



# Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 36 · Ausgabe 6 · November 2009



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 wird bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

## Impressum

### Herausgeber:

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

### Wissenschaftlicher Beirat:

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

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

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

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission [abo@akdae.de](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 2009



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

## Das aktuelle Thema

- Sind schizophrene und bipolar affektive Erkrankungen genetisch die gleiche Krankheit? Seite 126
- Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms Seite 127

## Therapie aktuell

- Betablocker – perioperativ von Nutzen? Seite 131
- Eine „Polypill“? Seite 132
- Chancen und Risiken einer dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS)? Seite 134

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

- Doripenem Seite 135

## Neue Arzneimittel

- Aclasta® (Zoledronsäure) – neu zugelassene Indikation – Seite 137
- Instanyl® Nasenspray (Fentanyl) Seite 138
- Influenza A/H1N1 – Celvapan®, Focetria®, Pandemrix® Seite 139

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Zusatzstoffe (Additiva) Seite 140
- Phenprocoumon (Marcumar®) – gefährliche Interaktionen Seite 141
- Anaphylaktische Reaktion auf Oseltamivir (Tamiflu®) als Kreuzreaktion zu einer Nahrungsmittelallergie? Seite 143
- Schwere Atemnot nach Wick VapoRub® Seite 144

## Zitate

- Tinzaparin (Innohep®) und Niereninsuffizienz Seite 144

## Was uns sonst noch auffiel

- Ginkgo biloba zur Prophylaxe der Demenz wirkungslos Seite 145

## In eigener Sache

- Leserbriefe Seite 145
- Terminankündigung Seite 148

# Sind schizophrene und bipolar affektive Erkrankungen genetisch die gleiche Krankheit?

### Einleitung:

In der Wissenschaft besteht eine breite Diskussion darüber, ob Schizophrenien und bipolare Erkrankungen gänzlich unterschiedliche Erkrankungen sind oder einen gemeinsamen Ursprung haben. Lichtenstein et al. (1) stellen nun eine durch öffentliche Gelder geförderte, industrieunabhängige, bevölkerungsbasierte Studie vor, in welcher sie prüfen möchten, ob beide Erkrankungen eine gemeinsame genetische Wurzel haben.

### Methodik:

Es wurden zwei nationale schwedische Register herangezogen: zum einen das Mehrgenerationen-Register (multigeneration register), welches Informationen über die Verwandten ersten Grades (einschließlich Adoptiveltern) einer Index-Person, die zwischen 1932 und 2002 geboren wurde, enthält. Zum Anderen das *Krankenhausentlassungsregister*, in welchem seit 1973 alle in öffentlichen psychiatrischen Abteilungen stationär behandelten Patienten (Aufnahme- und Entlassungsdaten, Hauptdiagnose, Zusatzdiagnosen) erfasst werden. Die Existenz derartiger Register bietet damit in Schweden die einzigartige Voraussetzung für eine Bearbeitung der Fragestellung unter Einbezug der Gesamtbevölkerung. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten für einen Patienten zumindest zwei stationäre Aufenthalte erfasst werden, in welchen die Hauptdiagnose der Schizophrenie oder der bipolaren Erkrankung nach ICD-8, -9, oder -10 gestellt wurde. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die beide Diagnosen (jeweils mindestens zweimal als Hauptdiagnose) hatten. In der umfangreichen Auswertung der Studie zeigte sich allerdings, dass dadurch die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst wurden. Schizoaffektive Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt.

### Statistik:

Das Erkrankungsrisiko der Angehörigen eines Index-Patienten, wurde mit dem Risiko von Angehörigen von fünf nicht betroffenen, nach Alter und Geschlecht gematchten Personen verglichen. Es wurden die Risiken, an der gleichen Erkrankung wie der Index-Patient (also z. B. schizophrene Erkrankung der Angehörigen, wenn Index-Patient schizophren) zu erkranken bzw. an der jeweils anderen (z. B. bipolare Erkrankung bei Angehörigen, wenn Index-Patient schizophren), untersucht. Um genetische und Umwelteinflüsse unterscheiden zu können, wurden genetisch verschieden eng verwandte Familien untersucht: Kernfamilien, Familien mit Halbgeschwistern väterlicherseits, Familien mit Halbgeschwistern mütterlicherseits. Ferner wurde das Erkrankungsrisiko adoptierter Menschen erfasst, deren biologische Angehörige an einer der untersuchten Erkrankungen leiden. Es wurden insgesamt knapp zwei Millionen Kernfamilien sowie 170.000 Familien mit Halbgeschwistern väterlicherseits bzw. 160.000 Familien mit Halbgeschwistern mütterlicherseits eingeschlossen.

### Ergebnisse:

Über neun Millionen Individuen wurden identifiziert, deren Abstammung bekannt und die nach 1973 in Schweden ansässig waren. 36.000 litten an einer schizophrenen, 40.000 an einer bipolaren Erkrankung, 2.500 erfüllten die Kriterien für beide Erkrankungen.

Die Autoren fanden ein fast 10-fach erhöhtes Risiko für Verwandte ersten Grades eines schizophren erkrankten Index-Patienten, ebenfalls an einer Schizophrenie zu erkranken. Halbgeschwister hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko, wengleich in geringerem Ausmaß als

Vollgeschwister. Kinder schizophren Erkrankter, welche in anderen Familien aufwuchsen, sowie Vollgeschwister schizophren Erkrankter, welche in unterschiedlichen Familien aufwuchsen, hatten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko, diese Erkrankung zu entwickeln.

Das Risiko, an einer bipolaren Erkrankung zu erkranken, wenn der Index-Patient an einer solchen litt, war ebenfalls erhöht, allerdings in etwas geringerem Ausmaß als bei den Schizophrenien (Kinder bipolar erkrankter Eltern 6-fach erhöhtes Risiko, Vollgeschwister 8-fach, Halbgeschwister 2- bzw. 5-fach).

Das Risiko, an der jeweils anderen Erkrankung zu leiden wie der Index-Patient, war für Verwandte ersten Grades ca. 2- bis 5-fach erhöht. Für Halbgeschwister zeigte sich hier ein kaum erhöhtes Risiko. Für Kinder schizophren oder bipolar Erkrankter, welche in anderen Familien aufwuchsen, zeigte sich ein 4,5- bis 6-fach erhöhtes Risiko, an der jeweils anderen Erkrankung zu erkranken.

Die Erblichkeit schizophrener Erkrankungen wurde mit einer multivariaten Analyse mit 64 % berechnet, für bipolare Erkrankungen mit 59 %. Davon seien die Hälfte bis zwei Drittel gemeinsame genetische Einflüsse für beide Erkrankungen. 31 bzw. 48 % der genetischen Effekte seien jeweils spezifisch für bipolare bzw. schizophrene Erkrankungen. Gemeinsam erlebte Umwelteinflüsse spielten eine signifikante, wengleich geringe Rolle.

### Kommentar:

Die Autoren schließen aus dieser Studie auf eine genetische Überlappung zwischen bipolaren und schizophrenen Erkrankungen. Es gebe gemeinsame gene-

tische Wurzeln beider Erkrankungen, aber auch Gene, welche nur mit dem Risiko für eine der Erkrankungen assoziiert seien. Das Wissen um die zugrunde liegende Erkrankung und den gemeinsamen genetischen Ursprung sei hilfreich in der Behandlung im klinischen Alltag und für die Entwicklung von Medikamenten.

Die Studie zeichnet sich durch eine ausgesprochen große Fallzahl aus. Durch die Auswertung der Register konnte eine annähernd vollständige Erfassung der Bevölkerung erfolgen. Es konnten alle stationären Behandlungseinrichtungen eingeschlossen werden. Allerdings wurden die ambulant behandelten Patienten nicht erfasst. Naturgemäß konnte keine standardisierte Diagnostik durchgeführt werden. Um die Diagnosesicherheit zu erhöhen, legten die Autoren restriktive Einschlusskriterien zu Grunde: um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste mindestens zweimal eine entsprechende Entlassungsdiagnose gestellt worden sein. Aussagen zu Nutzen oder Risiko therapeutischer Interventionen können aus der Studie nicht abgelei-

tet werden. Ihre Ergebnisse sollten auch nicht missbraucht werden, um den verstärkten Einsatz von Neuroleptika in der Langzeitbehandlung von Patienten mit bipolaren Erkrankungen zu propagieren.

### Literatur

1. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al.: Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234–239.

### Interessenkonflikte

U. K. hat keine potentiellen Interessenkonflikte.

T. B. hat Vortragshonorare von esparma, Lilly, Sanofi Aventis, Boeringer Ingelheim und gsk sowie eine Kongressreiseunterstützung von Lilly erhalten

*Ursula Köberle, Ärztin und Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin psychiatrie@jkb-online.de*

### FAZIT

Dieser Studie zufolge gibt es einen erheblichen genetischen Anteil bei der Entstehung schizophrener und bipolarer Erkrankungen. Dabei scheint es spezifische und unspezifische genetische Einflüsse zu geben. Hinsichtlich der letzteren stellt sich die Frage, ob es sich hierbei auch um ein grundsätzliches Risiko für die Entwicklung psychischer Erkrankungen handeln könnte. Hierzu

wäre eine ähnliche Studie, welche auch Aussagen z. B. zu Angst-, Sucht-, Demenzerkrankungen und zur unipolaren Depression macht, wünschenswert. Neben den genetischen Einflüssen bestätigt die Studie aber auch, dass Lebensgeschichte und Umwelteinflüsse einen Beitrag zur Entwicklung schizophrener und bipolarer Erkrankungen leisten.

## Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern. Prostatakarzinomzellen sind zu 80 % hormonsensitiv. Die Empfehlung zur Behandlung stützt sich auf das klinische Stadium, den PSA-Spiegel, den Gleason-Score, das biologische Alter und die Komorbidität des Patienten. Der Gleason-Score bewertet den Entdifferenzierungsgrad des Karzinoms auf einer Skala von 2–10, wobei steigende Zahlenwerte eine höhere Entartung der vorherrschenden Zellen bedeuten.

Eine Heilung ist beim organbegrenzten Prostatakarzinom (T1–2 N0 M0) durch lokale Therapiemaßnahmen I (operative oder physikalische Verfahren) zu erreichen. Ein fortgeschrittenes Prostatakar-

zinom hat ein hohes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko; Kriterien sind Tumorstadien T3–4, Gleason Score > 8, PSA > 20 ng/ml und ein PSA-Abfall nicht unter 0,5 ng/ml nach kurativer Therapie. Die systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten (N+ M1) Prostatakarzinoms erfolgt in Form einer antiandrogenen Behandlung und/oder Chemotherapie.

### Hormontherapien des Hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Die Basis der medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms bildet die Suppression der Androgene.

Androgene stimulieren die Zellproliferation der Prostatazellen via DNA-Synthe-

se und hemmen das Absterben von prostatistischen Epithel- und Endothelzellen. Wenn Prostatazellen ihrer androgenen Stimulation entzogen werden, sterben sie ab (Apoptose). Die Androgenproduktion wird über die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse gesteuert. Die Sekretion des LH (Luteotropes Hormon) aus der Hypophyse wird durch LHRH (LH Releasing Hormon) aus dem Hypothalamus stimuliert. Durch LH werden die Leydig-Zellen im Hoden zur Produktion von Testosteron (T) angeregt. Durch das Enzym 5-alpha-Reduktase wird T in 5-alpha-Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, welches eine etwa 10-mal stärkere Bioaktivität besitzt als T.

Die Hoden produzieren 90–95 % der Androgene. Deshalb gilt die beidseitige

Orchiektomie als Goldstandard der androgenablativen Therapie. Alternativ existieren verschiedene Formen des medikamentösen Androgenentzuges mit ähnlichen, typischen Nebenwirkungen: Hitzeempfindungen, Libidoverlust, Impotenz, Osteoporose, Muskelschwäche, Hyperlipidämie, Glucoseintoleranz sowie kognitive Leistungsminderung.

#### *Periphere Androgenblockade*

**Steroidale Antiandrogene** (z. B. Cyproteronacetat) verdrängen kompetitiv Testosteron von den Androgenrezeptoren am Effektororgan und besitzen darüber hinaus zentrale, progesteronartige Wirkung an der Hypophyse. Dies führt zu einer Erniedrigung des hypophysär ausgeschütteten LH und des Serum-Testosterons. Als Monotherapie sind steroidale Antiandrogene nicht Mittel der Wahl.

**Nichtsteroidale Antiandrogene** (z. B. Bicalutamid, Flutamid) wirken ausschließlich am Androgenrezeptor (reine Antagonisten). Im Gegensatz zu anderen Therapieansätzen kommt es bei einer Monotherapie nicht zu einem Abfall der Serum-Testosteronkonzentration auf Kastrationsniveau. Demzufolge sind bei einer Langzeittherapie sexuelle Dysfunktionen und Knochendichteminderung nicht in demselben Ausmaß zu erwarten.

Typische Nebenwirkungen der Antiandrogene sind Gynäkomastie und Mastodynie. Neben einer Bestrahlung der Mammillen eignet sich Tamoxifen (20 mg/Tag) zur Prophylaxe. Cyproteronacetat und Flutamid verursachen depressive Verstimmung, Magenulzera und sind hepatotoxisch. Die häufigsten Nebenwirkungen des Bicalutamid sind Diarrhö und Übelkeit, Leberenzymerrhöhung, Flüssigkeitsretention, kardiale Dekompensation, Anämie und allergische Reaktionen.

#### *Hypothalamisch-hypophysäre Androgenblockade*

Synthetische LHRH-Analoga (z. B. Goserelin, Leuprorelin) sind seit den 1980er Jahren eine gleichwertige Alternative

zur bilateralen Orchiektomie. Durch sie kommt es zu einer chronischen Überstimulation der Hypophyse, woraus eine Downregulation der LH-Ausschüttung resultiert. Auf einen initialen Anstieg des Serum-Testosterons („Flare-up-Phänomen“) für 3–8 Tage folgt ein dauerhafter, jedoch reversibler Abfall auf Kastrationsniveau (ca. 0,5 ng/ml). Cave: das Flare-up-Phänomen (to flare up = aufflammen) kann mit einem kurzfristigen Wachstumsschub des Tumors mit der Zunahme neurologischer Symptome, obstruktiven Miktionsbeschwerden und Schmerzen einhergehen. Deshalb wird zusätzlich ein Antiandrogen für die Dauer von 14 Tagen verabreicht, welches einige Tage vor Therapiebeginn mit LHRH-Analoga begonnen wird. LHRH-Analoga stehen als subkutane oder intramuskuläre Depots mit einer Wirksamkeit von 1–6 Monaten zur Verfügung.

Seit Neuerem sind LHRH-Antagonisten (z. B. Abarelix) zugelassen. Ihr Vorteil liegt darin, dass sie ohne initiales Flare-up zu einem schnellen Abfall der Serum-Testosteronkonzentration führen. Durch eine Monotherapie mit LHRH-Antagonisten kann schneller ein Kastrations-Serumspiegel erreicht werden als mit LHRH-Analoga in Kombination mit Antiandrogenen. Da ab dem dritten Behandlungsmonat die Wirksamkeit abnehmen kann (durch Bildung von Auto-Antikörpern?), müssen Serumtestosteron- und PSA-Spiegel regelmäßig überwacht werden. Als charakteristische Nebenwirkung kann Abarelix in ca. 1 % anaphylaktoide Reaktionen auslösen. Aus diesem Grund ist es erforderlich, den Patienten mindestens 30 Minuten nach der Injektion zu überwachen. Eine weitere kritische Nebenwirkung ist das Auftreten eines QT-Syndroms (Vorsicht bei Patienten mit Antiarrhythmika, Antihistaminika, CSE-Hemmern u. a.).

Die Applikation von Östrogenen (z. B. Diethylstilbestrol 5 mg/Tag) zur Unterbrechung der Hypophysen-Gonaden-Achse gilt heute als obsolet. Als Second-line-Therapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom finden Östrogene jedoch noch eine (limitierte) palliative Anwendung.

#### *Prinzipien der primären Hormontherapie*

**Maximale Androgenblockade (MAB):** Die Gabe eines peripheren Antiandrogens in Kombination mit chirurgischer Kastration oder LHRH-Therapie schließt auch das adrenale Testosteron (5–10 %) mit ein. Aktuell herrscht kein Konsensus über den Vorteil der MAB als First-line-Therapie des Prostatakarzinoms im Vergleich zur Monotherapie (Orchiektomie oder LHRH-Analoga bzw. -Antagonisten). Zweifelsfrei ist unter MAB die Nebenwirkungsrate höher und die Lebensqualität schlechter.

**Intermittierende Androgenblockade (IAD) mit LH-Analoga/Antagonisten:** Bei der IAD wird die Behandlung nach Erreichen des PSA-Tiefpunktes („Nadir“) (meist nach 7–9 Monaten) pausiert. Bei erneutem PSA-Anstieg wird die Hormonbehandlung wieder eingesetzt. Der Vorteil besteht in einer verbesserten Lebensqualität unter den reversiblen Nebenwirkungen (vor allem Libido-/Potenzverlust) und in den kumulativ geringeren Therapiekosten. Außerdem hofft man, eine Verzögerung der Hormonresistenz des Prostatakarzinoms zu erreichen.

### **Uro-Onkologische Indikation und Effizienz von Hormonbehandlungen**

Patienten mit *lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1–2 N0 M0)* profitieren nicht von einer primären Hormontherapie.

Bei *lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3–4 N0 M0)* kann die früh begonnene Androgenablation das mittlere Progressions-freie Überleben (PFÜ), nicht aber die mittlere Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ), im Vergleich zur verzögerten Behandlung (i. e. erst bei Nachweis der Metastasierung) verlängern. Als Monotherapie erwiesen sich Orchiektomie, nichtsteroidale Antiandrogene und die LHRH-Therapie als gleichwertig.

Beim *metastasierendem Prostatakarzinom (N+, M+)* existieren keine abschließenden Empfehlungen zum Behand-



lungsbeginn. Die Vorteile der Reduktion tumorassoziierter Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen) müssen gegen die Nebenwirkungen der Hormontherapie abgewogen werden. Spätestens beim ersten Auftreten von Tumorsymptomen gilt die Androgensuppression als Standardtherapie.

Die *adjuvante Hormonablation* nach radikaler Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (N0) verbessert die ÜLZ nicht, kann aber das PFÜ verlängern. Üblicherweise wird die Behandlung bei biochemischem Rezidiv (PSA-Wiederanstieg) begonnen. Bei Lymphknotenbefall (N+) kann die sofort begonnene Hormontherapie hingegen die ÜLZ verlängern.

Die *zusätzliche* Hormontherapie bei externer Strahlentherapie (in kurativer Indikation) kann bei Hochrisikopatienten (Gleason-Score 8–10) das Gesamtüberleben verbessern, wenn die Hormonbehandlung 2–3 Jahre fortgeführt wird.

Eine zwei Monate vor perkutaner Strahlentherapie begonnene, neoadjuvante MAB hat eine radiosensibilisierende Wirkung auf die Tumorzellen. Eine neoadjuvante Hormontherapie vor Brachytherapie oder radikaler Prostatektomie ist nicht indiziert.

## Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Unter primärer Hormontherapie kommt es nach durchschnittlich 36 Monaten zur Progression. Das HRPCA wird definiert durch einen im Abstand von 2 Wochen dreimalig nachgewiesenen PSA-Anstieg (notabene: überprüfen, dass die Testosteronwerte im Kastrationsbereich liegen!). Hormonrefraktär heißt jedoch nicht komplett *hormoninsensitiv*. Weitere hormonelle Manipulationen können effektiv sein. Bei erneutem/weiterem PSA-Anstieg kommen Zytostatika zum Einsatz. Die Empfehlung geht derzeit dahin, die LHRH-Behandlung unter sekundärer Hormontherapie und Chemotherapie fortzuführen, obwohl dieses Konzept nicht abschließend abgesichert ist.

## Sekundäre Hormontherapien

Erweiterung von Monotherapien auf eine maximale Androgenblockade

Nach vorheriger primärer Orchiektomie oder einer Monotherapie mit LHRH-Analoga bzw. -Antagonisten) kann die Addition eines nichtsteroidalen, peripheren Antiandrogens zu einem vorübergehenden PSA-Abfall (4–6 Monate) führen.

Ebenso kann die Ergänzung einer LHRH-Therapie in der PSA-Progression zu einem erneuten Abfall führen (5–6 Monate Dauer), wenn zuvor ausschließlich mit einem peripheren Antiandrogen behandelt wurde.

## Androgen-„withdrawal“-Phänomen

Schließlich kann, bei einer Progression unter MAB, das Absetzen des peripheren Antiandrogens gelegentlich erneut einen kurzfristigen PSA-Abfall (5–6 Monate) bewirken. Erklärt wird dieses „Androgenentzugssyndrom“ mit einer Mutation des Androgenrezeptors am Effektororgan, wodurch das Antiandrogen seine antiandrogene Wirkung verliert und stattdessen als Agonist am zellulären Androgenrezeptor fungiert. Nach Flutamid tritt der Effekt messbar in 1–2 Wochen, nach Bicalutamid in ca. 6 Wochen ein.

Östrogene: durch z. B. Fosfestrol 1,2 g i. v./Tag über 10–14 Tage kann in Einzelfällen eine effektive Schmerzreduktion sowie ein signifikanter PSA-Abfall erreicht werden. Kardiovaskuläre Risiken (Thrombosen, Herzinfarkte) lassen sich durch Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (100 mg Acetylsalicylsäure/Tag) und transdermale Applikation der Östrogene reduzieren.

Estramustinphosphat (EMP): die Indikation zur Monotherapie mit EMP (Kombinationspräparat von Stickstofflost und Östradiol) ist aufgrund niedriger Ansprechraten und mittlerer Ansprechdauer von 3–4 Monaten nur in einer kurzfristigen sekundären Hormonmanipulation zu sehen. Bei 40 % der Patienten kommt es zum vorzeitigen Therapie-

abbruch aufgrund gastrointestinaler und kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Thromboembolien, Myokardinfarkt). Weitere Nebenwirkungen sind Gynäkomastie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Leberfunktionsstörungen.

Glukokortikoide: insbesondere bei Knochenschmerzen durch ossäre Metastasen kann eine Beschwerdelinderung erreicht werden. *Nota bene*: die Monotherapie mit Hydrokortison (40 mg/Tag) nach Androgenentzug führt zu einem signifikanten PSA-Abfall bei 20 % der Patienten; dies muss berücksichtigt werden, wenn die Therapieergebnisse moderner Zytostatika interpretiert werden, die in der Regel mit Steroiden kombiniert werden.

Ketoconazol: die Inhibierung der adrenalen Testosteronsynthese durch eine niedrig dosierte Therapie mit dem Antimykotikum Ketoconazol (800 mg/Tag) kann in Kombination mit Hydrokortison 30 mg/Tag (notwendige Substitution infolge Nebenniereninsuffizienz) kurzfristige PSA-Ansprechraten von 20 % bewirken. Nebenwirkung sind Hepatotoxizität und allergische Reaktionen. Zu beachten ist der „off-label“ Einsatz bei dieser Indikation.

## Zytostatika

Mitoxantron: die Chemotherapiekombination Mitoxantron/Prednisolon ist palliativ gegen Tumorschmerzen wirksam. Eine Verbesserung der ÜLZ konnte nicht gezeigt werden, jedoch tritt bei symptomatischen Patienten eine Verlängerung des PFÜ auf. Im direkten Vergleich mit Docetaxel ist Mitoxantron unterlegen.

Docetaxel: derzeit gilt die systemische Chemotherapie mit Docetaxel als Standardtherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Die dreiwöchentliche Docetaxel-Gabe in Kombination mit Prednisolon wird bevorzugt. Studien ergaben einen signifikanten Überlebensvorteil (ÜLZ ca. 19 Monate) und ein verbessertes Ansprechen bezüglich der Schmerzreduktion und der PSA-Reduktion (im Vergleich zu Mitoxantron/Prednisolon). Man kann die Therapie schon

im asymptomatischen Stadium des HRPCA beginnen, doch ist der Überlebensvorteil nicht größer als bei späterem Therapiebeginn. Nebenwirkungen sind Neutropenie, periphere sensible Neuropathie (meist reversibel), Exantheme an Fuß, Hand und Unterarm und Nagelveränderungen (Kühlhandschuhe verwenden!), gastrointestinale Symptome, interstitielle Pneumonie und Leberwerterhöhungen.

Signaltransduktionsinhibitoren: Zur Klärung des Stellenwertes von „small drugs“ (Tyrosinkinaseinhibitoren, Endothelin-Rezeptorantagonisten, PDGF-Rezeptorantagonisten) zur Therapie des HRPCA laufen klinische Untersuchungen.

## Literatur

1. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR et al.: Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks. *Eur Urol* 2008; 55: 62–75.

2. Miller K, Lein M, Schostak M, Schrader M: [Adjuvant and neoadjuvant drug therapy for prostate cancer]. *Urologe A* 2008; 47: 1460–1464.

3. Crawford ED: Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004; 6 (Suppl. 7): S3–S11.

4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M et al.: Guidelines on prostate cancer: [http://www.uroweb.org/fileadmin/user\\_upload/Guidelines/Prostate%20Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/Prostate%20Cancer.pdf). European Association of Urology 2008. Zuletzt geprüft: 14. Mai 2009.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

*Dr. med. Haiko Macheimer, Darmstadt und Prof. Dr. med. Detlef Rohde, Duisburg*  
*d.rohde@kkd.de*

## FAZIT

Die Hormontherapie des Prostatakarzinoms ist weder adjuvant, neoadjuvant noch palliativ als kurativ anzusehen. Etabliert sind der operative und medikamentöse Androgenentzug. Optimaler Zeitpunkt und Dauer der Hormontherapie sind Gegenstand fortlaufender Untersuchungen. Durch eine intermittierende Androgenblockade wird versucht, eine Antiandrogen-Resistenz zu verzögern. Bei der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (HRPCA) scheint der Einsatz von Medikamenten zur sekundären Hormonmanipulation vor der Einleitung einer System-Therapie mit zytotoxischen Substanzen gerechtfertigt. Taxanbasierte Zytostatika (z. B. Docetaxel) zeigen die höchsten serologischen und klinischen Ansprechraten. Zur Therapie nach Chemotherapieversagen werden derzeit weitere Substanzklassen untersucht.

Tabelle 1: Gängige Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Auswahl)

Hormontherapie		
Cyproteronacetat (z. B. Androcur®)	3 x 100 mg p. o. oder 300 mg i. m. 1 x 100 mg p. o.	mit LHRH-Therapie; 1. Wo. mit LHRH-Therapie; 2. Wo.
Bicalutamid (z. B. Casodex®)	1 x 150 mg p. o. 1 x 50 mg p. o.	Monotherapie mit Orchiektomie/LHRH-Therapie
Leuprorelin (z. B. Trenantone®)	11,25 mg s. c. (alle 3 Mo.)	Mono-/Kombinationstherapie mit Antiandrogenen
Goserelin (z. B. Zoladex®)	10,8 mg s. c. (alle 3 Mo.)	Mono-/Kombinationstherapie mit Antiandrogenen
Abarelix (z. B. Plenaxis®)	100 mg i. m. (Tag 1, 15, 29; alle 4 Wo.)	Mono-/Kombinationstherapie mit Antiandrogenen
Chemotherapie		
Docetaxel (z. B. Taxotere®)	75 mg/m <sup>2</sup> i. v. (alle 3 Wochen)	Kombination mit Prednisolon 2 x 5 mg p. o. täglich
Estramustin (z. B. Multosin®)	3 x 140 mg p. o. 1 x 140 mg p. o.	Monotherapie Kombination mit Docetaxel

## Betablocker – perioperativ von Nutzen?

Seit einigen Jahren wird gemäß den Leitlinien des ACC (American College of Cardiology) und der AHA (American Heart Association) die perioperative Betarezeptorenblockergabe bei allen chirurgischen Eingriffen empfohlen, die nicht das Herz betreffen. Insbesondere sollen Patienten mit kardialen Problemen diese Prophylaxe erhalten. In den Studien, die diesen Leitlinien zugrunde liegen, differieren Dauer und Dosierung der Betablocker erheblich. Patienten mit hohem aber auch mit mittlerem kardiovaskulären Risiko sollen von dieser Prophylaxe profitieren: Patienten mit KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Alter > 60 Jahre, arterieller Gefäßerkrankung, hohem Blutdruck, Diabetes mellitus. Eine laufende Betablocker-Behandlung soll nicht unterbrochen werden.

An Kontraindikation werden genannt: Systolischer Blutdruck < 100 mmHg, Herzfrequenzen < 55/Min, kardiogener Schock, höhergradige AV-Blockierungen, Therapie mit einem Kalziumantagonisten vom Typ Verapamil oder Diltiazem, Asthma bronchiale mit Anfällen trotz medikamentöser Dauertherapie und COPD mit Orthopnoe.

Ob diese Empfehlungen wirklich berechtigt sind, wurde in der jetzt veröffentlichten POISE-Studie (1) überprüft. Es beteiligten sich 190 Kliniken in 23 Ländern mit > 8.000 Patienten. Die Patienten erhielten randomisiert Placebo oder den Betablocker Metoprolol

100 mg in einer Retardzubereitung, 2–4 Stunden vor der Operation und die zweite Tablette bis zu 6 Stunden nach der Operation. Danach wurde die Therapie mit einer Tagesdosis von 200 mg über 30 Tage fortgesetzt. In dieser Studie eingeschlossen wurden über 45-jährige Patienten mit einer manifesten Arteriosklerose (z.B. nachgewiesener KHK oder Schlaganfall, PAVK). Als kombinierter Endpunkt galten kardiovaskulärer Tod, nicht tödliche Herzinfarkt oder nicht tödlicher Herzstillstand. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie gibt Tab. 1 wieder.

Es konnte also der kombinierte Endpunkt und die Zahl der Infarkte (Teilaspekt des kombinierten Endpunktes) gesenkt werden. Dieser Vorteil wurde jedoch überkompensiert durch eine höhere Anzahl von Schlaganfällen in der behandelten Gruppe, in der auch die Gesamtmortalität höher war (s. Tab. 1). Weiterhin war auffällig, dass die Patienten der Verumgruppe die Herzinfarkte meist ohne Folgeschäden überlebten, während die Schlaganfälle häufig schwere Behinderungen hinterließen.

Diese Studie stellt somit die seit über einem Jahrzehnt in den Behandlungsleitlinien aufgestellten Empfehlungen in Frage, nach der Risikopatienten perioperativ vor einem nicht-kardiologischen Eingriff mit Betablocker behandelt werden sollen. Pro tausend so behandelte Patienten würde man 15 Myo-

kardinfarkte, drei koronare Bypassoperationen und sieben klinisch bedeutsame Episoden von Vorhofflimmern verhindern. Man müsste dafür aber zusätzlich in Kauf nehmen: acht Todesfälle, fünf Schlaganfälle, 53 Episoden von bedeutsamer Hypotonie und 43 Fälle von schwerwiegender Bradykardie.

Die Empfehlungen zur perioperativen Gabe von Betablockern werden mit mehr als 30 verschiedenen Studien begründet, die vor der POISE-Studie durchgeführt wurden. Es handelte sich hierbei jedoch durchweg um kleinere, oft nicht kontrollierte Studien. Bangalore et al. (2) unterzogen insgesamt 33 Studien (> 12.000 Pat.) zur perioperativen Betablockergabe bei nichtkardialen Operationen einer Metaanalyse. Es werden die einzelnen Vor- und Nachteile der Betablockergabe beschrieben. Es kam zu keinerlei signifikanter Reduktion der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität oder des Auftretens einer Herzinsuffizienz, jedoch zu einer Reduktion der nicht tödlichen Myokardinfarkte und der myokardialen Ischämie und zu einem signifikanten Anstieg der nicht tödlichen Schlaganfälle. Somit kommt die Arbeit Bangalore et al. (3) zu einem ähnlichen Ergebnis wie die POISE-Studie (4). Relativ häufig traten – nach der Metaanalyse von Bangalore et al. – bei höheren Dosen Blutdrucksenkungen sowie Bradykardien auf. Die Blutdrucksenkungen werden als mögliche Ursache der Schlaganfälle angesehen.

Tabelle 1: Vergleich der Studien-Endpunkte

	Plazebogruppe (n = 4.177)	Metoprololgruppe (n = 4.174)	Risikofaktor (Hazard Ratio)**	p-Wert
Komb. Endpunkt	290 (6,9 %)	244 (5,8 %)	0,84	0,039
Herzinfarkt*	239 (5,7 %)	176 (4,2 %)	0,73	0,0017
Gesamtmortalität	97 (2,3 %)	129 (3,1 %)	1,33	0,0317
Schlaganfall	19 (0,5 %)	41 (1,0 %)	2,17	0,0053

\* Teilaspekt des Kombinierten Endpunktes

\*\* Wenn man die Häufigkeit bei Placebo = 1 setzt, dann beträgt die Häufigkeit bei Metoprolol 0,84, 0,73, 1,33 und 2,17.

Bei Analyse der verwendeten Betablockerdosen fällt auf, dass bei relativ günstigen Ergebnissen niedrige Dosen von Betablockern verwendet wurden oder eine postoperative Gabe nicht stattgefunden hat. In der POISE-Studie wurde die Therapie mit einer relativ hohen Dosis Metoprolol begonnen und mit 200 mg pro Tag über 30 Tage fortgesetzt. Die übliche postoperative Dauer der Medikation der anderen Studien lag entweder bis Tag 5 – 7 postoperativ, oder es wurde nur eine präoperative Dosis verabfolgt.

Die erreichte Herzfrequenz hatte keinen sicheren Einfluss auf das Ergebnis, jedoch traten häufiger Bradykardien und Herzinsuffizienzerscheinungen auf. Schlaganfälle und behandlungsbedürftige Hypotension waren unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit in der POISE-Studie.

Lediglich in einigen Subgruppen fanden sich bei den verschiedenen Studien positive Effekte, z. B. in den Untersuchungen von Poldermans et al. (5). Bei hohem chirurgischen Risiko waren Betablocker günstig im Hinblick auf die allgemeine Sterblichkeit und die überlebten Myokardinfarkte. In der POISE-Studie fanden sich Hinweise auf günstige Effekte des Betablockers in der gefäßchirurgischen Patientengruppe, wobei jedoch die Zahlen relativ klein waren. Gute Erfahrungen haben frühere Autoren mit der perioperativen Betablockertherapie gemacht, wenn sie bereits mehrere Tage vor dem nichtkardialen operativen Eingriff begonnen wurde. Es wird deshalb von ihnen eine vorsichtige prä- und perioperative Betablockade empfohlen.

## Literatur

1. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al.: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
2. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH: Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962–1976.
3. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH: Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962–1976.
4. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al.: Effects of ex-

tended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.

5. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van d, V, Blankensteijn JD et al.: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–1794.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint

*Prof. Dr. med. Ingeborg Aßmann, Erfurt  
Prof.i.assmann@t-online.de*

## FAZIT

Das primäre Ziel einer perioperativen Betablockade war, die durch den Operations/Narkose-Stress induzierte erhöhte Katecholamin-Ausschüttung durch Betarezeptorenblockergabe zu verringern und somit die Zahl von Herzinfarkten, Ischämien und kardiovaskulärbedingten Todesfällen zu senken. Deshalb wurde in den Richtlinien des ACC (American College of Cardiology) und der AHA (American Heart Association) die perioperative Betablockergabe bei bestimmten kardiovaskulären Risikopatienten bzw. bei Hochrisikooperationen empfohlen. In der POISE-Studie mit

> 8.000 Patienten zeigte sich jedoch, dass diese günstigen Wirkungen auf die Myokarddurchblutung mit einer erhöhten Rate von Schlaganfällen mit bleibenden Behinderungen und einer Erhöhung der Gesamttodesfälle bezahlt werden muss.

Daher ist von einer allgemeinen perioperativen Betablockergabe abzuraten. Lediglich Patienten, die ohnehin einen Betablocker benötigen, z. B. mit Tachykardien, Hypertonus, koronarer Herzkrankheit bzw. Patienten die bereits einen Betablocker erhalten haben, sollten diese auch perioperativ weiter einnehmen.

## Eine „Polypill“?

### 1. Die Idee

Mitte des Jahres 2003 überraschten Wald und Law (1) die Welt mit ihrer Idee der Polypill, einer Art moderner Panazee. Nach ihrer Vorstellung sollte die Pille ein Statin (Atorvastatin 10 mg oder Simvastatin 40 mg), drei Antihypertensiva (z. B. ein Thiazid, einen Beta-Blocker

und einen ACE-Hemmer, jeweils in halber Standarddosis), Folsäure (0,8 mg) und Acetylsalicylsäure, ASS (75 mg) enthalten. Sie versprachen den erstaunten Lesern eine 88 %ige Reduktion ischämischer Herzkrankheiten und eine 80 %ige Reduktion von Schlaganfällen. Ihrer Marketing-Strategie zufolge sollte jeder

Patient mit einer kardiovaskulären Erkrankung (Sekundärprävention) und jeder Mensch ab 55 Jahre (Primärprävention) diese „Polypill“ täglich schlucken.

Es muss vielleicht nicht besonders betont werden, dass es sich bei den Zahlen



von 88 % und 80 % natürlich um relative Risikoreduktionen (RRR) handelt, die ohne die Angabe von zusätzlichen Absolutzahlen wertlos sind.

## 2. Die Realität – TIPS, eine Phase II-Studie

Im Frühjahr 2009 wurde TIPS (The Indian Polycap Study) publiziert (2), in der dieses Konzept empirisch getestet wurde. Dabei handelt es sich um eine doppel-blinde, aktiv-kontrollierte, randomisierte Studie der klinischen Phase II. Die Studie war mit einer 12-wöchigen Therapie- und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungszeit nur relativ kurz angelegt, deshalb konnten auch nur Surrogatparameter (Blutdruck, Lipidprofil, Herzfrequenz und die 11-Dehydrothromboxan B2-Ausscheidung im Urin) gemessen werden. Klinisch relevante Endpunkte waren nicht vorgesehen und innerhalb von 12-Wochen auch nicht zu erwarten. Die Sicherheit der Behandlung wurde anhand der Häufigkeit der wirkstoffbedingten Studienabbrüche bewertet.

Die Studie wurde an 50 Zentren in Indien durchgeführt. Es wurden 2.053 Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen 45 und 80 Jahren ( $54 \pm 8$  Jahre, 44 % Frauen, 34 % Diabetes) mit den mittleren Ausgangswerten BMI  $26,3 \text{ kg/m}^2$ , RR  $134,4/85,0 \text{ mm Hg}$ , Herzfrequenz  $80 \text{ Schläge/min}$ , LDL-C  $3,0 \text{ mmol/l}$ , Apo-B  $0,9 \text{ mmol/l}$  auf neun

(!) Studienarme randomisiert: 1. ASS (100 mg/Tag) versus 2. Hydrochlorothiazid, HCT (12,5 mg/Tag) versus 3. HCT + Ramipril (5 mg/Tag) versus 4. HCT + Atenolol (50 mg/Tag) versus 5. Ramipril + Atenolol versus 6. HCT + Ramipril + Atenolol versus 7. HCT + Ramipril + Atenolol + ASS versus 8. Simvastatin (20 mg/Tag) versus Polycap (ASS + HCT + Ramipril + Atenolol + Simvastatin).

Polycap in TIPS unterscheidet sich also etwas von der von Wald und Law vorgeschlagenen „Polypill“. Polycap enthält keine Folsäure, deren Nutzlosigkeit seit langem bekannt ist (3), ASS wurde etwas höher dosiert – 100 mg statt 75 mg, Simvastatin wurde niedriger dosiert – 20 mg statt 40 mg.

Die Ergebnisse von TIPS werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Erwartungsgemäß wurde der Blutdruck umso stärker gesenkt, je mehr Antihypertensiva eingesetzt wurden. Durch Simvastatin wurde das Lipidprofil leicht verbessert. Durch den Beta-Blocker wurde die Herzfrequenz um 7 Schläge/min reduziert (mittlerer Ausgangswert  $80 \text{ Schläge/min}$ ). Bei den ASS-haltigen Formulierungen wurde die 11-Dehydrothromboxan B2-Ausscheidung deutlich verringert. Durch Polycap wurden – nicht besonders überraschend – alle Surrogatparameter in gleicher Weise verändert. Auch die Verträglichkeit von Polycap entspricht der der Einzelkomponenten und ihren Kombinationen.

## 3. Die Euphorie der Autoren kann man nicht teilen

Während Wald und Law aus der Literatur für ihre Polypill noch relative Risikoreduktionen für ischämischen Herzinfarkt und Schlaganfall von 88 % bzw. 80 % errechneten, geben die TIPS-Autoren im Rahmen ihrer Primärpräventionsstudie für Polycap Werte von 62 % bzw. 48 % an. Auch das sind RRR-Werte! (RRR= relative Risiko-Reduktion).

Wenn man die von beiden Autorengruppen verwendete Literatur durchsieht, dann resultieren im Rahmen der Primärprävention absolute Risikoreduktionen (ARR) für koronare Herzkrankheit von 3 – 4 % und für Schlaganfall von 1 – 2 %. Das entspricht NNT (number needed to treat)-Werten von 33 – 25 bzw. 100 – 50! In Parenthese: ASS ist im Rahmen einer Primärprävention völlig sinnlos (4).

## 4. Was wäre für die Zukunft wünschenswert?

Niemand bezweifelt, dass in bestimmten Situationen eine „Polypill“ vielleicht manchmal nützlich sein könnte, z. B. in Regionen mit geringer Arztdichte (dies betrifft nicht nur Länder der dritten Welt!), wo „local healer“ oder Krankenschwestern die Betreuung der Patienten übernehmen müssen, oder für bestimmte Patienten mit schlechter Compliance (z. B. Pflegefälle).

Tabelle 1: Ergebnisse von TIPS – Surrogatendpunkte nach 12 Wochen Polycap, verschiedenen Einzelstoffen und Kombinationen

Arzneistoffe	Pat. n	Abbruch %	RR↓* mm Hg	LDL-C↓ mmol/l	Apo-B↓ mmol/l	HF↓ S/min	11-DHT B2↓ ng/mmol Kreatinin
ASS	205	3,9	–	–	–	0	349
HCT	205	4,4	2,2 / 1,3	–	–	0	40 (↑)
HCT + Ram	209	2,9	4,7 / 3,6	–	–	0	34
HCT + Aten	207	1,9	4,7 / 3,6	–	–	7	33
Ram + Aten	205	5,4	4,7 / 3,6	–	–	7	123
HCT + Ram + Aten	204	3,9	6,6 / 4,8	–	–	7	0
HCT + Ram + Aten + ASS	204	5,9	6,1 / 4,2	–	–	7	350
Sim	202	2,5	–	0,83	0,21	0	85
Polycap	412	3,4	7,4 / 5,6	0,70	0,18	7	283

↓ Senkung; \* im Vergleich zu ASS und Sim; **Abbruch** = Wirkstoff-spezifischer Studienabbruch (z. B. Husten, Dyspepsie, Gastritis, Hyperkaliämie, Bradykardie); **ASS** = Aspirin, Acesal; **HCT** = Hydrochlorothiazid; **Ram** = Ramipril; **Aten** = Atenolol; **Sim** = Simvastatin. **LDL-C** = LDL-Cholesterol; **Apo B** = Apolipoprotein B; **HF** = Herzfrequenz; **S** = Schläge; **11-DHT B2** = 11-Dehydrothromboxan B2.

Das würde aber voraussetzen, dass in Zukunft eine Phase III-Studie initiiert wird. Sie müsste mit demselben Randomisierungsaufwand über fünf Jahre laufen, damit klinisch relevante Endpunkte (Morbidität, Mortalität) erfasst werden können. Im Rahmen der Primärprävention wäre eine zusätzliche Placebogruppe unbedingt erforderlich und ethisch akzeptabel. Im Rahmen der Sekundärprävention könnte eine zusätzliche Gruppe „regional übliche Therapie“ gebildet werden. Darüber hinaus müssen natürlich auch Patienten aus Europa oder Nordamerika involviert werden, da hier die kardialen Probleme dominieren. Von einer individualisierten Therapie kann dann aber keine Rede mehr sein.

## Literatur

1. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.

2. Yusuf S, Pais P, Afzal R et al.: Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–1351.

3. Meyer FP: Kann Folsäure Schlaganfälle verhindern? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 29–31.

4. Meyer FP: Zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit Acetylsalicylsäure bei Frauen und Männern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 61–62.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## FAZIT

In einer Phase II-Studie aus Indien wird die „Polypill“ Polycap (ASS, Hydrochlorothiazid, Ramipril, Atenolol plus Simvastatin) im Vergleich zu den Einzelkomponenten und einigen Kombinationen im Rahmen der Primärprävention geprüft. Nach einem für eine solche Fragestellung sehr kurzen Zeitraum von 12 Wochen addierten sich in Polycap die Wirkungen der Surrogatparameter (Blutdruck, Lipidprofil, Herzfrequenz usw.).

Eine solche „Polypill“ wäre möglicherweise angezeigt in Regionen mit unzureichender ärztlicher Präsenz und bei Patienten mit schlechter Compliance. Zunächst müssten jedoch in einer längerfristigen Phase III-Studie, in die vor allem Patienten aus Europa und Nordamerika einbezogen werden sollten, im Rahmen der Sekundärprävention klinisch relevante Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität) evaluiert werden.

# Chancen und Risiken einer dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS)?

Die Diagnose „chronische Niereninsuffizienz“ muss in den Industrieländern immer häufiger gestellt werden. Dem RAS wird eine Schlüsselrolle bei der Verschlechterung der Nierenfunktion zugeschrieben. Eine weitgehende Blockade wird daher angestrebt. Es liegt daher nahe, sich über den Nutzen einer dualen Blockade des RAS Gedanken zu machen (1). Zum Nutzen der Blockade des RAS mit einer Monotherapie hatten wir auch in *AVP* 2009; 36; Ausgabe 1; Seite 6–7 Stellung genommen.

## Chancen

In der COOPERATE-Studie (2) wurde die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem AT<sub>1</sub>-Blocker als deutlich günstiger als eine der Einzelkomponenten beurteilt: Den primären Endpunkt, nämlich die Verdoppelung des Serumkreatinins oder eine terminale Niereninsuffizienz erreichten von 263 randomisierten

Patienten 23 % der mit einem ACE-Hemmer (n = 20) oder AT<sub>1</sub>-Blocker (n = 20) Behandelten und nur 11 % (n = 10) der Patienten in der Kombinationsgruppe. Die Blutdruckhöhe war in allen drei Gruppen nicht wesentlich unterschiedlich. Allerdings werden die Ergebnisse dieser Studie immer mehr in Zweifel gezogen (3). Außerdem dachten Ku et al (1) darüber nach, ob nicht die zusätzliche Gabe eines Diuretikums viel wichtiger sei: Die Blockade des RAS kann durch eine Natriumüberladung vermindert werden. Aber gerade dieser Salzbelastung können Diuretika entgegenwirken.

In einer Metaanalyse (4) ohne Berücksichtigung der COOPERATE-Studie wurde dennoch ein positiver Effekt der dualen Blockade gefunden. Dieses Ergebnis wird allerdings wesentlich durch zwei Studien beeinflusst, die Blutdruckunterschiede in den Behandlungs-armen zeig-

ten. Außerdem ist immer noch nicht klar, ob deutlich höhere Dosen der Einzelsubstanzen zu einem besseren Schutz der Niere führen können.

Über den Sinn einer Tripel-Blockade des RAS mit einem Renininhibitor wird auch schon nachgedacht (5).

## Risiken

Die meisten Studien zeigten keine erhöhten Risiken einer dualen RAS-Blockade. Allerdings betrachtete man hier engmaschig überwachte kleinere Patientenkollektive ohne wesentliche Neben Erkrankungen. Eine Studie (ONTARGET), in der Hochrisikopatienten untersucht wurden (6), kam allerdings zu einem wesentlich anderen Ergebnis: Verdopplung des Serumkreatinins, Hämodialyse oder Tod wurde durch die Kombination signifikant häufiger als bei Monotherapie gefunden. 1.233 Pati-

enten mit der Kombination erreichten diesen Endpunkt [14,5 %]; Hazard ratio [HR] 1,09, 1,01 – 1,18,  $p = 0,037$ ) gegenüber 1.147 Patienten [13,4 %] für Telmisartan und 1.150 [13,5 %] für Ramipril; HR 1,00, 95 % CI 0,92 – 1,09). Zu diesem Ergebnis kann sicher die große Anzahl der Untersuchten beigetragen haben ( $n = 25.000$ ), d. h. der Unterschied zwischen beiden Gruppen fällt doch recht geringfügig aus. Viele Patienten waren zu Beginn der Studie normotensiv, und es kam relativ häufig zu Hypotonien. In der Kombinationsgruppe bei 406 (4,8 %) gegenüber 149 (1,7 %) in der Ramipril- und 229 (2,7 %) in der Telmisartangruppe. Es ist anzunehmen, dass diese ONTARGET-Studie viel eher die Behandlungsrealität abbildet. Die Inzidenz chronischer Dialysen war in den Behandlungsgruppen gleich ( $n = 33$  für Ramipril,  $n = 31$  für Telmisartan und  $n = 34$  für die Kombination). Der Unterschied in den Dialysen wurde durch die Anzahl der Akutdialysen bedingt ( $n = 13$  für Ramipril,  $n = 20$  für Telmisartan und  $n = 28$  für die Kombination). Die Ursache hierfür wird nicht diskutiert. Nach dem klinischen Eindruck treten unter dualer Blockade des RAS vermehrt Probleme

mit Hyperkaliämien auf. Dies könnte der Grund dafür sein.

### Literatur

1. Ku E, Park J, Vidhun J, Campese V: The hazards of dual renin-angiotensin blockade in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1015–1018.
2. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
3. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF: The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575–1576.
4. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF: Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
5. Freiberger V, Amann K, Heemann U, Frank H: Effect of a triple blockade of the renin-angiotensin-system in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney trans-plantation. *Transpl Int* 2009; Epub ahead of print.

6. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al.: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.

### Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare der Firmen Boehringer Ingelheim und Novartis.

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

### FAZIT

Der Sinn einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit einem ACE-Hemmer oder, wenn dieser nicht vertragen wird, mit einem AT<sub>1</sub>-Blocker wird nicht infrage gestellt. Allerdings gibt es keinen Grund, generell eine Kombinationstherapie zu empfehlen, bevor nicht die Vorteile klar belegt und gegen die möglichen Risiken Hyperkaliämie und Verschlechterung der Nierenfunktion abgewogen werden können.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Doripenem

Mit Doripenem (Doribax®, Janssen-Cilag) ist neben Imipenem (in Zienam®), Meropenem (Meronem®) und Ertapenem (Invanz®) ein viertes Carbapenem aus der Gruppe der Betalactam-Antibiotika in Deutschland auf den Markt gekommen. Alle diese Carbapeneme zeichnen sich durch eine relativ hohe  $\beta$ -Laktamase-Stabilität aus (1). Doripenem ist zugelassen für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen: Nosokomiale Pneumonie, (einschließlich Beatmungspneumonie (ventilator-assoziierte Pneumonie, VAP)), komplizierte intra-abdominelle Infektionen sowie komplizierte Harnwegsinfektionen.

In seiner chemischen Struktur ähnelt Doripenem dem Meropenem.

### Antimikrobielles Wirkungsspektrum

Doripenem wirkt bakterizid durch Hemmung der bakteriellen Zellwand-Synthese. Das antimikrobielle Wirkungsspektrum umfasst grampositive Aerobier, wie z. B. *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (nur Methicillin-sensible Stämme), *Streptococcus pneumoniae* und andere *Streptococcus*-Arten, gramnegative Aerobier, wie z. B. *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*-Spezies, *Serratia marcescens*, *Shigella*-Spezies, Anaerobier, wie z. B. *Bacteroides*, *Bilophila*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Sutterella*.

In vitro Aktivität liegt weiterhin vor gegen Erreger, die eine erworbene Resistenz aufweisen, wie z. B. *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* und *Pseudomonas aeruginosa*. Grundsätzlich resistente Erreger sind grampositive Aerobier, wie *Enterococcus faecium*, gramnegative Aerobier, wie *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella* spp., alle Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA).

Insgesamt unterscheidet sich Doripenem praktisch nur unwesentlich von Meropenem und ähnelt auch im Wirkungsspektrum dem Imipenem weitgehend, wobei Doripenem eine etwas potentere in-vitro-Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* aufweist (2;3).

Bei Keimen, die resistent sind gegen andere Carbapeneme, besteht im Allgemeinen eine Kreuzresistenz zu Doripenem.

## Pharmakokinetik

Die Ausscheidung von Doripenem erfolgt zu 85 % mit dem Urin, davon 70 % in unveränderter Form. Es unterliegt aktiver tubulärer Sekretion. Die Ausscheidung mit dem Stuhl liegt <1 %. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 Std. (3). Somit unterscheidet sich Doripenem pharmakokinetisch nicht nennenswert von den bisher verfügbaren Carbapenemen Imipenem und Meropenem, während Ertapenem eine längere HWZ von ca. 2,5 Std. hat.

## Dosierung

Die Standarddosis beträgt 500 mg alle acht Stunden und wird meist in einer einstündigen Infusion verabreicht. Die Stabilität des Moleküls erlaubt die Verlängerung der Infusionsdauer auf vier Stunden.

Da Doripenem wie erwähnt, primär unverändert renal eliminiert wird, muss die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion halbiert und bei schwerer Niereninsuffizienz das Dosierungsintervall zusätzlich auf zwölf Stunden verlängert werden.

## Klinische Wirksamkeit

Doripenem wurde in mehreren Studien mit anderen Antibiotika verglichen (1;4). In zwei Studien wurde es mit Piperacillin/Tazobactam oder mit Imipenem bei rund 980 Patienten mit nosokomialer Pneumonie verglichen. Weitere zwei Studien untersuchten Doripenem versus Meropenem bei 962 Patienten mit komplizierten abdominalen Infektionen (5), sowie mit Levofloxacin bei etwa 750 Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen. In allen Studien war Doripenem der Vergleichsmedikation nicht unterlegen. Bei nosokomialer Pneumonie lagen die klinischen Heilungsraten bei etwa 80 Prozent, bei Beatmungs-assoziiertes Pneumonie bei 64 bis 68 Prozent. Es wurden 82 bis 85 Prozent der Patienten mit Infektionen im

Bauchraum oder im Harntrakt klinisch geheilt. Bei Ventilator-assoziiertes Pneumonie (VAP) war Doripenem nicht schlechter als Imipenem (4). In einer anderen Studie war die Beatmungszeit von VAP-Patienten mit Doripenem-Behandlung kürzer im Vergleich zur Imipenem-Gabe, jedoch nicht die Liegezeit (6). Bei etwa einem Drittel wurden Nebenwirkungen und zwar am häufigsten Kopfschmerzen, Diarrhö und Übelkeit nachgewiesen (3).

## Interaktionen

Da Doripenem nicht oder nur gering über das Cytochrom-P450-Enzymsystem verstoffwechselt wird, bestehen kaum Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen. Carbapeneme können die Serumspiegel von Valproinsäure senken, daher müssen die Spiegel des Antiepileptikums überwacht werden. Probenecid konkurriert mit Doripenem um die renale tubuläre Sekretion, wodurch dessen renale Clearance sinkt und die Plasmakonzentration steigt.

## Kosten

Die Tagestherapiekosten sind vergleichbar mit denjenigen der bisherigen Standardtherapie Meropenem (ca. 80 Euro) und Imipenem (70 Euro). Sie liegen geringfügig höher zwischen 80 und 90 Euro. Doripenem ist in Apotheken derzeit nicht erhältlich. Es wird vom Hersteller direkt an Krankenhäuser geliefert. Daher könnte der Preis durchaus flexibel sein.

## Literatur

1. Lister PD: Carbapenems in the USA: focus on doripenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 793–809.
2. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al.: Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67: 1027–1052.
3. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Doribax® 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2008.
4. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al.: Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1089–1096.
5. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O et al.: Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008; 30: 868–883.
6. Merchant S, Gast C, Nathwani D et al.: Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther* 2008; 30: 717–733.

## Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint

*Prof. Dr. Dr. med. Dieter Adam,  
München*

*Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de*

## FAZIT

Bei Doripenem handelt es sich um das bekannte Prinzip der Carbapenem-Antibiotika aus der Gruppe der Betalaktame. Es ist in seiner antibakteriellen und klinischen Wirksamkeit praktisch identisch mit bereits zwei seit vielen Jahren auf dem Markt befindlichen anderen Carbapenemen, nämlich dem Imipenem (in Zienam®), Ertapenem (Invanz®) und dem Meropenem (Meronem®). Es könnte als neue Substanz noch nicht bekannte Risiken beinhalten.

Bei Doripenem handelt es sich nicht um eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten im Vergleich zu den bereits seit Jahren verfügbaren Carbapenem-Antibiotika. Es stellt gegenüber diesen weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung dar, es sei denn, es gelingt dem Krankenhausapotheker, durch Verhandlungen einen günstigeren Preis zu erzielen.



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

### Aclasta® (Zoledronsäure) – neu zugelassene Indikation –

#### Indikation

Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko.

#### Bewertung

Zoledronsäure gehört zur Klasse der Bisphosphonate und wirkt über eine Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption über eine Interaktion mit dem Enzym Farnesylpyrophosphat-Synthase. Die Substanz ist für eine Reihe von Indikationen zugelassen. Für die neu zugelassene Indikation ergab sich kein Vorteil gegenüber der Vergleichssubstanz Risedronat für den harten sekundären Endpunkt „Anzahl der Frakturen“.

#### Klinische Studien

Die Zulassung ist begründet mit einer randomisierten doppelblinden Vergleichsstudie bei Patienten (Alter 18 bis 85 Jahre) mit einer Vormedikation von oralem Prednison (> 7,5 mg täglich) (oder einem Äquivalent), aufgeteilt in eine Behandlungsgruppe (länger als 3 Monate Prednisonbehandlung, n = 545) und Präventionsgruppe (weniger als 3 Monate Prednisonbehandlung, n = 288), die mit Zoledronsäure i.v. (1 x 5 mg) oder Risedronat (5 mg tgl.) über 1 Jahr zusätzlich zu täglich 1.000 mg elementarem Kalzium sowie 400 bis 1.000 I.E. Vitamin D behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Die Mehrzahl der Patienten erhielt weiterhin Glukokortikoide für die einjährige Dauer der Studie. Bei der Behandlungsgruppe (Glukokortikoid > 3

Monate vor Beginn) stieg der BMD der Lendenwirbelsäule um 4,06 % (Zoledronsäure) gegenüber 2,71 % (Risedronat) an (mittlere Differenz: 1,36 %; p < 0,001). Bei der Behandlungsgruppe (Glukokortikoid < 3 Monate vor Beginn) stieg der BMD der Lendenwirbelsäule um 2,6 % (Zoledronsäure) gegenüber 0,64 % (Risedronat) an (mittlere Differenz: 1,96 %; p < 0,001). Bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten traten 8 Frakturen im Vergleich zu 7 Frakturen

bei mit Risedronat behandelten Patienten auf.

#### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig: Fieber; häufig: Vorhofflimmern, grippeähnliche Symptome, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, Unwohlsein, Reaktion an der Infusionsstelle, Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz,

#### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Aclasta® (Zoledronsäure)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahre: Keine Dosisanpassung notwendig, da die Bioverfügbarkeit, Distribution und Elimination wie bei jüngeren Patienten ist.
Kinder und Jugendliche	Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Aclasta® bei Patienten unter 18 Jahren fehlen. Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance < 35 ml/min: Anwendung wird nicht empfohlen, da begrenzte klinische Daten vorliegen. Kreatinin-Clearance ≥ 35 ml/min: Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Kontraindiziert. Wird nicht empfohlen bei Frauen im gebärfähigen Alter.

#### Dosierung und Kosten

Aclasta® (Zoledronsäure)		
Darreichungsform	Dosis pro Jahr <sup>1</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>2</sup>
Infusionslösung	1 x 5 mg + Ca <sup>2+</sup> , Vit. D	519,39 + Ca <sup>2+</sup> , Vit. D

Stand Lauertaxe: 01.09.2009

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation.

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Schmerz in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerz, Schwindel, Hypokalziämie, erhöhtes C-reaktives Protein.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; er-

stellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Aclasta® vom 08.07.2009. Stand: 10.09.2009

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

### Instanyl® Nasenspray (Fentanyl)

#### Indikation

Instanyl® Nasenspray ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten, zugelassen. Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Exazerbation von Schmerzen, die vor dem Hintergrund anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

#### Bewertung

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum mit fast ausschließlicher Wirkung am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor. Fentanyl ist bereits in verschiedenen Darreichungsformen als Analgetikum zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen zugelassen. Vor Beginn der Behandlung mit Fentanyl Nasenspray sollten die Dauerschmerzen des Patienten mit Opioiden stabil unter Kontrolle sein und nicht mehr als vier Episoden von Durchbruchschmerzen am Tag auftreten. Die nasale Gabe von Fentanyl kann bei Tumorpatienten mit Durchbruchschmerzen bei Schluckstörungen, Tumoren im Oropharynx oder gastrointestinalen Störungen indiziert sein. Bisher bestehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von Durchbruchschmerz (u. a. orale Morphin- und Hydromorphonlösungen, transbuccales oder sublinguales Fentanyl). Fentanyl Nasenspray könnte wegen der schnellen Anschlagszeit von 10 Minuten vorteilhaft sein. Es besteht keine Zulassung für andere Formen akuter oder chronischer Schmerzen.

#### Klinische Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fentanyl Nasenspray (50, 100 und 200 Mikrogramm) wurde in zwei randomi-

sierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 152 bzw. 111 Opioidtoleranten erwachsenen Tumorpatienten (Alter 32 bis 86 Jahre) mit Durchbruchschmerzen untersucht. Die Patienten hatten unter ihrer Opioid-Basistherapie im Durchschnitt 1–4 Durchbruchschmerz-Episoden täglich. Alle drei Wirkstärken von Fentanyl Nasenspray zeigten nach 10 Minuten eine sta-

tistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Differenz in der Schmerzintensität (PID<sub>10</sub>) im Vergleich zu Placebo. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung war nicht nachweisbar. Fentanyl Nasenspray war 10–60 Minuten nach Applikation hinsichtlich der Linderung von Durchbruchschmerzen Placebo signifikant überlegen. Eine klinisch relevante Schmerzlinderung (PID  $\geq 2$ ) trat bei

#### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Instanyl® Nasenspray (Fentanyl)	
Ältere Patienten	Die Behandlung von älteren, kachektischen oder geschwächten Patienten ist mit erhöhter Vorsicht vorzunehmen.
Kinder und Jugendliche	Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.  Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen.  Es wird empfohlen, Fentanyl nicht während der Wehen und Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) anzuwenden, da eine Atemdepression beim Fetus hervorgerufen werden kann.
Anwendung bei Stillenden	Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen.  Darf von stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn die zu erwartenden Vorteile die potenziellen Risiken für Mutter und Kind überwiegen.

## Dosierung und Kosten

Instanyl® Nasenspray (Fentanyl)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>3</sup>
Nasenspray	max. 4 x 2 Dosen à 50/100/200 µg	83,77

Stand Lauertaxe: 01.09.2009

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation;

<sup>2</sup> maximale Tagesdosis: Behandlung von bis zu vier Durchbruchschmerz-Episoden, jeweils mit nicht mehr als 2 Dosen in einem Abstand von mindestens 10 Minuten; die individuelle Dosis der Erhaltungstherapie muss in Titrationsschritten ermittelt werden;

<sup>3</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (hier nur ein Präparat) einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

20–22 % in der Placebogruppe und bei 30–60 % in den Fentanylgruppen auf.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Flush, Hitzevallungen, Rachenreizung, Übelkeit, Erbrechen, Hyperhidrose; gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Abhängigkeit, Schlaflosigkeit, Sedierung, Myoklonien,

Parästhesien, Dysästhesie, Geschmackstörung, Reisekrankheit, Hypotonie, Atemdepression, Epistaxis, nasaler Ulcus, Rhinorrhoe, Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit, Hautschmerzen, Pruritus, Pyrexie. Wesentliche Gegenanzeigen sind die schwere Ateminsuffizienz/COPD, eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich, eine rezidivierende Epistaxis sowie ein erhöhter intrakranieller Druck. Die Anwendung von Instanyl® Nasenspray wird bei Patienten,

die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, nicht empfohlen, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde. Das Missbrauchspotenzial von Instanyl® Nasenspray ist zu beachten.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Instanyl® vom 31.07.2009.

Stand: 10.09.2009

**Übersicht der Arzneimittel im Zeitraum 02/2009 – 08/2009, zu denen keine Information für „Neue Arzneimittel“ von der AkdÄ erstellt wurde:**  
<http://www.akdae.de/42/55/20091002.pdf>.

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

### Influenza A/H1N1 – Celvapan®, Focetria®, Pandemrix®

Diese aktuelle Information der AkdÄ konnte nicht mehr in dieses Heft aufgenommen werden. Lesen können Sie diese Information unter <http://www.akdae.de/42/50/200900S-CelvapanFocetriaPandemrix.pdf>.

### Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über in Deutschland neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen.

Ziel ist es, eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln den Vertragsärzten vor Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/42/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden sollen in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und anschließend von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. neu zugelassene Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels sind der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA sowie zum Zeitpunkt der Informationserstellung vorhandene klinische Studien. Im EPAR wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Studien beurteilt und welche Empfehlungen er zur Anwendung des Arzneimittels gibt.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt wurde: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/epar/eparintro.htm>.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Zusatzstoffe (Additiva)

Werden Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), insbesondere akute allergische Reaktionen, im Zusammenhang mit der Einnahme eines Medikamentes beobachtet, dann richtet sich der Verdacht fast ausschließlich auf die pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe als Verursacher der Reaktion. Ein Fall, der der AkdÄ kürzlich berichtet wurde, ist Anlass an die Möglichkeit zu erinnern, dass UAW auch durch Hilfsstoffe hervorgerufen werden können.

### Fallbericht

Eine 17-jährige Patientin hat wegen Koliken bei einer Gastroenteritis Lefax® Kautabletten eingenommen. Sie berichtet, dass etwa 5 Minuten nach der Einnahme die Kopfhaut zu jucken begann. Es seien Quaddeln am ganzen Körper und ein Kribbeln im Mund aufgetreten, die Zunge sei pelzig geworden. Atemnot habe nicht bestanden. Nach Gabe einer Ampulle Urbason® und einer Ampulle Tavogil® habe sich die Symptomatik deutlich gebessert.

Diese Symptomatik spricht für eine anaphylaktische Reaktion Grad I. Als sehr wahrscheinliche Ursache kommen die Lefax® Kautabletten in Frage. Die nur kurze Zeit bis zum Auftreten der Symptome könnte mit einer systemischen Aufnahme des Medikamentes (oder einzelner Bestandteile) über die Mundschleimhaut erklärt werden (Kautabletten!). Welche Inhaltsstoffe des Medikamentes kommen nun ursächlich in Frage? Der Wirkstoff Simeticon, ein Silicon (Poly(organo)siloxane), wird nach oraler Gabe nicht resorbiert und nach Passage des Magen-Darm-Traktes unverändert wieder ausgeschieden. Laut Fachinformation enthält Lefax® als weitere Bestandteile D-Glucose, Sucrose, Glycerolmonostearat, Fenchelöl, Pfefferminzöl und Kümmelöl.

Angesichts des inerten Charakters des Wirkstoffes Simeticon kommt dieser als

Ursache einer anaphylaktischen Reaktion kaum in Betracht (1, 2), wohl aber die weiteren Bestandteile, bei denen es sich um Nahrungsmittel-Derivate handelt (Fenchelöl, Pfefferminzöl und Kümmelöl). Der Zusammenhang ist sehr wahrscheinlich, da bei der Patientin eine Reihe von pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien bestehen: Im Prick-Test waren starke Reaktionen auf Birke, Erle, Haselnuss, Beifuß, Wegerich (daneben auch auf Tierepithelien und Hausstaubmilbe) beobachtet worden. Allergische Reaktionen seien nach dem Genuß von rohen Äpfeln, Bohnen, Nüssen, und rohen Karotten aufgetreten. Birken-, Erlen-, und Haselpollen weisen Kreuzallergien u. a. zu Apfel, Haselnuss, und Karotte auf und die Beifußpollen zu Sellerie (3). Gleichzeitig bestehen Kreuzallergien zu anderen Gemüsen und Gewürzen, u. a. Karotte, Fenchel, Kümmel, Pfefferminz. Nach diesem Muster wurde das „Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom“ benannt.

### Schlußfolgerung

Es handelt sich also um eine anaphylaktische Reaktion auf Lefax bei einer Patientin mit bekannten Nahrungsmittelallergien, hervorgerufen durch relevante Nahrungsmittel-Derivate, die als Hilfsstoffe eingesetzt wurden.

### Konsequenz:

Als „Gegenanzeige“ (Paragraph 4.3 der Fachinformationen) wird genannt: „Überempfindlichkeit gegenüber Simeticon oder einem der sonstigen Bestandteile von Lefax“. Angesichts der anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel, die durchaus einen schweren Verlauf nehmen können, ist ein derartiger Hinweis unzureichend. Wegen der Nahrungsmittelbestandteile, die als Allergene bekannt sind, ist ein besonderer Warnhinweis für Nahrungsmittelallergiker angebracht. Und im Paragraphen 4.8 heißt es: „Nebenwirkungen im Zusam-

menhang mit der Anwendung von Lefax wurden bisher nicht beobachtet.“ Hier muss nun eingefügt werden: Allergische (anaphylaktische) Reaktionen auf die weiteren Bestandteile von Lefax wurden bei Nahrungsmittelallergikern beobachtet.

Berichte über UAW, die durch Additiva hervorgerufen wurden, sind eher selten. Von den Additiva, die aus z. B. galenischen Gründen (Konservierungsmittel, Antioxidantien, Stabilisatoren, Füllstoffe) oder als Geschmackskorrigens dem Arzneimittel hinzugefügt werden, sollten unerwünschte Zusatzstoffe (z. B. Pyrogene, bakterielle Verunreinigungen, Residualverunreinigungen aus dem Herstellungsprozess) abgetrennt werden. Letztere sind keine „Additiva“ im eigentlichen Sinn, und bleiben im gegebenen Zusammenhang unberücksichtigt. Tab. 1 führt einige Additiva auf, die als Auslöser anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen in Frage kommen [4, 5].

In Ergänzung zu den Additiva, die (generalisierte) pseudoallergische/allergische Reaktionen hervorrufen, spielen Additiva in topischen Medikamenten eine große Rolle. Eine Reihe von Duftstoffen und Konservierungsmitteln sind als Verursacher einer allergischen Kontaktdermatitis bekannt (6, 7). Andererseits können Vaginaltherapeutika oder rektal anwendbare Humanarzneimittel Zusätze von Mineralölen oder -fetten enthalten, die die Reißfestigkeit und damit Sicherheit von Kondomen beeinträchtigen können, worauf die AkdÄ im Jahre 1993 hingewiesen hat (DÄbl 1993; 90: B2393) [8]. Aerosole wiederum können Asthmaanfalle und ventriculäre Arrhythmien auslösen [9, 10]. Eine absolute Rarität dürfte die durch den Hilfsstoff Borsäure hervorgerufene Reaktion sein (11).

Die Nahrungsmittel-Allergie/Pseudoallergie ist relativ häufig: 1–3 % der Bevölkerung sind betroffen (12). In den USA geht die Zahl der pro Jahr zu beklagen-



Tabelle 1: Zusatzstoffe in Pharmaka als Auslöser anaphylaktoider Reaktionen [4, 5]

Depotvermittler	(Penizilline, Polyvinylpyrrolidon, Aluminiumhydroxid)
Mizellbildner	(Cremophor EL, Tween/ Polysorbate)
Carboxymethylcellulose	(Stabilisator in Kristallsuspensionen)
Sulfite	(Injektionslösungen, Sprays)
Parabene	(Injektionslösungen, Lokalanästhetika)
Pufferlösungen	(Trometamol)
Eiweiß-Stabilisatoren	(Caprylat in Humanalbumin)
Benzylalkohol	(Injektionslösungen, steriles H <sub>2</sub> O und NaCl)
Phenol, m-Cresol	(in Insulinpräparaten Allergo)
Benzoessäure (Deriv.)	Konservierungsmittel in Lösungen und festen Arzneimitteln
Farbstoffe	(in Dragees und Tabletten; früher: Tartrazin)
Propylenglycol	(Lösemittel in Tabletten und Injektionslösungen)
Antibiotika	(in Impfstoffen)
Naturalatex	(Infusionsbestecke; Infusionsverschluss)
Azetat	(Dialysevorrichtung)

den Todesfälle in die Hunderte [13]. Da ist es bemerkenswert, dass über Reaktionen auf Nahrungsmittel-Derivate in Medikamenten extrem selten berichtet wird (14). In den Übersichten zu Unverträglichkeitsreaktionen auf Additiva fehlen sie durchweg. Eine Übersicht zur biolo-

gischen Aktivität der Hilfsstoffe, ein wenig bedachter Widerspruch in sich selbst, findet sich bei [15].

### Literatur

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

## FAZIT

1. Bei UAW, insbesondere allergischen Reaktionen, sollte grundsätzlich an die kausale Rolle von Hilfsstoffen gedacht werden.
2. Medikamente, die Derivate von Nahrungsmitteln oder Pflanzenextrakten als Hilfsstoffe enthalten (z. B. als Geschmackskorrigentien), sollten einen deutlichen Warnhinweis für Nahrungsmittelallergiker aufweisen.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Prof. Dr. med. Axel Schnuch, Göttingen  
 aschnuch@med.uni-goettingen.de

## Phenprocoumon (Marcumar®) – gefährliche Interaktionen

### Einleitung

Cumarine werden als orale Antikoagulantien zur Vermeidung von venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen seit über vierzig Jahren häufig eingesetzt. Als Vitamin-K-Antagonisten hemmen sie die Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X in der Leber. Das in Deutschland weitaus am häufigsten eingesetzte Cumarin ist Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom® und andere). Warfarin, das in den angloamerikanischen Ländern populär ist, wird hierzulande nur in sehr geringem Umfang verordnet (1). Wichtige Unterschiede bestehen zwischen beiden Präparaten nicht. Phenprocoumon wird nach oraler Gabe gut resorbiert und weist eine hohe Proteinbindung von etwa 99 % auf. Erst nach 2 – 3 Tagen wird die maximale gerin-

nungshemmende Wirkung erreicht. Die Elimination erfolgt mit einer mittleren Halbwertszeit von 6,5 Tagen, überwiegend durch Metabolismus in der Leber (via Isoenzyme CYP450 3A4 und 2C9). Aufgrund seiner pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften (hohe Proteinbindung, Cytochrom P450 abhängiger Metabolismus und enges therapeutisches Fenster) kann es bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln zu schwerwiegenden Wechselwirkungen kommen. Aber auch diätetische Veränderungen können die antikoagulative Wirkung von Phenprocoumon beeinflussen.

### Interaktionen

Grundsätzlich gilt, dass bei jedem Patienten, bei dem zusätzlich zu Phenpro-

coumon eine medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, der Gerinnungsstatus mittels INR-Kontrollen (INR = international normalized ratio, gemeint der Thromboplastinzeit) überwacht werden soll (2). Es kann zur Wirkungsverstärkung mit erhöhter Blutungsgefahr oder zur Wirkungsabschwächung mit erhöhter Thrombose neigung kommen. Hierbei müssen OTC-Präparate (OTC = over the counter = frei verkäufliche Arzneimittel) Berücksichtigung finden, da auch über Wechselwirkungen zwischen Cumarinen und pflanzlichen Arzneimitteln (z. B. Johanniskraut) berichtet wurde (3).

Bei der Verordnung von Phenprocoumon sind zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten, insbesondere mit Pharmaka, die über Cytochrom P450 metaboli-

siert werden. Hierbei kann es zu einer Wirkungsverstärkung durch Enzymhemmung (z. B. Fluconazol oder Cotrimoxazol) oder zur Wirkungsabschwächung durch Enzyminduktion (z. B. Rifampicin oder Johanniskrautpräparate) kommen. Zu einer Wirkungsverstärkung führt auch die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die auf pharmakodynamischer Ebene mit Phenprocoumon interagieren (z. B. Medikamente mit Thrombozytenaggregationshemmung). Die wichtigsten Wechselwirkungen für die ambulante Patientenversorgung sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Hervorzuheben ist, dass eine Komedikation mit anderen Antikoagulantien (außer bei Umstellung) oder Thrombo-

zytenaggregationshemmern (bis auf wenige besonders begründete Indikationen) ausgeschlossen werden muss (2).

In einer kürzlich publizierten niederländischen Studie wurden ca. 76.000 Patienten, die Cumarine einnahmen, hinsichtlich ihrer Begleitmedikation untersucht (4). Es konnte gezeigt werden, dass 64 % aller Patienten mindestens ein Medikament erhielten, das potentiell mit Cumarinen interagiert. Die am häufigsten während einer antikoagulativen Therapie verschriebenen Medikamente mit Interaktionspotential gehörten zur Gruppe der Antibiotika und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Studie zeigt, dass in der täglichen Praxis ein

hoher Prozentsatz an antikoagulierten Patienten den Konsequenzen möglicher Arzneimittelinteraktionen ausgesetzt ist. Ebenso weist die Studie darauf hin, dass in der hausärztlichen Praxis neben den Antibiotika insbesondere die Begleitmedikationen Analgetika und NSAR von Bedeutung sind. Da es bei gleichzeitiger Anwendung von Phenprocoumon und NSAR zu schweren gastrointestinalen Komplikationen kommen kann, soll hier gesondert auf diese Interaktion eingegangen werden.

## Phenprocoumon und NSAR

Alle NSAR (inkl. ASS) können zu Schleimhauerosionen im Gastroin-

Tabelle 1: Auswahl an Medikamenten mit potentiellm Einfluss auf die antikoagulative Wirkung von Phenprocoumon\* (mod. nach 2)

	Verstärkung der Wirkung	Abschwächung der Wirkung
Antibiotika/Antimykotika	Cephalosporine (v. a. bei i. v. Applikation) Cotrimoxazol Imidazol- und Triazololderivate (auch topisch) Makrolide (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin) Tetracycline	Griseofulvin Rifampicin
Antikoagulantien und Mittel mit Hemmwirkung auf die Hämostase	Fibrinolytika Fondaparinux Heparin, unfraktioniertes Heparine, niedermolekulare Plasminogen-Aktivatoren Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin)	Digitalis-Herzglykoside Diuretika
Kardiovaskuläres System	Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon) Dihydroergotoxin Pentoxifyllin	
ZNS	Tramadol Tricycl. Antidepressiva Valproinsäure Fluoxetin	Barbiturate Carbamazepin Haloperidol Johanniskrautextrakt
NSAR**	ASS, Indometacin, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive COX-2-Hemmer	
Sonstige	Allopurinol Anabole Steroide, Sexualhormone Capecitabin Fibrate HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Lactulose Leflunomid Paracetamol (in hohen Dosen) Schilddrüsenhormone Sulfinpyrazon Tamoxifen	Azathioprin Colestyramin Glucocorticoide 6-Mercaptopurin Metformin Thiouracil Vit.-K-haltige Präparate

\* Das Fehlen eines Arzneimittels in dieser Tabelle impliziert nicht zwingend das Fehlen einer Interaktion.

\*\* Alle NSAR können zu Schleimhauerosionen im Gastrointestinaltrakt führen, so dass bei einer Kombination mit Phenprocoumon immer die Gefahr von Blutungen besteht, auch bei einem INR im Zielbereich.

testinaltrakt führen, so dass bei einer Kombination mit Phenprocoumon immer die Gefahr von gastrointestinalen Blutungen besteht. Darüber hinaus hemmen viele NSAR die Thrombozytenaggregation, was zu einer zusätzlichen Blutungsneigung führt. Da diese Art der Interaktion keiner INR-Kontrolle zugänglich ist, sollte eine simultane Anwendung von NSAR und Phenprocoumon vermieden werden. Ist eine gleichzeitige Behandlung unumgänglich, wird die Durchführung einer Ulkusprophylaxe z. B. mit Omeprazol empfohlen. Patienten, die sowohl Phenprocoumon als auch NSAR über einen längeren Zeitraum einnehmen, müssen besonders sorgfältig hinsichtlich möglicher Blutungskomplikationen überwacht werden. Paracetamol gilt bei Phenprocoumon-Patienten als Analgetikum der ersten Wahl. Allerdings sollten nicht mehr als 1.500 mg/Tag eingenommen werden, da bei noch höheren Dosen eine Interaktion mit Phenprocoumon nicht ausgeschlossen werden kann.

### Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln und Alkohol

Vitamin K ist ein Antagonist von Phenprocoumon. Es ist allerdings nicht notwendig, dass Patienten, die Phenprocoumon einnehmen, alle Vitamin K-haltigen Nahrungsmittel meiden. Jedoch ist davon abzuraten, Lebensmittel mit hohem Vitamin K-Gehalt (Tabelle 2) im Übermaß (mehrmals täglich) zu sich zu nehmen bzw. reine Obst- oder Gemüsesafttage einzulegen (2). Entscheidend ist die möglichst gleichbleibende Ernährungsweise des Patienten ohne extreme Bevorzugung oder Ausschaltung bestimmter Gerichte. Bei hohem gewohn-

Tabelle 2: Nahrungsmittel mit hohem Vitamin K-Gehalt (mod. nach 2)

>100 µg Vitamin K/100 g
Blumenkohl
Broccoli
Innereien
Kohl
Rindfleisch (fett)
Sauerkraut
Schweinefleisch
Spargel
Spinat

heitsmäßigem Alkoholkonsum kann die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon herabgesetzt sein, doch ist bei gleichzeitig bestehender Leberinsuffizienz auch eine Verstärkung der antikoagulativen Wirkung möglich.

### Literatur

1. Hein L: Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2008. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008; 379–393.
2. Leitliniengruppe Hessen: Hausärztliche Leitlinie Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten: <http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenantikoagulation>. Version 1.06 vom 26. Januar 2009. Zuletzt geprüft: 01. Juli 2009.
3. Schulman S: Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675–683.
4. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM: Quantity and quality of

## FAZIT

Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom® und andere) ist nach wie vor das in Deutschland am häufigsten eingesetzte orale Antikoagulans. Es stehen ca. 250 Arzneimittel im Verdacht, mit Cumarinen zu interagieren. Daher können nicht alle Medikamente mit möglichen Wechselwirkungen von der Verordnung ausgeschlossen werden. Es gilt daher grundsätzlich, dass bei jedem Patienten, bei dem zusätzlich zu Phenprocoumon eine medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, der Gerinnungsstatus mittels INR-Kontrollen überwacht werden muss. Medikamente, die sich einer INR-Kontrolle entziehen und gleichzeitig das Blutungsrisiko erhöhen (z. B. NSAR), sollten vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, wird eine besonders sorgfältige Patientenüberwachung hinsichtlich möglicher Blutungskomplikationen empfohlen.

potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2007; 29: 671–675.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

*PD Dr. med. Edgar A. Mueller, Dresden und*

*Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch, Dresden  
Edgar.Mueller@tu-dresden.de*

## Anaphylaktische Reaktion auf Oseltamivir (Tamiflu®) als Kreuzreaktion zu einer Nahrungsmittelallergie?

Ein 51-jähriger Mann berichtet über anaphylaktische Reaktionen nach einer Therapie mit Oseltamivir (Tamiflu®) für 5 Tage (1). Sieben Stunden nach der oralen Einnahme seien Angioödem, Kon-

junktivitis, Husten und Atembeschwerden aufgetreten. In der allergologischen Diagnostik (Prick-Test) zeigten sich eine 2+ -Reaktion auf Oseltamivir, sowie auf die ebenfalls getesteten (chinesischen)

Sternanis (*Illicium verum*), Anis (*Pimpinella anisum*), Karotte, Sellerie und Petersilie. Eine mögliche Beziehung zwischen Oseltamivir und dem bestehenden Sellerie-Karotten-Beifuß-Syn-

drom könnte darauf beruhen, dass das Medikament aus Shikimisäure synthetisiert wird, die wiederum aus der Frucht des Sternanis (*I. verum*) extrahiert wird. Die allergieauslösende Struktur (Epitop) ist nicht bekannt, aber es ist denkbar, dass Spuren in dem Medikament verblieben. Kreuzreaktionen zwischen den unterschiedlichen Anispflanzen sind denkbar, und Kreuzreaktionen zwischen Anis und anderen Pflanzen des Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndroms sind bekannt.

Es handelt sich also um eine anaphylaktische Reaktion auf das Grippemittel Tamiflu®, möglicherweise begründet in einer Kreuzreaktion mit Allergenen des vorbestehenden Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndroms.

### Literatur

1. Hirschfeld G, Weber L, Renkl A et al.: Anaphylaxis after Oseltamivir (Tamiflu) therapy in a patient with sensitization to

star anise and celery-carrot-mugwort-spice syndrome. *Allergy* 2008; 63: 243–244.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. med. A. Schnuch, Göttingen  
aschnuch@med.uni-goettingen.de*

## Schwere Atemnot nach Wick VapoRub®

Aus den USA wird folgender Fall (1) berichtet: Ein 18 Monate altes, bisher gesundes Mädchen erkrankte an einer Infektion der oberen Luftwege. Sie bekam Wick Vaporup® direkt unter die Nasenlöcher eingerieben. Nach 30 bis 45 Minuten entwickelte sie eine schwere Atemnot und wurde in eine Notfallambulanz gebracht. Hier fand man das Mädchen nach Luft ringend und mit interkostalen Einziehungen. Die Sauerstoffsättigung betrug 66 %. Unter der Annahme eines Asthmas erhielt das Kind Salbutamol und Prednisolon, jedoch ohne deutlichen Erfolg. Unter Sauerstoffzufuhr kam es zu einem Anstieg der Sauerstoffsättigung auf 93 %. Das Kind konnte am

nächsten Tag entlassen werden. Die Autoren vermuten eine durch Wick VapoRub® hervorgerufene Entzündung und „mukoziliare Dysfunktion“, die durch eine Hypersekretion zu diesem Zustand führte.

In Wick VapoRub® befindet sich eine größere Zahl von Substanzen. In 100 g Salbe befinden sich 2,82 g Menthol, 5,46 g Campher, 1,35 g Eukalyptusöl, 4,71 g Terpentinsöl sowie Muskatöl, Zedernholzöl, Thymol und weißes Vaseline.

Bei dieser Vielzahl der Inhaltsstoffe ist natürlich ein einzelner nicht klar anzuschuldigen.

### Literatur

1. Abanses JC, Arima S, Rubin BK: Vicks VapoRub induces mucin secretion, decreases ciliary beat frequency, and increases tracheal mucus transport in the ferret trachea. *Chest* 2009; 135: 143-148.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Hö*

## Zitate

## Tinzaparin (Innohep®) und Niereninsuffizienz

Die Gabe von niedermolekularen Heparinen (NMH) bei Niereninsuffizienz ist problematisch, da die Halbwertszeit zum Teil erheblich verlängert ist. Die Bestimmung von Anti-Faktor Xa-Spiegeln – drei Stunden nach der Injektion – zur Bestimmung der Wirkung stößt häufig an praktische Grenzen.

Tinzaparin weist gegenüber den anderen NMH nur eine gering verlängerte Halbwertszeit auf. Auf der Homepage der FDA

und in einem „Dear Healthcare Professional letter“ (1) wird über eine Studie mit Tinzaparin bei älteren niereninsuffizienten Patienten berichtet: In dieser Innohep® in Renal Insufficiency Studie (IRIS) wurde bei über 70-jährigen Patienten mit Niereninsuffizienz die Sicherheit des Tinzaparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) bei tiefer Venenthrombose und Lungenembolie untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 70 – 75 Jah-

ren und einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 und mit mehr als 75 Jahren und einer GFR < 60 ml/min.

Diese Studie wurde gestoppt, nachdem 350 Patienten einen 90-Tages-Nachbeobachtungszeitraum abgeschlossen hatten. Es verstarben 23 von 176 (13 %) Patienten der mit Innohep® behandelten und 9 von 174 (5 %) der mit UFH behandelten Patienten. Die Ursache für diesen Unterschied ist bisher nicht klar,



es scheint aber weder eine Unter- noch eine Überdosierung vorgelegen zu haben. Die Daten werden zurzeit noch analysiert.

## Literatur

1. FDA: Innohep (tinzaparin sodium injection): <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlerts->

[forHumanMedicalProducts/ucm090743.htm](http://www.fda.gov/oc/ohrt/forHumanMedicalProducts/ucm090743.htm). MedWatch Safety Alert vom 12. Februar 2008, aktualisiert am 31. Dezember 2008. Zuletzt geprüft: 01. Juli 2009.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

**FAZIT**  
Tinzaparin und andere niedermolekulare Heparine bei Niereninsuffizienz meiden!

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

## Was uns sonst noch auffiel

### Ginkgo biloba zur Prophylaxe der Demenz wirkungslos

Eigentlich haben wir es alle schon gewusst, dass Ginkgo nichts bringt. In den „Therapieempfehlungen zur Demenz“ (1) haben wir (die AkdÄ) geschrieben: „In der jüngst publizierten randomisierten und Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie von van Dongen et. al. zur Behandlung der Demenz und altersbedingter Gedächtnisstörungen mit EGb 761 (ein Ginkgo-Präparat) konnte für keine der untersuchten Wirksamkeitsebenen ein klinisch relevanter Effekt der Medikation gesichert werden.“ Immerhin seien, so fuhren wir fort, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei oraler Gabe von Ginkgo biloba selten. In Anbetracht der antagonistischen Wirkungen von Ginkgoliden auf den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) und der wenn auch sehr seltenen Berichte über Blutungen erscheint jedoch Vorsicht geboten bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese, peptischem Ulkus und plättchenaggregationshemmender und antikoagulatorischer Komedikation. Nun erschien eine große Studie (2), die prospektiv, randomisiert und doppelblind 120 mg Tabletten Ginkgo biloba EGb 761 (Schwabe, Karlsruhe) mit Plazebo verglich. Es erhielten 1.545 Patienten das Verum, 1.524 das Plazebo. Unter Verum entwickelten 277 Patienten eine Demenz, 246 unter Plazebo. Die Demenzrate betrug 3,3/100 Personenjahre bei Verum, 2,9/100 Personenjahre bei Plazebo. Auch bei einer Überprüfung, ob es unter Verum schneller oder langsamer zu einer Progression kam, konnte kein Unterschied gegenüber Plazebo

festgestellt werden. Die Autoren schließen, dass in ihrer Studie Ginkgo biloba mit 120 mg zweimal täglich nicht effektiv war. Ein Editorial hierzu (3) weist noch daraufhin, dass es eine Cochrane-Übersicht zu diesem Thema gibt (4), die die Daten von 4.247 Patienten von insgesamt 35 Studien umfasst und zum Schluss kommt, dass es keine überzeugenden Erkenntnisse dafür gibt, dass Ginkgo biloba einen klinisch signifikanten Nutzen für Menschen mit Demenz oder kognitiven Störungen hat. Das Editorial schließt mit dem Satz: „Kein Anwender dieses Extraktes sollte erwarten, dass er hiervon einen Nutzen hat. Darüber hinaus verbieten die möglichen UAW es, dieses „Medikament“ oder diesen Zusatz zu Nahrungsmitteln (nutraceutical) einfach in der Vorstellung zu geben, es könnte möglicherweise helfen, sei aber harmlos.“ Wenn man das Darmstädter Echo aufschlägt, findet man dort eine Annonce über Tebonin Konzent<sup>®</sup>, 240 mg, 80 Filmtabletten kosten 89,98 Euro. Bekanntlich ist in der Naturwissenschaft der Behauptende beweispflichtig. Wer also ein Medikament verkauft, sollte beweisen können, dass es hilft. Hier wird nun ein Medikament beworben und verkauft, von dem mehrfach und kompetent nachgewiesen wurde, dass es nicht hilft. Wir halten dies für bedenklich.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur

Therapie der Demenz. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2004; 31.

2. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al.: Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 2253–2262. Erratum in: JAMA 2008; 300: 2730.

3. Schneider LS: Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease. JAMA 2008; 300: 2306–2308.

4. Birks J, Grimley EJ: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; Issue 1: CD003120.

*Hö*

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

**FAZIT**  
Zu den bereits reichlich vorliegenden Arbeiten, die die Unwirksamkeit von Ginkgo biloba Zubereitungen zeigen, wurde eine neue prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie hinzugefügt, die ebenfalls keinen Nutzen erkennt. Wie lange müssen wir zusehen, wie weniger gut informierte Mitbürger ihr Geld für einen nachgewiesen unwirksamen und nicht einmal ganz ungefährlichen Pflanzenextrakt ausgeben?

# Leserbrief zu Therapieempfehlungen Diabetes mellitus Typ 2: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2. Auflage 2009)

Göttingen, den 29. Mai 2009

Leserbrief DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) an die „Arzneiverordnung in der Praxis“

Zeitgleich mit der Ausgabe 3/2009 der Arzneiverordnung in der Praxis wurden von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht.

Unter Bezugnahme auf die seinerzeitige Korrespondenz der AkdÄ (Prof. Lasek) mit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) möchte ich als beauftragter Gutachter der Gesellschaft für das Gebiet Diabetes mellitus daran erinnern, dass einer unserer wesentlichen Kritikpunkte sich auf die Empfehlung bezog, ein  $HbA_{1c} < 6,5\%$  als Ziel einer antihyperglykämischen Therapie anzustreben.

In der Zwischenzeit sind drei wesentliche Studien zur Blutzucker senkenden

Therapie veröffentlicht und z. T. auch in den Arzneiverordnungen in der Praxis besprochen worden:

- ACCORD<sup>1</sup> mit einer Übersterblichkeit unter  $HbA_{1c}$ -Senkung auf 6,5 %,
- ADVANCE<sup>2</sup> mit einer eher durch intensivere Blutdruck-Senkung erzielten niedrigeren Nephropathie-Rate unter  $HbA_{1c}$  auf 6,4 % und
- VADT<sup>3</sup> ohne jeden Vorteil durch  $HbA_{1c}$ -Senkung auf 6,5 %.

In der jetzt vorgelegten Fassung der Therapieempfehlungen wird ein  $HbA_{1c}$ -Ziel von 6,5 % festgelegt, von dem im Einzelfall abgewichen werden könne.

Die DEGAM teilt diese Empfehlungen nicht, zumal die in einer der drei zitierten Studien erzielten (wahrscheinlich auch noch durch andere Begleit-Interventionen verursachten) marginalen Vorteile einer  $HbA_{1c}$ -Senkung durch Störwirkungen wie vermehrte Krankenhaus-Einweisungen und Hypoglykämien begleitet wurden.

Auch gegen andere Empfehlungen wie der zur Kombinations-Behandlung von Metformin und Sulfonyl-Harnstoffen sprechen wissenschaftliche Belege im Sinne eines Schadenspotentials<sup>4</sup>.

Die Therapieempfehlungen der AkdÄ erscheinen wenig verständlich, wenn man berücksichtigt, dass es im Lauf dieses Jahres zu einer konsentierten Neuauflage der Nationalen Versorgungsleitlinie auf der Grundlage systematisch gesicherter Evidenz kommen wird.

*Dr. med. Günther Egidi*

Diabetes-Beauftragter der DEGAM

1 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545–59

2 The ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*;358: 2560–72

3 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129–39

4 Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA: Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? *Diabetes Care* 2008;31: 1672–78

## Zum Leserbrief von Dr. Egidi (DEGAM)

Im Rahmen der Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wurde die Problematik therapeutischer Zielwerte auch in Anbetracht der Kommentare der DEGAM sowie neuerer Studienergebnisse (ACCORD, ADVANCE) ausführlich diskutiert und bereits im Text berücksichtigt. Die Daten aus den genannten jüngeren Studien sind nicht geeignet, das Konzept therapeutischer Zielgrößen wie des  $HbA_{1c}$ -Wertes zu

entkräften, so dass in den Therapieempfehlungen die Aufführung eines therapeutischen Zielwertes beibehalten wird, wie dieser auch in den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen zahlreicher nationaler und internationaler Institutionen und Gesellschaften zu finden ist, z.B. European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2007, American Diabetes Association (ADA) 2008, New Zealand Guidelines Group (NZGG) 2009, Deutsche Diabetes Gesellschaft

(DDG) 2008 und nicht zuletzt auch vom (National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) 2009. Der von der Arzneimittelkommission, wie auch von EASD, ESC, DDG und NICE angeführte Zielwert für  $HbA_{1c}$  von 6,5 % ist jedoch immer im Kontext mit der individuellen Situation zu sehen und als individuell vereinbartes Therapieziel ggf. zu modifizieren. Auch unter Berücksichtigung der jüngeren Studienergebnisse schlagen die Therapieempfehlungen daher folgende Kriterien vor:

Eine Absenkung des HbA<sub>1c</sub> auf den therapeutischen Zielwert von 6,5 % sollte nur dann erwogen werden, wenn:

- Kooperativität des Patienten, soziale Bedingungen und Komorbidität dies ermöglichen,
- das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie z. B. schwere Hypoglykämien und substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz usw. vermieden werden können und
- das therapeutische Ziel mit dem Einsatz hinreichend geprüfter und bewährter Antidiabetika unter Verzicht auf eventuell nebenwirkungsträchtigere oder weniger geprüfte Substanzen, insbesondere deren Mehrfachkombinationen erreicht werden kann.

Das therapeutische Ziel sollte nicht durch forcierte Maßnahmen erzwungen werden. Ergänzend erwähnt sei eine kürzlich erschienene Metaanalyse der von Herrn Dr. Egidi zitierten jüngeren Studien zur intensiven antihyperglykämischen Therapie (Ray et al. Lancet Vol. 373, p. 1765), in der kein nachteiliger Effekt auf die Gesamtmortalität gefunden werden konnte.

Zur Kombinationsbehandlung von Metformin und Sulfonylharnstoffen sei auf den Text der Therapieempfehlung verwiesen (Zitat und weiteres zum Thema siehe Seite 16 der Therapieempfehlung): Es kann jedoch nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovas-

kuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde. Zum letzten Punkt sei angemerkt, dass es lange geübter Tradition entspricht, dass sich die Arzneimittelkommission an der Erarbeitung Nationaler Versorgungsleitlinien beteiligt und ihre Therapieempfehlungen hierfür zur Verfügung stellt.

Prof. Dr. med. Rainer Lasek  
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig  
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

---

## **Leserbrief: Zu dem Artikel „Erkennung und Behandlung der Refluxkrankheit“ von Haag und Gerken (AVP 36, Ausgabe 5, September 2009, Seite 101)**

### **erreicht uns der Leserbrief eines erfahrenen Landarztes:**

In unserer evidenzbasierten Welt gelten Erkenntnisse und Erfahrungen der Ärzte aus der Zeit vor den PPI's (Protonenpumpeninhibitoren) nichts mehr. Es werden PPI's verordnet, ohne zu fragen, ob der Patient frisst, raucht und säuft oder eine Selbstmedikation mit Analgetika betreibt (Es werden in Deutschland 2 Milliarden Euro für frei verkäufliche Analgetika pro Jahr ausgegeben). Die meisten „Sodbrenner“ wissen sehr wohl, woher ihr Leiden stammt. Bei diesem

Verhalten ist es also kein Wunder, wenn in der Krankenhausentlassungs-Medikation der PPI am Ende der Liste auftaucht wie nach einem Vier-Gänge-Menü der Grappa.

Mein Fazit: Der Artikel ist vom Standpunkt der Gastroenterologie, der evidenzbasierten Medizin und klinischen Pharmakologie richtig. Aber man sollte nicht alles auf das schnell und zuverlässig wirkende Omeprazol schieben und

somit alle Diätsünden vergeben! Der Arzt ist nicht nur Verschreiber sondern auch Gesundheitsberater seiner Patienten. Inzwischen ist Omeprazol rezeptfrei geworden. Somit können Menschen mit selbstverursachten übersäuerungsbedingten Oberbauchbeschwerden ihre dann bagatellhaften Befindlichkeitsstörungen in Selbstmedikation beseitigen.

Die Redaktion

---

## **Leserbrief: Zum Artikel „Wirksamkeit und Verträglichkeit von Haloperidol im Vergleich zu „atypischen“ Neuroleptika, eine praxisnahe Studie“ in AVP 36, Ausgabe 3, Mai 2009, Seite 55–57, erreicht uns folgender Leserbrief:**

Bei der referierten Studie handelt es sich um eine unverblindete Untersuchung, bei der Patienten entweder mit Haloperidol, dem typischen Antipsychotikum schlechthin, oder mit einem der neueren Antipsychotika wie Amisulprid, Olanza-

pin, Quetiapin und Ziprasidon behandelt wurden. Ein Ergebnis der Studie ist, dass Behandlungsabbrüche unter Haloperidol, sowohl wegen mangelnder Wirkung, als auch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen deutlich häufi-

ger erfolgten als unter den anderen Substanzen. Zwar erwähnen die Referenten im AVP-Artikel die fehlende Verblindung der Studie als methodische Schwäche. Es fehlt allerdings ein Hinweis darauf, welch eklatantes offensichtliches Pro-

blem dies bei der Prüfung von Antipsychotika darstellt.

Seit mindestens 15 Jahren wird mit großer Vehemenz seitens der pharmazeutischen Industrie, aber auch seitens zumindest eines Teils der Fachkreise propagiert, dass Antipsychotika der ersten Generation (sog. klassische Antipsychotika, typische Antipsychotika, man spricht sogar von unmodernen Antipsychotika) wegen einer erhöhten Inzidenz und Nebenwirkungen, insbesondere EPMS (extrapyramidaler Symptomatik) einschließlich tardiven Dyski-

nesien, nicht mehr als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden sollten. Ungeachtet der aus meiner Sicht nicht völlig eindeutigen Evidenz für diese Feststellung, muss diese bei Psychiatern und auch Patienten extrem weit verbreitete Meinung fast zwangsläufig dazu führen, dass in einer offenen Prüfung von Haloperidol gegen Substanzen neuerer Art, Haloperidol, was den Abbruch der Behandlung angeht, schlechter abschneidet. Die Stärke eines solchen Einflusses dürfte weit über dem simplen Effekt einer fehlenden Verblindung liegen.

Ich meine deshalb, dass die Nützlichkeit dieser Studie für den klinischen Alltag weit geringer ist, als die vorliegende Veröffentlichung vermuten lässt.

*Prof. Dr. med. Th. Pollmächer, Ingolstadt*

### **Anmerkung der Redaktion:**

Die Argumentation von Prof. Pollmächer ist für uns überzeugend. Auch nach der Meinung der AkdÄ werden die angeblich eindeutigen Vorteile der „atypischen“ Neuroleptika überschätzt. Hö

## **Terminankündigung**

### **Symposium der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

#### **„Unabhängige Arzneimittelinformation“**

im Rahmen des 34. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer  
9. Januar 2010, 9:00 bis 12:30 Uhr

Tagungszentrum Hotel Aquino  
Hannoversche Str. 5b, Berlin-Mitte

#### **Moderation, Einführung in das Thema:**

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

#### **Vorträge/Referenten:**

##### **Informationen über neu zugelassene Arzneimittel – zuverlässige Quellen**

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy

##### **International Society of Drug Bulletins – ein weltweiter Zusammenschluss unabhängiger Arzneimittelzeitschriften – Erfahrungen und Perspektiven –**

Prof. Dr. med. Walter Thimme

#### **Unabhängige Information über Arzneimittel für Patienten**

Prof. Dr. med. David Klemperer

#### **Benötigte Arzneimittelinformation für Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus**

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

#### **Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen/Arzneimittelsicherheit**

Dr. med. Thomas Stammschulte

### **Neuaufgabe der „Arzneiverordnungen“ erschienen ...**

Die 22. Auflage der  
**„Arzneiverordnungen“**  
mit praxisnahen Verordnungsempfehlungen  
für alle wichtigen hausärztlichen Indikationen

wird am

**19. November 2009**

auf der MEDICA in Düsseldorf  
der Presse vorgestellt.

