen bei 42–59 % der MTX + INFL-Patienten. Eine 50- bzw. 70 %ige Besserung entsprechend einem markanten Behandlungserfolg zeigte sich bei nur 8 bzw. 2 % der Kontrollpatienten, jedoch bei 21–39 bzw. 10–25 % der MTX + INFL-Patienten. Alle MTX + INFL-Gruppen wiesen einen Abfall des Rheumafaktors um etwa 40 % auf.

## Antidestruktives Potenzial

Bei Auswertung der zu Beginn und Ende der Studie angefertigten Röntgenbilder von Händen und Füßen, den Hauptmanifestationsorten der RA, zeigte sich in der Kontrollgruppe unter MTX die erwartete destruktive Progression, in allen MTX + INFL-Gruppen jedoch ein Stillstand bzw. sogar eine Ausheilung der Röntgenveränderungen, und zwar unabhängig davon, ob sich die Patienten klinisch gebessert hatten oder nicht.

Dies traf auch auf eine Subgruppe mit früher RA von weniger als 3 Jahren Krankheitsdauer zu sowie auf weitere Subgruppen mit anfangs niedriger, mittelgradiger oder ausgeprägter Krankheitsausweitung. Eine ausgeprägte Röntgenprogression fand sich bei 31 %

der MTX-Kontrollen, aber nur bei 0–13 % der MTX + INFL-Patienten.

## Verträglichkeit

Der ausgeprägten Wirksamkeit stand eine relativ gute Verträglichkeit gegenüber. Mehr als 90 % aller Studienteilnehmer, seien es MTX-Kontrollen oder MTX + INFL-Patienten, erlebten zwar mehr als ein unerwünschtes Ereignis (UE). Dieses war jedoch zumeist von untergeordneter Bedeutung. Allerdings hat der vorherige Ausschluss von Patienten mit chronischen, rezidivierenden und aktiven Infektionen dieses Risiko entscheidend vermindert.

Schwere UE fanden sich entsprechend (MTX vs. MTX + INFL-Gruppen) mit 21 vs. 17 % etwa gleich häufig, so auch antibiotikpflichtige Infekte. Manche Infekte traten jedoch in den MTX + INFL-Gruppen mit tendenzmäßiger, nicht signifikanter Häufung auf, wie Infekte der oberen Atemwege, Sinusitis und Pharyngitis.

Krebserkrankungen traten in Kontroll- und Verumgruppen in einer Häufigkeit auf, wie sie von epidemiologischen Studien bekannt ist. Todesfälle ergaben sich in 3 % der MTX- vs. 1 % der MTX + INFL-Gruppen.

Antinukleäre Antikörper und Doppelstrang-DNS-Antikörper entwickelten sich in der MTX-Gruppe signifikant häufiger als in der MTX-Gruppe. Lupusartige Symptome (Hautausschlag) traten aber nur bei einem Patienten auf, der mit 10 mg INFL/kg KG alle 8 Wochen behandelt worden war.

Prüfungen an Patienten unter 18 Jahren stehen aus. Auch wurde eine Therapiedauer von mehr als 54 Wochen nicht untersucht. Die Langzeiteffekte auf das Immunsystem sind unbekannt. Die Reaktivierung einer Tuberkulose wurde wiederholt berichtet.

## Literatur

1. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW et al. for the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602.

2. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Substanzen. Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2000; 59: 291–292.

*Prof. Dr. med. Heiner Menninger  
Medizinische Klinik I  
Fachklinik im BRK Rheuma-Zentrum  
93074 Bad Abbach*

## FAZIT

Bei Patienten, bei denen trotz vorausgegangener Methotrexat-Behandlung die RA weiterhin aktiv bleibt, führt die Kombination mit zusätzlichem Infliximab nicht nur zu einer klinischen Besserung mit Abnahme der entzündlichen Gelenkveränderungen, sondern auch zu einem Zugewinn an Funktionskapazität mit Besserung der Lebensqualität und sogar Stillstand der Destruktionsprogression bzw. Ausheilung der Röntgenveränderungen. Allerdings sind komplette Remissionen selten, und die berichteten klinischen Ergebnisse zu den ACR 20-Kriterien zeigen zunächst nicht mehr als eine Überlegenheit gegenüber Placebo. Vergleichsstudien mit anderen Basistherapeutika stehen noch aus. Dennoch scheint die Einführung von TNF $\alpha$ -Blockern in die Behandlung der sonst therapieresistenten RA ein therapeutischer Fortschritt zu sein. Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ist die Indikationsstellung gebunden an das vorherige Versagen von mindestens zwei Basistherapeutika, eines davon MTX. Die Behandlung soll i. d. R. von einem internistischen Rheumatologen indiziert und geführt werden und bedarf einer standardisierten Dokumentation (2). Leider ist der Preis extrem hoch (mehrere 10.000 DM pro Jahr).

## Bupropion (Amfebutamon)

### ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Der für den Rauchstopp verantwortliche Mechanismus von Bupropion (Amfebutamon; Zyban®) ist noch unklar, könnte aber mit der Wiederaufnahmehemmung von Dopamin zusammenhängen. Die Wirksamkeit der Substanz ist erwiesen, zur Verträglichkeit sollten noch weitere Erfahrungen gesammelt werden, bevor es als Präparat der ersten Wahl neben das von der WHO für die Raucherentwöhnung vorgeschlagene Nicotin gestellt wird. Sein Einsatz kann beim Versagen einer Nicotin-Behandlung empfohlen werden. Die Kosten für die über 8 bis 9 Wochen durchzuführende Medikation belaufen sich bei Kauf von 2 Packungen zu je 60 Retardtabletten auf 323,20 DM (Tageskosten: 5,39 DM), ein Preis, der etwas über dem einer Schachtel Zigaretten liegt. Im Gegensatz zu den USA liegen bei uns nur wenige Erfahrungen mit dieser Substanz vor. Todesfälle sind aus England und Deutschland gemeldet worden.

### Einleitung

Bei dem seit 10 Jahren in den USA therapeutisch genutzten Antidepressivum Bupropion (Amfebutamon) handelt es sich um einen relativ schwachen Aufnahmehemmer für Noradrenalin und/oder Dopamin. Bupropion hemmt die Monoaminoxidase nicht. Der für die Raucherentwöhnung verantwortliche Mechanismus ist noch unklar, könnte aber mit der Wiederaufnahmehemmung von Dopamin zusammenhängen.

### Indikation

Bupropion in der retardierten Form von Zyban® wird ausschließlich für die Raucherentwöhnung eingesetzt.

### Wirksamkeit

Bisher sind einige placebokontrollierte

Studien zu den Wirkungen von Bupropion bei der Raucherentwöhnung erschienen (2, 4). In einer Dosisfindungsstudie (3) wurden 100, 150 und 300 mg Bupropion placebokontrolliert über 7 Wochen verglichen. Nach 4 Wochen war ein dosisabhängiger Effekt nachzuweisen, der allerdings nach einer halbjährigen Beobachtung abnahm und nur in der 300 mg-Gruppe noch höher war als in der Placebogruppe (19 vs. 11%).

In einer zweiten Studie wurde neben Bupropion auch die Kombination Bupropion plus Nicotin geprüft (4). Etwa ein Drittel aller Teilnehmer hatte bereits nachteilige Erfahrungen mit zwei Nicotin-Ersatzpräparaten (Pflaster, Kaugummi) gesammelt. Während der Studie schieden 311 Probanden (34,8%) aus. Nach einer 6-monatigen Beobachtung lagen die Erfolge in den 4 Gruppen bei 21,3% (Nicotinpflaster), 34,8% (300 mg Bupropion) bzw. 38,8% (Kombination) im Vergleich zu 18,8% (Placebo). Nach der 12-monatigen Beobachtung gingen die Erfolgsquoten noch etwas zurück (16,4%; 30,3%; 35,5%; 15,6%). Die alleinige Gabe von Nicotinplastern war bei Vergleich mit Placebo unwirksam, was möglicherweise auf die Anlage der Studie zurückzuführen war.

Die Kombination Bupropion plus Nicotin war dem Nicotinpflaster überlegen, aber nicht wirksamer als Bupropion allein (2). Bupropion war auch bei Rauchern mit einer vorausgegangenen Depression wirksam (1). Offensichtlich senkt Bupropion die Entzugssymptome. Die nach dem Rauchstopp auftretende Gewichtszunahme ist geringfügiger als unter Nicotin.

### Pharmakokinetik

Bupropion wird innerhalb von 3 Stunden ausreichend gut resorbiert und in der Leber über das Cytochrom P450-Isoenzym 2B6 zu drei wirksamen Pro-

dukten abgebaut. Es wird mit einer Halbwertszeit von 18–19 h eliminiert. Dabei verweilen zwei der Metaboliten deutlich länger im Organismus als Bupropion. In der Muttermilch werden Bupropion und seine Metaboliten angereichert, was bei Stillenden zu berücksichtigen ist. Nur ein sehr geringer Anteil von Bupropion wird unverändert renal ausgeschieden.

### Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

*Unerwünschte Wirkungen:* Etwa 12% der Patienten klagten über Schlaflosigkeit und ca. 8% über einen trockenen Mund. In den Bupropion-Gruppen (3, 4) kam es unverhältnismäßig häufig zu Schlaflosigkeit. Außerdem wurden allergische Reaktionen, Angioödem, Dyspnoe und Bronchospasmus, Krämpfe, Tachykardien, vereinzelt schwerwiegende Blutdruckerhöhungen sowie Fieberreaktionen beobachtet. In beiden Studien traten 5 Fälle von schwerer Depression unter Bupropion auf. Die Behandlung alkoholabhängiger und/oder depressiver Raucher mit Bupropion ist zwar möglich, jedoch werden diese Raucher bei zunehmender Depression sehr schnell rückfällig.

Inzwischen sind in England 18 Todesfälle und in Deutschland 1 Todesfall aufgetreten, die mit Bupropion im Zusammenhang stehen können. Es besteht dringender Aufklärungsbedarf.

*Kontraindikationen:* Bupropion sollte nicht bei Patienten mit einem Krampfleiden und bei Bulimie eingesetzt werden. Durch Überdosierung von Bupropion ( $\geq 450$  mg/Tag) treten gehäuft Krampfanfälle auf (bei 0,4% der Patienten). Sehr strenge Indikationsstellung während der Schwangerschaft. Da Bupropion und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen und damit die Gefahr der Auslösung von Krämpfen beim Säugling gegeben ist, sollten ein Absetzen der Medikation oder ein Abstillen erwogen werden.

*Begleitbehandlung:* Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern ist nicht gestattet. Ebenso ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Neuroleptika, Antidepressiva, Theophyllin und systemisch verabreichten Glukokortikoiden. Mögliche Interaktionen generieren sich vor allem aus der durch Bupropion und Hydroxybupropion ausgelösten Hemmung von Cytochrom P450 2D6. Betroffen sind Stoffe wie Antidepressiva (Desipramin, Imipramin, Paroxetin), Neuroleptika (Risperidon, Thioridazin), Betarezeptorenblocker (Metoprolol) und Klasse 1C-Antiarrhythmika (Propafenon, Flecainid), die alle verzögert abgebaut werden. Diese Arzneimittel sind gegebenenfalls in reduzierter Dosis zu verabreichen oder abzusetzen.

## Literatur

1. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA et al.: Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173–178.
2. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
3. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT: Mortality following inpatient addiction treatment: the role of tobacco use in a community-based cohort. *J Am Med Ass* 1996; 275: 1097–1103.

4. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al.: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691.

*Prof. Dr. med. K.-O. Haustein  
Institut für Nikotinforschung und  
Raucherentwöhnung  
Johannesstraße 85–87, 99084 Erfurt*

## Hinweis:

Soeben sind die ausführlichen Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Tabakabhängigkeit als Sonderheft der AVP erschienen.

# Kurzfassung der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Frage der Wirksamkeit von Mutaflor® bei Colitis ulcerosa

Mutaflor® besteht aus einer Biomasse mit lebensfähigem *E. coli*-Stamm Nissle 1917. Eine magensaftresistente Kapsel Mutaflor® 100 mg enthält 2,5 bis 25 x 10<sup>9</sup> Bakterien. Unter den Anwendungsgebieten ist neben Beschwerden des Symptomenkomplexes Colon irritabile (Diarrhoe, Obstipation, Meteorismus) auch die Colitis genannt. Die therapeutische Vorstellung ist, dass durch den „guten“ *E. coli*-Stamm Nissle 1917 „schlechte“ *E. coli* verdrängt werden. Es liegen keine Arbeiten vor, die diese Theorie beweisen. Anzumerken ist, dass *E. coli* nur einen geringen Prozentsatz der Darmbakterien, etwa 3–5 %, ausmacht.

Dennoch ist zu überprüfen, ob kontrollierte klinische Studien vorliegen, die eine Wirksamkeit von Mutaflor® zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa belegen. Die Behandlung des akuten Schubes der Colitis ulcerosa steht nicht zur Diskussion.

Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa ist Sulfasalazin; die übliche Dosierung beträgt 2 g täglich. Die Erkenntnis, dass 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) die aktive Komponente von Sulfasalazin ist, während die meisten dosisabhängigen Nebenwirkungen durch den Sulfonamidanteil des Moleküls induziert werden, führte zu Untersuchungen mit 5-ASA-Präparaten. Dabei wurden tägliche Dosen von Mesalazin (Asacolin®) und Olsalazin (Dipentum®) von 0,75 bis 1,5 g eingesetzt. Aus gepoolten Daten von 4 placebokontrollierten Studien fand sich bei einer Gesamtzahl von 671 Patienten eine signifikante Überlegenheit von 5-ASA gegen Placebo. Ein dosisabhängiger Effekt ließ sich in diesen Studien nicht eindeutig feststellen. Dagegen fanden sich in einer weiteren großen dreiarmligen Studie über 6 Monate folgende Rezidivquoten: Placebo 52%; 0,8 g Mesalazin 37%; 1,6 g Mesalazin 30%. Die Unterschiede waren – auch dosisabhängig – signifikant.

## Mutaflor® in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa

Es liegen zwei randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studien vor, in denen Mutaflor® mit Mesalazin in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa verglichen wurde.

Bei der Studie von Kruis et al. wurden in jede Behandlungsgruppe 60 Patienten eingeschlossen. Ausgewertet werden konnten aus der Mutaflor®-Gruppe (1 Kps. tgl.) 50 Patienten, aus der Mesalazin-Gruppe (3 x 0,5 g tgl.) 53 Patienten. Beobachtungsdauer 12 Wochen. Das Zielkriterium war die Rückfallrate der Erkrankung. Gemessen wurde ferner ein „Aktivitätsindex“. Die Rezidivquote betrug unter Mutaflor 16 %, unter Mesalazin 11,3%. Der Aktivitätsindex von Ausgangs 2 lag in der Mutaflor®-Gruppe am Ende der Untersuchung bei 2,1, unter Mesalazin bei 1,3.

Die Studie wird von den Autoren als vorläufig bezeichnet mit der (schwer nachzuvollziehenden) Schlussfolgerung, die „probiotische“ Behandlung mit Mutaflor® scheine eine „weitere Option“ für die Dauertherapie der Colitis ulcerosa zu bieten.

Anzumerken ist, dass die sonst in der Literatur publizierten Studien zu diesem Thema in der Regel eine Laufzeit von 6 oder besser 12 Monaten haben. Es könnte sein, dass die beobachteten Unterschiede nach 6 oder 12 Monaten deutlicher würden. Auch ließen sich noch weitere Kritikpunkte nennen.

Die Studie von Rembacken et al. ist über 6 Monate angelegt. In ihr wurden in doppelblinder Doppel-Dummy-Technik 57

Patienten mit Mutaflor® (2 Kps. tgl.) und 59 mit Mesalazin (1,2 g tgl.) behandelt. Die Ergebnisse zeigen eine Remissionsrate von 75 % unter Mesalazin und 68 % unter Mutaflor®. Die Aussage der Studie wird schon vom Design her dadurch erheblich eingeschränkt, dass die Patienten über einen unbestimmten Zeitraum mit Corticosteroiden (30 oder 60 mg Prednisolon) und zusätzlich für eine Woche mit Gentamycin behandelt wurden.

Eine weitere kontrollierte Studie mit insgesamt lediglich 28 Patienten betrifft den Morbus Crohn des Kolon und ist eine Pilotstudie; sie soll in diesem Zusammenhang nicht näher besprochen werden.

AkdÄ

## FAZIT

Die Behandlung mit Mutaflor® beruht auf einer theoretischen Überlegung, für die die Beweise fehlen. Die klinische Wirksamkeit im Sinne einer Erhaltung der Remission bei Colitis ulcerosa ist durch die vorliegenden Studien nicht hinreichend belegt. Der prinzipiell nicht auszuschließende Nutzen dieser Behandlung muss noch bewiesen werden.

Die ausführliche Fassung der Stellungnahme ist im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufbar.

## Risedronat (Actonel®) – ein neues Bisphosphonat

### ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Während das ältere Etidronat bereits in therapeutischer Dosierung die Mineralisation des Skeletts beeinträchtigen kann und deshalb bei Osteoporose zyklisch mit 3-monatigen Intervallen angewendet werden soll, gilt dieser Vorbehalt für Alendronat und Risedronat nicht. Beide Substanzen sind hinsichtlich ihres Wirkprinzips und ihrer pharmakologischen Eigenschaften vergleichbar. Risedronat scheint etwas potenter als Alendronat zu sein (Tagesdosis 5 mg vs. 10 mg bei Osteoporose). Es ist auch zugelassen bei M. Paget. Die Tagestherapiekosten, berechnet nach den jeweils größten Packungsgrößen, betragen 3,21 DM für Alendronat und 3,05 DM für Risedronat. In einer 2-wöchigen Vergleichsuntersuchung verursachten 5 mg Risedronat etwas weniger (3,5%) gastrointestinale Ulzerationen als 10 mg Alendronat (8,7%;  $p < 0.04$ ). Ob Risedronat tatsächlich besser gastrointestinal verträglich ist als Alendronat, lässt sich jedoch erst bei längerer Anwendung verlässlich beurteilen.

### Wirkprinzip

Das Bisphosphonat Risedronat gehört neben Etidronat (z.B. Didronel®, Diphos®), Tiludronat (Skelid®), Clodronat (Ostac®, Bonefos®), Pamidronat (Aredia®), Ibandronat (Bondronat®) und Alendronat (Fosamax®) zu den metabolisch stabilen Pyrophosphat-Analoga, die die Osteoklastentätigkeit und damit den Knochenabbau und die Calciumfreisetzung aus dem Knochen hemmen.

### Indikationen

Risedronat (Tagesdosis: 1 Filmtablette à 5 mg) ist wie Alendronat (Tagesdosis: 10 mg) und das ältere Etidronat (Tagesdosis: 400 mg) zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose zugelassen, um das Risiko von Wirbelkörperfrakturen zu verringern. Weiter ist es zugelassen zur Vorbeugung des Knochenmasseverlustes bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko und zur Erhaltung und Steigerung der Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen, die eine systemische Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden erhalten. In der Wirkungsstärke 30

mg hat Risedronat wie Etidronat, Pamidronat und Tiludronat auch die Zulassung zur Behandlung des Morbus Paget. Nach der derzeitigen Datenlage ist Risedronat vergleichbar mit dem 1996 zugelassenen Alendronat.

### Pharmakokinetik und Art der Anwendung

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Risedronat-Filmtablette ist wie bei allen anderen Bisphosphonaten sehr gering und beträgt nur 0,63%. Sie wird weiter vermindert, wenn Risedronat zusammen mit Nahrung und Flüssigkeit (außer Wasser) verabreicht wird. Das Arzneimittel soll deshalb morgens nüchtern mit Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken und nicht zusammen mit anderen Nahrungsmitteln, Getränken oder Medikamenten eingenommen werden. Die Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Tablette in den Magen zu unterstützen, ist diese in aufrechter Körperhaltung einzunehmen. Die Patienten sollen sich

nach der Einnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen. Etwa die Hälfte des resorbierten Wirkstoffs wird im Knochen gespeichert. Der Rest wird innerhalb von 24 Stunden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Es gibt keinen Hinweis auf einen systemischen Metabolismus. Nach intravenöser Applikation zeigen sich drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

### **Unerwünschte Wirkungen (UAW), Kontraindikationen, Wechselwirkungen**

Wie bei anderen Bisphosphonaten dominieren Magen-Darm-Störungen wie Dys-

pepsie, Bauchschmerzen, Obstipation, Flatulenz und Gastritis. Diese UAW sind offenbar dosisabhängig; sie traten bei der hohen Dosis zur Paget-Therapie häufiger auf als bei der Osteoporose-Behandlung. Risedronat ist kontraindiziert bei Hypokalzämie und schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance < 30 ml/min) sowie – was praktisch kaum vorkommen dürfte – während Schwangerschaft und Stillzeit. Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Risedronat. In den bisherigen Studien zeigten sich keine klinisch relevanten anderen Wechselwirkungen; dies wird

damit erklärt, dass Risedronat nicht metabolisiert wird, keine Cytochrom P450-Enzyme induziert oder hemmt und nur eine geringe Plasmaproteinbindung aufweist.

*Prof. Dr. med. Hasso Scholz  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

## **Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor-hemmenden Substanzen (Kurzfassung)**

Die neu entwickelten „biologischen“ Hemmstoffe des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) stellen eine Bereicherung unserer Behandlungsmöglichkeiten dar (s. a. „Infliximab“ in diesem Heft). Sie führen in vielen Fällen zu einer deutlichen Besserung der Krankheitssymptome, einem Abfall der labormedizinischen Parameter der Krankheitsaktivität und einer Verbesserung der Lebensqualität. Dies trifft auch auf Patienten zu, die auf die konventionellen Basistherapeutika nicht angesprochen haben. Erste Daten zeigen auch eine Verlangsamung bis hin zum Stillstand der im Röntgenbild erkennbaren Destruktion. Im Vergleich zu konventionellen Basistherapeutika ist der Wirkungseintritt bei der spezifischen TNF-Hemmung sehr schnell. Die Therapie mit „Biologika“ ist bei 60–70 % der Kranken gut wirksam.

Kurz und mittelfristig sind Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen relativ gering. Wie bei allen neuen Medikamenten liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Langzeitverträglichkeit und Langzeitwirksamkeit vor. Bei einer langfristigen Hemmung des TNF können vermehrt Infekte auftreten, da TNF an der Infektabwehr beteiligt ist.

Die Therapie mit diesen Mitteln sollte durch Spezialisten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnostik und klinischen Untersuchung sowie Langzeitdokumentation von Patienten mit rheumatoider Arthritis und in der Behandlung dieser Erkrankung, insbesondere auch mit immunmodulatorischen Substanzen, besitzen.

### **Voraussetzungen für die Therapie mit TNF-hemmenden Substanzen sind:**

1. Gesicherte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis
2. Versagen zweier konventioneller Basistherapeutika, eines davon Methotrexat
3. Kontinuierliche Mitbetreuung und Dokumentation durch einen Spezialisten

### **Kontraindikationen und Abbruchgründe:**

Eine Behandlung sollte nicht begonnen bzw. sollte abgebrochen werden bei Vorliegen oder Auftreten ernster lokalisierter oder allgemeiner, akuter oder chronischer Infektionen. Alte tuberkulöse Ver-

änderungen erfordern bei älteren Menschen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und eine röntgenologische Überwachung. Die Therapie sollte erst nach Remission der jeweiligen Infektionen wieder aufgenommen werden.

Eine Vaccination mit Lebend-Impfstoffen während der Therapie sollte nicht erfolgen. Das Auftreten einer „Lupus-like-disease“ ist ein Abbruchgrund. Ob die durch TNF gewährleistete Tumorabwehr durch TNF-Blocker geschwächt wird, ist nicht bekannt. Besondere Vorsicht ist geboten bei Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen und chronischen Virusinfektionen wie HIV, Hepatitis B oder C. Die Behandlung ist abzubrechen, falls es nicht innerhalb von 8 bis 12 Wochen zu einer signifikanten dokumentierbaren Besserung der klinischen und labormedizinischen Aktivitäten gekommen ist.

**Hö**

Die vollständige Fassung ist im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufbar.

# Lercanidipin – ein weiterer lang wirksamer Calciumkanalblocker

Lercanidipin, unter den wohlklingenden Namen Carmen® und Corifeo® seit Oktober letzten Jahres im Handel, ist ein neuer Calciumantagonist aus der Reihe der 1,4-Dihydropyridine und zur Behandlung der essentiellen Hypertonie zugelassen. Die Substanz senkt erhöhten Blutdruck. Sie wird in einer Dosis von 10 mg (bis 20 mg) einmal täglich oral angewendet. Die Verdopplung der Dosis führt zu einer Vervierfachung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, möglicherweise infolge einer Sättigbarkeit des First-pass-Metabolismus. Die Einnahme der lipophilen Substanz sollte mindestens 15 min. vor der Mahlzeit erfolgen, weil eine vierfach höhere Bioverfügbarkeit beobachtet wurde, wenn Lercanidipin nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde (1). Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit beträgt 8–10 h.

Die publizierten klinischen Studien zu Lercanidipin sind rar und von maximal 8 Wochen Dauer (1, 2). Entsprechend der strukturellen Ähnlichkeit mit bekannten Dihydropyridin-Calciumkanalblockern wie Amlodipin (Norvasc®) und Nitrendipin (Bayotensin®) unterscheidet sich Lercanidipin nicht in der Art der Wirkungen wie auch der möglichen unerwünschten Wirkungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Flush, periphere Ödeme, Exanthem, u. U. Zunahme pektanginöser Beschwerden, Tachykardie). Kontraindiziert sind Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ bei instabiler Angina pectoris und innerhalb eines Monats nach Myokardinfarkt. Am Metabolismus von Lercanidipin ist – wie

bei anderen Dihydropyridinen – CYP3A4 beteiligt, woraus sich das Potenzial von Interaktionen mit Inhibitoren bzw. Substraten dieses Enzymes (z.B. Ketoconazol, auch Grapefruitsaft) und ggf. die Notwendigkeit von Dosisanpassungen ergeben kann.

Bei der Auswahl blutdrucksenkender Arzneimittel haben zunächst Diuretika bzw. Betablocker erste Priorität, weil für sie die günstige Beeinflussung prognostisch wichtiger Zielparameter in Studien eindeutig gezeigt wurde. Für prognostisch günstige Effekte von lang wirkenden Calciumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ gibt es bislang keine gleichwertigen Daten. Sie kommen in der Behandlung der isolierten systolischen Hypertonie älterer Patienten in Betracht, falls Thiazid-Diuretika oder ACE-Hemmer unwirksam oder kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Als lang wirksame Calciumantagonisten der Dihydropyridin-Reihe stehen bereits zahlreiche Substanzen (z.B. Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Lacidipin, Nicardipin, Nilvadipin, Nisoldipin und Nitrendipin) zur Verfügung. Dass Lercanidipin einen therapeutisch relevanten Vorteil gegenüber diesen Mitteln bietet, ist derzeit nicht erkennbar.

## Literatur

1. Rimoldi E, Lumina C, Giunta L et al.: Evaluation of the efficacy and tolerability of two different formulations of lercanidipine versus placebo after once-daily administration in mild to moderate hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1993; 54: 248–252.

2. Omboni S, Zanchetti A: Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. *Multicenter Study Investigators. J Hypertens* 1998; 16: 1831–1838.

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *AVP Sonderheft Therapieempfehlungen*, 1. Aufl., August 1998.

4. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD et al.: British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *Brit Med J* 1999; 319: 630–635.

5. Abernethy DR, Schwartz JB: Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447–1457.

*Priv.-Doz. Dr. med. K. Mörike  
Prof. Dr. med. C.H. Gleiter  
Universitätsklinikum Tübingen  
Abteilung Klinische Pharmakologie  
Otfried-Müller-Straße 10,  
72076 Tübingen*

## FAZIT

Lercanidipin, ein lang wirksamer Calciumantagonist, senkt den Blutdruck. Seine Wirksamkeit im Sinne einer Prognoseverbesserung ist nicht untersucht. Ein Vorteil gegenüber anderen lang wirksamen und teilweise wesentlich preiswerteren Calciumkanalblockern ist bisher nicht erkennbar.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Venöse Thromboembolien unter Therapie mit Neuroleptika

Bereits ein Jahr nach Entdeckung der antipsychotischen Eigenschaften von Chlorpromazin wurde 1953 über eine tödliche Lungenembolie während der

Behandlung mit dem neuen Neuroleptikum berichtet. In den 60er-Jahren wurden zwei deutsche retrospektive Untersuchungen über thromboembolische

Komplikationen von Neuroleptika deutschsprachig publiziert. Diese wiesen auf eine 5fach erhöhte Häufigkeit tiefer Venenthrombosen und Lungen-

embolien bei psychiatrischen Patienten, die sedierende Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ erhalten hatten, hin. Danach geriet der mögliche Zusammenhang zwischen Phlebothrombose, Lungenembolie und Neuroleptika in Vergessenheit.

Ende der 90er-Jahre wurden mehrere Fälle teilweise letal verlaufender Venenthrombosen und Lungenembolien unter dem atypischen Neuroleptikum Clozapin, das ausgeprägt sedierend wirkt, berichtet. Eine Fall-Kontrollstudie (n = 30.000) wurde kürzlich im Lancet veröffentlicht. Die Ergebnisse weisen auf ein erhöhtes Risiko (odds ratio = 7) von

Phlebothrombosen und Lungenembolien innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn mit Neuroleptika hin. Ein besonders hohes Risiko (odds ratio = 24) lag vor, wenn Antipsychotika mit ausgeprägt sedierenden Eigenschaften wie z.B. Thioridazin verabreicht wurden. Venöse Stase und Induktion von Antikardiolipin-Antikörpern sind mögliche pathogenetische Faktoren.

### Literatur

Zornberg GL, Jick H: Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. Lancet 2000; 356: 1219–1223.

Dr. med. Martin Siepmann  
Prof. Dr. Dr. Wilhelm Kirch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Medizinische Fakultät TU Dresden  
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden

### FAZIT

Neuroleptika erhöhen das Thromboembolie-Risiko. Besonders gefährlich sind stark sedierende Substanzen. Vor Beginn der Therapie sollten eine Thrombophilie-Diagnostik erfolgen und das individuelle Thromboembolie-Risiko abgeschätzt werden. Eine Antikoagulation muss u. U. erwogen werden.

## Nephropathie durch chinesische Heilkräuter – „Chinese Herbs Nephropathy“

Im April 1999 wurden bei einem bis dahin gesunden 49 Jahre alten Mann eine renale Glukosurie, eine tubuläre Proteinurie von 0,8 g/24 h und ein Kreatininanstieg bis 1,87 mg/dl beobachtet. Der Patient lehnte eine Nierenbiopsie ab. Nach weiteren Untersuchungen wurde eine interstitielle Nephropathie angenommen. Ende 6/1999 zunehmende Schmerzen im rechten Sprung- und linken Kniegelenk, Schwäche der proximalen Muskulatur, Gangunsicherheit. Behandlung mit NSAR und ex juvantibus mit Steroiden bis 100 mg tgl. brachte eine Normalisierung des Kreatinins, die Beschwerden nahmen jedoch zu. Der Patient erhielt Prostagutt® wegen prostatischer Beschwerden, hatte sonst jedoch keine regelmäßige Medikation.

Bei stationärer Aufnahme bestand durch Schmerzen eine weitgehende Immobilisierung ohne objektiverbare Gelenkbefunde. Die Labordaten: ausgeprägte Hypovitaminose von 1,25-Vitamin D<sub>3</sub> Hypophosphatämie, Kreatinin 1,1 mg/dl, alkalische Phosphatase 449 U/l. Es lag ein Fanconi-Syndrom unklarer Ursache vor.

Es erfolgte eine ergänzende anamnestische Exploration. Dabei stellte sich heraus, dass der Patient ab 11/1998 wegen Prostatabeschwerden hochdosiert ein chinesisches Kräuterpräparat (Akebia 14) eingenommen hatte, das von den Niederlanden aus in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben wurde. Dieses Präparat enthält *Aristolochiasäuren*, die als Nephrotoxine und Karzinogene bekannt sind. Nach Absetzen des Kräuterpräparates und Behandlung mit Phosphat und 1,25-Vitamin D<sub>3</sub> kam es zu einer vollständigen Rückbildung des Fanconi-Syndroms und der Beschwerden.

Die „chinese herbs nephropathy“ wurde erstmals 1993 in Belgien beschrieben (1). Sie führt in etwa 50 % zu irreversibler Niereninsuffizienz; in einem gleich hohen Prozentsatz treten uroepitheliale Zellatypien und Malignome auf. (Wir berichteten darüber in AVP 1/2000 und 4/2000). Die vorliegende Kasuistik ist die erste Beobachtung einer „chinese herbs nephropathy“ in Deutschland. Arzneimittel mit Aristolochiasäuren sind in Deutschland nicht zugelassen. Es be-

steht aber eine Gesetzeslücke, weil chinesische Kräuter – wie Akebia 14 – als Nahrungsergänzungsmittel angepriesen und von der Überwachung nicht erfasst werden.

### Literatur

Vanherweghem JL et al.: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993; 341: 387–391.

Dr. med. D. Walb  
Priv. Doz. Dr. med. B. Krumme  
Deutsche Klinik für Diagnostik  
Von-Leyden-Straße 23,  
65191 Wiesbaden

### FAZIT

Es kann nicht eindrücklich genug vor dem Bezug solcher Wundermittel aus dem Ausland und der Vorstellung gewarnt werden, dass pflanzliche „natürliche“ Produkte grundsätzlich unschädlich seien.

# Harninkontinenz unter Donepezil

Japanische Autoren berichten, dass 7 von 94 Patienten, die sie wegen eines M. Alzheimer mit Donepezil (Aricept®) behandelten, eine Inkontinenz entwickelten (5 Frauen, 2 Männer). Die UAW trat bei einigen Patienten erst auf, nachdem die Dosis von 3 auf 5 mg erhöht worden war. In einem Falle musste Donepezil ab-

gesetzt werden. Bei den anderen 6 Patienten konnte die Behandlung fortgesetzt werden, da die Inkontinenzerscheinungen nur vorübergehender Natur waren. Die Autoren führen diese UAW auf die Hemmung der Acetylcholinesterase und die dadurch bedingte cholinerge Wirkung zurück.

## Literatur

Hashimoto M et al.: Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. *Lancet* 2000; 356: 568.

Hö

## Warn-Signale

### Anaphylaktoide Reaktion auf Budesonid

Holländische Autoren berichten über eine anaphylaktoide Reaktion, ausgelöst durch orales Budesonid (z.B. Budenofalk®), das eine 29-jährige Patientin wegen eines Morbus Crohn erhielt. Die Reaktion konnte durch einen Intracutan-Test verifiziert werden. Die Beobachtung ist besonders bemerkenswert, da ja im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass Corticosteroide antiallergene Eigenschaften haben.

### Literatur

Heeringa M et al.: Anaphylactic-like reaction associated with oral budesonide. *Brit Med J* 2000; 321: 927.

### Cholestase bei „Sartanen“

Englische Autoren berichten über eine 62-jährige Patientin, die unter Irbesartan (Aprovel®, Karvea®; AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker) eine Cholestase entwickelte, die lange anhielt und zu stark erhöh-

ten Werten von alkalischer Phosphatase und Gamma-GT sowie einem schweren Ikterus führte. Sie sichteten die Literatur und fanden weitere Fälle von Hepatotoxizität bei ACE-Hemmern sowie bei Losartan.

### Literatur

Hariraj R et al.: Prolonged cholestasis associated with irbesartan. *Brit Med J* 2000; 321: 547.

Hö

## Zitate

# Nerven-Wachstumsfaktor hilft nicht bei diabetischer Polyneuropathie

Die durch die diabetische Neuropathie hervorgerufenen Schmerzen sind ein schlimmes, praktisch nicht gelöstes Problem. Deshalb interessierten erste Beobachtungen, nach denen experimentell und in einer Phase II-Studie rekombinanter menschlicher Nerven-Wachstumsfaktor (rhNGF) wirksam sein sollte.

Amerikanische Autoren überprüften dies jetzt in einer Phase III-Studie an 1.019 Patienten, die randomisiert 3 Injektionen Verum oder Placebo pro

Woche für 48 Wochen erhielten. Es wurden verschiedene primäre und sekundäre Endpunkte herangezogen. Wenn auch in der Verum-Gruppe die Schmerzen gering gebessert erschienen, so schließen die Autoren doch mit der Feststellung, dass diese Phase III-Studie keinen signifikant günstigen Effekt auf die diabetische Polyneuropathie nachweist. Es bleibt also bei der Empfehlung von Gabapentin in verzweifelten Fällen (AVP 2/1999, S. 19).

### Literatur

Apfel SC et al.: Efficacy and Safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy. A randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2215–2221.

Hö

# Fluoxetin bei prämenstruellem Syndrom

Die FDA (Food and Drug Administration, oberste Arzneimittelbehörde der USA) hat Fluoxetin in der Indikation „premenstrual dysphoric disorder“ zugelassen, nachdem sie in 2 placebokontrollierten Studien, die Patientinnen mit der „Pille“ nicht einbezogen, die Wirksamkeit nachgewiesen hatte. Wichtig ist es, an-

dere zyklisch verlaufende Gemütskrankheiten wie Manie und Hypomanie auszuschließen.

Noch einmal die Symptome des prämenstruellen Syndroms: Depression, Angst, Spannung, affektive Labilität, Reizbarkeit, Lustlosigkeit, Konzentrations-

schwächen. Körperlich: Brustspannung, Kopfschmerz, Muskel- und Gelenkschmerzen, Aufgedunsenheit und Gewichtssteigerung.

## Literatur

New indication for fluoxetine. Redaktionelle Mitteilung. JAMA 2000; 284: 1234.

Hö

# Coffein erhöht das Risiko von Fehlgeburten bei Nichtraucherinnen

Zu diesem Schluss kommen die Autoren einer von 1996 bis 1998 durchgeführten Studie in Uppsala, Schweden. Diese Fallkontrollierte Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Coffein-Einnahme und der Fehlgeburtsrate zwischen der 6. und 12. Schwangerschaftswoche unter Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten und – falls vorhanden – des Karyotypen des Feten (normal/pathologisch) und der Schwangerschaftssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit) mit Hilfe der Multivarianz-Analyse. Hierzu wurden 562 Frauen, die eine Fehlgeburt erlitten hatten, und 953 Frauen, die keine Fehlgeburt hatten, zu ihrer Coffein-Zufuhr (Genuss von Kaffee, Tee, Schokolade und coffeinhaltigen Softdrinks und Einnahme coffeinhaltiger Medikamente) befragt. Der Plasmaspiegel von Nicotin wurde als Indikator für den Zigarettenkonsum gemessen.

die Coffein-Einnahme mit dem Risiko einer Fehlgeburt korreliert war. Außerdem zeigte die Studie, dass Schwangere ohne Fehlgeburten häufiger an den Schwangerschaftssymptomen Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit litten als Frauen mit Fehlgeburten.

Zwar dürfte zum Thema Coffein in der Schwangerschaft noch nicht das letzte Wort gesagt sein. Frühere Studien zu Coffein und Fehlgeburtsrisiko brachten uneinheitliche Resultate. Dennoch erscheint der Rat angezeigt: weniger ist besser.

## Literatur

Cnattingius S, Signorello, LB, Anneren G et al.: Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. N Engl J Med 2000; 343: 1839–1845.

*Dr. med. Karin Rossol-Haseroth  
Prof. Dr. med. Martin Wehling  
Universitätsklinikum Mannheim der  
Universität Heidelberg  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,  
68167 Mannheim*

## FAZIT

Die präsentierten Daten unterstreichen die Bedeutung, Schwangere hinsichtlich ihrer Lebensgewohnheiten zu beraten. Neben dem Hinweis an Raucherinnen, während der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufzuhören, sollten Nichtraucherinnen ausdrücklich vor hoher Coffein-Zufuhr (Kaffee, Tee, Cola, coffeinhaltige Mischanalgetika) gewarnt werden.

Unter den Nichtraucherinnen gab es signifikant mehr Fehlgeburten bei den Frauen, die mindestens 100 mg Coffein pro Tag zu sich nahmen (entspricht ca. 130 ml gebrühtem Kaffee bzw. ca. 380 ml Schwarztee), verglichen mit Schwangeren, die weniger als 100 mg Coffein einnahmen. Hierbei stieg das Risiko mit der eingenommenen Menge an Coffein. Unter den Raucherinnen erhöhte der Coffein-Konsum nicht die Fehlgeburtsrate, wobei die Raucherinnen insgesamt ein höheres Risiko hatten, eine Fehlgeburt zu erleiden als Nichtraucherinnen. Bei der Berücksichtigung des Karyotyps fiel auf, dass bei normalem oder unbekanntem Karyotyp, nicht aber bei einem pathologischen Karyotypen des Feten,

# „Nieren-Dosis“ von Dopamin unwirksam

Bei Versuchstieren und gesunden Probanden erhöht Dopamin in niedrigen Dosen den renalen Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate. Deshalb wurde seit Jahrzehnten bei Patienten, bei denen ein Nierenversagen droht, Dopamin in niedrigen Dosen (sog. Nieren-Dosis, 2 µg/kg/min) gegeben.

In einer 328 Patienten umfassenden randomisierten prospektiven Multicenterstudie wurde nun gezeigt, dass dies ohne Wert ist. Verum- und Placebogruppe erreichten

gleichhohe Kreatininwerte, benötigten ebenso oft eine Nierenersatztherapie, hatten keine unterschiedliche Verweildauer auf der Wachstation oder unterschiedliche Überlebenschancen.

In einem Kommentar zu dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, dass Dopamin nicht harmlos ist, sodass man sich also nicht auf den in dieser Frage vielfach vertretenen Standpunkt stellen kann, dass „was nichts nützt, auch nicht schadet“. Vielmehr kann Dopamin z.B. kardiale

Ischämien sowie Arrhythmien bewirken. Im Kommentar wird der Verwunderung Ausdruck verliehen, dass sich eine Therapie so lange halten konnte, die allein auf theoretischen Überlegungen und einigen schlechten klinischen Arbeiten fußte.

## Literatur

1. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society

(ANZICS) Clinical Trial Group. Lancet 2000; 356: 2139–2143.

2. Galley HF: Renal-dose dopamine: will the message now get through? Commentary. Lancet 2000; 356: 2112.

Hö

## Statine zur kardiovaskulären Primärprävention?

In einer Metaanalyse (1) wurde untersucht, ob durch lipidsenkende Mittel das Herzinfarktrisiko und die Herzinfarkt-mortalität gesenkt werden konnten. In den letzten sechs Jahren gab es insgesamt vier Studien, die die Einschlusskriterien der Autoren erfüllten: genügend lange Beobachtungsdauer, genügende Anzahl von Teilnehmern, doppelblindes Design und englischsprachige Publikation. Diese vier Studien gingen über 4 bzw. 6 Jahre, umfassten zusammen mehr als 20.000 Personen, meist männlichen Geschlechtes und „Kaukasier“ im Alter von 45 bis 55 Jahren, die keine Risikofaktoren aufwiesen. Die geprüften Medikamente waren jeweils Colestyramin (4 x 24 g tgl.), Gemfibrozil (2 x 600 mg tgl.), Pravastatin (4 x 40 mg tgl.) und Lovastatin (4 x 20–40 mg tgl.).

### Ergebnis

Die Interventionsgruppe hatte eine um 30% verminderte Infarktinzidenz (441 Fälle gegen 615 Fälle in der Kontrollgruppe) und eine um 29% verminderte Infarktmortalität (111 Fälle gegen 155 Fälle), dagegen war die Gesamtmortalität in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (371 gegen 393 Fälle).

Berücksichtigt man nur die drei Statin-studien, so war der Effekt noch deutlicher: Es konnten sowohl das Auftreten von Infarkten als auch die Infarktmortalität um 35% gesenkt werden.

*Sollte nun jedem Gesunden über 45 Jahre bei Hypercholesterinämie ein Statin verordnet werden?*

Das wäre voreilig, wie die Herausgeber des British Medical Journal in einem Beitrag des gleichen Heftes meinen, und zwar nicht nur aus Kostengründen. Die Studien sind nicht repräsentativ (mehr

als 95% Männer), es fehlen Erkenntnisse über die neueren Statine und über Spätschäden (die Mittel müssten ja mehrere Jahrzehnte eingenommen werden). Die Herausgeber sprechen insbesondere ein mögliches Krebsrisiko an.

Auch die amerikanische FDA ist der gleichen Ansicht. Dort hatten zwei Firmen nicht zuletzt aufgrund dieser Studien beantragt, die Rezeptpflicht für Statine aufzuheben. Die FDA lehnte diesen Antrag ab, u.a. mit der Begründung, der Arzt müsse die Indikation überprüfen und die Kontrolle bzgl. Nebenwirkungen übernehmen.

### Welches Fazit wäre zu ziehen?

Dazu können auch die Ergebnisse anderer Studien wegweisend sein: Majumdar et al. (3) berichteten über eine Unterbehandlung der Hyperlipidämie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: nur 37% der Patienten mit rezentem Herzinfarkt und einem Cholesterinspiegel von mehr als 200 mg% erhielten eine cholesterinsenkende Therapie. Zum gleichen Ergebnis kommt die jüngste Erhebung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie: bei 60% der Infarktpatienten liegt der Cholesterinspiegel immer noch deutlich oberhalb der Norm.

Die Herausgeber des BMJ ziehen daraus den Schluss, dass eine Infarktprophylaxe sich auf die Patienten mit einem hohen Infarktrisiko konzentrieren sollte. Das Risiko lässt sich heute recht gut abschätzen. Die Herausgeber verweisen auf die kürzlich revidierten Sheffield-Tabellen. Auch die internationale „Task Force zur Verhinderung der koronaren Herzkrankheit“ stellt einen Algorithmus zur Verfügung (<http://www.chd-taskforce.com>), der sich durch eine große prognostische Aussagekraft auszeichnet.

Siehe hierzu auch die Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen der AkdÄ, 2. Auflage, AVP Sonderheft 1999.

## Literatur

1. Pignone M, Philips C, Mulrow C: Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. Brit Med J 2000; 321: 983–986.

2. Hulley S, Grady D, Browner WS: Statins: underused by those who would benefit – but caution is needed for young people at low risk of cardiovascular disease. Brit Med J 2000; 321: 971–972.

3. Majumdar SR, Gurwitz JH, Soumerai: Undertreatment of hyperlipidemia in the secondary prevention of coronary heart disease. J Gen Intern Med 1999;14: 711–717.

4. Statine senken Infarktrisiko bei Gesunden. Frankfurter Allgemeine Zeitung vom 15. 11. 2000.

Prof. Dr. med. R. Reppes

Klinikum der RWTH Aachen

Institut für Medizinische Informatik und Biometrie

Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen

## FAZIT

Indikationen zur Behandlung einer Hypercholesterinämie mit Statinen stellen dar:

1. Patienten mit KHK oder anderer symptomatischer Arteriosklerosemanifestation

2. Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (>20% in den nächsten 10 Jahren; zu ermitteln nach Abb. 3 in den Therapieempfehlungen „Fettstoffwechselstörungen“ der AkdÄ).

# Arzneimittelzulassung in Europa – Wie transparent arbeitet die EMEA?

DER ARZNEIMITTELBRIEF ist ein unabhängiges Informationsblatt, das 1966 von H. Herksheimer, M. Schwab und H. W. Spier gegründet wurde. Es verfolgt auf einer anderen Ebene die gleichen Ziele wie Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), nämlich die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Wir fühlen uns diesem Publikationsorgan nicht nur dadurch verbunden, dass ein Mitglied der Schriftleitung, Prof. Dr. med. W. D. Ludwig, zugleich Vorstandsmitglied der AkdÄ ist.

In der Februar-Ausgabe hinterfragte DER ARZNEIMITTELBRIEF sehr kritisch die Transparenz der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMEA. Der Vorstand der Arzneimittelkommission teilt in jeder Hinsicht die geäußerten Bedenken und die Kritik. Wir möchten den Lesern der AVP diesen Beitrag nicht vorenthalten und danken deshalb dem ARZNEIMITTELBRIEF für die freundliche Genehmigung zum Nachdruck.

## Verbraucherschutz bei der Arzneimittelzulassung in Europa. Wie transparent arbeitet die EMA am Beginn des neuen Jahrhunderts?

Wie wir bereits vor zwei Jahren ausführlich dargestellt haben (AMB 1998; 32: 98), findet die EU-weite Zulassung einer Vielzahl von Arzneimitteln heute durch die EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) in London statt. Daher müssen die Tätigkeiten dieser bedeutsamen Behörde besonders aufmerksam und kritisch beobachtet werden.

Die europäische Sektion der International Society of Drug Bulletins (ISDB), der auch DER ARZNEIMITTELBRIEF angehört, hat im Interesse aller Verbrau-

cher wiederholt von der EMEA ein transparenteres Zulassungsverfahren, den Zugang zu unpublizierten Studiendaten und mehr Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen als Ergebnis verbesserter Pharmakovigilanz gefordert.

Alle wesentlichen Informationen zu einem zugelassenen Arzneimittel sollen von der EMEA im sog. EPAR (European Public Assessment Report) veröffentlicht werden. Dieser Bericht enthält neben der Produktinformation des Herstellers und dem Patienten-Beipackzettel u. a. auch eine wissenschaftliche Diskussion und die Darstellung des Zulassungsverfahrens. EPAR können direkt von der EMEA angefordert werden oder sind für jedermann im Internet einsehbar ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).

Die ISDB hat 1998 neun EPAR aus den Jahren 1996/97 überprüft und erhebliche Qualitätsmängel festgestellt. Selbst für Fachleute waren die EPAR sowohl in ihrer Form als auch ihrem Inhalt verwirrend. Häufig blieb die Herkunft der genannten Daten unklar, und Quellenangaben fehlten oder waren unzureichend. Einzelne Abschnitte waren mit Details überladen und unübersichtlich, in anderen fehlten relevante Informationen. Die ISDB machte daher viele konkrete Verbesserungsvorschläge und bat außerdem um eine einheitliche Form aller EPAR. Dies wurde von leitenden Mitarbeitern der EMEA im Dezember 1998 auch zugesagt.

Im November 2000 führte die ISDB nun erneut eine Analyse der EPAR durch, bei der sich wiederum schwere Mängel feststellen ließen. Zunächst hat tatsächlich eine Vereinheitlichung in der Form stattgefunden. Jeder EPAR besteht nun aus acht Sektionen. Diese Sektionen sind jedoch durch verschiedene, teilweise gravierende formale Fehler zu einem

Informations-Irrgarten geworden. So sind z. B. die Sektionen nicht fortlaufend paginiert und folgen häufig inhaltlich ohne Bezug zueinander. Es gibt EPAR, in denen sich in zwei Sektionen widersprüchliche Informationen zum selben Sachverhalt finden. Es existieren z. T. verschiedene Versionen einer Sektion, und es ist für den Leser oftmals nicht erkennbar, welche die gültige ist. Aktualisierungen, die als E-Mail abonniert werden können, stimmen nicht mit den aktuellen Versionen auf der EMEA Website überein, und es fehlen redaktionelle Kennzeichnungen, wo eine Veränderung stattgefunden hat. Außerdem gibt es Fälle, in denen bei einer aktualisierten Version der EPAR ohne Erklärung eine Erweiterung bei den Indikationen vorgenommen wurde. Es wirkt auch unseriös, dass der Aufruf einer Substanz nicht über den Wirkstoff, sondern über den Markennamen stattfindet und sich jeweils keine Hinweise auf die Generika finden. Bei dieser Vielzahl von teilweise schwerwiegenden redaktionellen Mängeln drängt sich der Verdacht auf, dass die Irreführung des Lesers gewünscht ist.

Ein weiterer gravierender Kritikpunkt war, dass auch im neuen Jahrhundert die Pharmakovigilanz sehr stiefmütterlich behandelt wird. Die EMEA gibt auf ihrer Website zur Pharmakovigilanz im November 2000 gerade einmal zu fünf selten angewandten Substanzen präzise Informationen. Es fanden sich darüber hinaus noch Stellungnahmen zu oralen Kontrazeptiva, zu Appetitzüglern und zu einer Vakzine. Das war leider alles, was zu dem enorm wichtigen Thema zu finden war.

Die ISDB kommt zu dem ernüchternden Schluss, dass entgegen allen Beteuerungen aus den vergangenen Jahren die Bürger Europas weiterhin sehr schlecht von der europäischen Zulassungsbe-

ehörde informiert werden. Ob dies nur in einem schlechten Management begründet ist, ist fraglich. Möglicherweise steckt Absicht dahinter, denn *60% der laufenden Kosten der EMEA werden von der pharmazeutischen Industrie bezahlt!* Wie sich in anderen Bereichen gerade zeigt, benötigen und fordern die Verbraucher mehr Schutz. Der erste Schritt zu einem effektiven Verbraucherschutz ist Markt- und Produkttransparenz. Die europäische Zulassungs-

behörde für Arzneimittel ist dem Verbraucher verpflichtet und nicht der Arzneimittelindustrie – auch wenn diese Millionen „spendet“. Die EMEA wird erst dann unser Vertrauen erhalten, wenn sie es sich durch eine transparente Informationspolitik verdient hat.

DER ARZNEIMITTELBRIEF 2001; 35 (2): 11–12.

## Corticosteroide beim Schädelhirntrauma

Wenn Schädelhirnverletzte sofort hochdosiert mit Methylprednisolon behandelt werden, steigt die Überlebensrate, und es kommt zu weniger ausgeprägten Defiziten. Ähnlich gute Ergebnisse sind auch bei Rückenmarksverletzten zu erwarten.

Leider wird eine derartige Therapie mit Corticosteroiden nicht überall gleichermaßen und konsequent durchgeführt, obwohl diese Behandlungsform schon seit über 30 Jahren mit guten Ergebnissen praktiziert wird.

Man rechnet heute weltweit mit etwa 1 Million Toten durch Schädelhirntraumen jährlich; eine weitere Million Menschen bleiben pro Jahr durch zerebrale

Verletzungen mehr oder weniger schwer behindert. Nach den Ergebnissen von Tierexperimenten (eine Gruppe wurde mit 30 mg Methylprednisolon pro Kilogramm Körpergewicht sofort nach dem gesetzten Hirntrauma behandelt, während eine gleichgroße Anzahl von Tieren unbehandelt blieb) könnten wahrscheinlich wesentliche Besserungsraten sowohl hinsichtlich des letalen Ausgangs als auch des Behinderungsgrades erzielt werden. Dies könnte man nach Ansicht der Autoren wahrscheinlich schon heute sogar retrospektiv durch eine einfache randomisierte Studie für die augenblickliche Situation der Schädelhirn- und der Rückenmarksverletzungen nachweisen.

### Literatur

Yates D, Roberts I: Corticosteroids in head injury - It's time for a large randomised trial. *Brit Med J* 2000; 321: 128–129.

*Prof. Dr. med. W. Firnhaber  
Mangoldweg 25, 64287 Darmstadt*

### FAZIT

Die seit Jahrzehnten praktizierte sofortige i.v.-Injektion von Corticosteroiden kann auch weiterhin empfohlen werden, obwohl noch keine Studien im Sinne der evidence-based medicine vorliegen.

## Keine Kardiotoxizität von Zidovudin bei Kindern

Da inzwischen viele mit HIV infizierte Mütter mit Zidovudin (Retrovir®) behandelt werden und dies auch perinatal gegeben wird, tauchte die Frage auf, ob Zidovudin ein kardiales Toxizitätsrisiko darstellt. Dies konnte nach einigen Tierversuchen und begrenzten klinischen Studien vermutet werden. In einer groß angelegten Multicenterstudie wurden 382 Kinder ohne HIV-Infektion (davon

36, die Zidovudin ausgesetzt waren) und 58 HIV-infizierte Kinder, von denen 12 Zidovudin ausgesetzt waren, beobachtet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Zidovudin nicht mit akuten oder chronischen Veränderungen im linken Ventrikel verbunden ist, wenn Kinder diesem Medikament in der Perinatalphase ausgesetzt waren.

### Literatur

Lipshultz SE et al.: Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *N Engl J Med* 2000; 343: 759–766.

Hö