



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2011



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

Editorial

Ist die alternative Medizin eine Alternative? Seite 74

Das aktuelle Thema

Laktoseintoleranz – Der aktuelle Kenntnisstand zu Diagnostik und Therapie Seite 76

Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®) sind bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) gleich wirksam Seite 79

Therapie aktuell

Medikamentöse Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome Seite 79

Bewährtes und Neues in der Behandlung akuter Migräneattacken Seite 83

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie Seite 85

Mycophenolat oder Azathioprin als Erhaltungstherapie einer ANCA-positiven Vaskulitis? Seite 86

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Febuxostat zur Behandlung der Gicht Seite 87

Kann die Gabe von Oseltamivir die Krankheitsprogression bei Patienten mit klinisch unkomplizierter pandemischer 2009 Influenza A/H1N1 verringern? Seite 88

Neue Arzneimittel

Trobal® (Retigabin) Seite 89

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

„Aus der UAW-Datenbank“
Fulminantes Leberversagen unter Benzbromaron Seite 91

Zitate

Kann man Betablocker bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) verordnen? Seite 92

Das Transplantationsgesetz – Zustimmungs- oder Widerspruchslösung? Seite 93

Was uns sonst noch auffiel

Ein Schnäpschen nach dem guten Essen? Seite 94

In eigener Sache

Leserbrief zu „Probleme der multinationalen Arzneimittel-Herstellung“ Seite 94

Trauer um Professor Dr. med. Heinz Heidrich Seite 95

Nachtrag: Zum Beitrag „Eine neue Methode zur konservativen Behandlung des M. Dupuytren“ Seite 96

Erratum für AVP 3/2011, Band 38, Ausgabe 3, Mai 2011-06-21 Seite 96

Ist die alternative Medizin eine Alternative?

Von Zeit zu Zeit werden die alternativen Heilmethoden Gegenstand eines Medienrummels. Die angeblich niedrigen Kosten, Unbehagen über die Technisierung und manch andere Erscheinungen des heutigen Medizinbetriebs, dazu die scheinbaren Erfolge der Alternativen auch bei angeblichem Versagen der Wissenschaftlichen Medizin führen zu ausgedehnten kontroversen Diskussionen. Die Meinungen in der Bevölkerung sind offenbar geteilt. Die meisten Menschen sind aber kaum in der Lage, sich ein objektives Urteil zu bilden. Die Beurteilung von Therapieerfolgen ist zwar in manchen schweren Fällen relativ einfach, aber bei den viel zahlreicheren leichten und mittelschweren Erkrankungen gelegentlich sehr schwierig. Die Wissenschaftliche Medizin hat daher schon seit über 100 Jahren Methoden zur Prüfung von Therapieverfahren entwickelt, durch die scheinbare Heilungen, Spontanheilungen sowie psychologische Therapieeffekte, die nicht auf die verabreichte Wirksubstanz zurückzuführen sind, erkannt werden können. Bei Arzneimitteln ohne pharmakologisch wirksame Substanz (*Placebos*) stellte sich heraus, dass allein schon ihre Verabreichung bzw. Verordnung subjektive Beschwerden oder Befindlichkeitsstörungen positiv beeinflussen kann. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, der in der Unterscheidung stofflicher von psychologischen Arzneimittelwirkungen liegt und der natürlich vor allem dem Patienten zu Gute kommt, hat sich dabei auch gezeigt, dass alle bisher untersuchten alternativen Therapien *Placebotherapien* sind. Es ist mit ihnen nicht gelungen, auch nur eine einzige ernsthafte Krankheit zu heilen. Die Placebowirkung beruht auf einem *Suggestiveffekt*, der selbstverständlich, wie alle mentalen Vorgänge, mit entsprechenden abbildbaren Hirnprozessen einhergeht. Diese beweisen aber nicht, wie gelegentlich behauptet wird, eine phar-

makologische Substanzwirkung des Placebos. Auch die gegenwärtigen Vorschläge einer Arbeitsgruppe des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, die Suggestiveffekte der Placeboverabreichung therapeutisch nutzbar zu machen, müssen zu Missverständnissen führen: Die Suggestion wirkt meist kurzfristig und überwiegend durch Täuschung; wird diese erkannt, ist der Effekt oft verschwunden. Der Patient wird belogen, wenn man ihm vorgaukelt, ein wirkstofffreies Medikament, z. B. ein Homöopathikum, habe heilsame Wirkungen wie ein wirksames Pharmakon. Die vorgeschlagene Aufklärungsformel von den „körpereigenen Mechanismen“, die „angestoßen werden“, ist hohl.

Neben der ärztlichen, medizinisch-wissenschaftlichen hat der Sachverhalt auch eine gesundheitspolitische Seite. Sie betrifft u. a. die Kostenübernahme für alternative Therapien durch die Sozialversicherung. Nicht zuletzt deshalb ist zurzeit wieder eine Diskussion über die Gleichberechtigung der verschiedenen medizinischen Richtungen entbrannt, die in der Standesorganisation stattfindet, aber auch vor Jahren schon Eingang in die Gesundheitspolitik gefunden hat. So wurde 1976 im novellierten Arzneimittelgesetz ein spezielles Zulassungsverfahren für die sogenannten „Besonderen Therapierichtungen“ *Homöopathie*, *anthroposophische Medizin* und *Phytotherapie* mit eigenen Kommissionen und eigenen Zulassungskriterien (die „Binnenanerkennung“) geschaffen, sodass bei uns Medikamente nach vier verschiedenen Standards zugelassen werden. Drei davon weichen von dem für die Wissenschaftliche Medizin geltenden deutlich ab. In die damalige Diskussion haben die Protagonisten der Alternativmedizin, insbesondere die Anthroposophen, den Begriff des „Theorienpluralismus“ eingeführt, wonach alle Medizintheorien gleichberechtigt seien. Diese

scheinbar liberale Auffassung stieß auf große politische Zustimmung und führte zur oben genannten Änderung des Zulassungsverfahrens.

Hier wird deutlich, wie wissenschaftstheoretische Vorstellungen in die Gesetzgebung Eingang finden können. Jede Form von Medizin gründet sich, ausgesprochen oder nicht, auf eine Vorstellung von der Art der Krankheit, d. h. auf eine Theorie. Glaubt z. B. der Behandler, der Kranke sei von einem bösen Geist besessen, versucht er diesen auszutreiben. Die Wissenschaftliche Medizin geht seit dem 18./19. Jahrhundert davon aus, dass *Krankheiten natürliche körperliche und psychische Ursachen haben, die mit rationalen Methoden erforscht und behandelt werden können*. Die alternativen Richtungen der Medizin haben sämtlich andere theoretische Vorstellungen. Diese sind jedoch weder „komplementär“, weil sie keine notwendige Vervollständigung der Wissenschaftlichen Medizin darstellen, noch sind sie „alternativ“, da sie keine Alternative sind. Es besteht vielmehr eine *Theorienkonkurrenz*.

Für diesen Fall gibt es wissenschaftstheoretische Kriterien zur Beurteilung der Qualität einer Theorie: Zirkelfreiheit, Erklärungswert, Widerspruchsfreiheit, Prüfbarkeit, Widerlegbarkeit, Reproduzierbarkeit, Testerfolg und einige andere, nachzulesen bei dem Wissenschaftstheoretiker *Gerhard Vollmer*. Diese Kriterien werden von der alternativen Medizin sämtlich nicht erfüllt. Nimmt man z. B. nur den Testerfolg, so ist allein die Wissenschaftliche Medizin in der Lage, ernsthafte Krankheit zu *heilen*, den „Alternativen“ ist dies bis heute in keinem einzigen Fall gelungen. Sie verwechseln meist *Heilung einer Krankheit* mit der *Beseitigung eines Symptoms der Krankheit* (welche bei ihnen meist gar nicht benannt ist), eine dem

Laien möglicherweise schwer verständliche, für die wissenschaftliche Diskussion aber unverzichtbare Unterscheidung. Zudem besitzt allein die wissenschaftliche Medizin im Gegensatz zu allen Alternativen ein *System aller bekannten Krankheiten*, sodass man weiß, wovon man redet. Darin ist alles bekannte Wissen über die jeweilige Krankheit enthalten und kann abgerufen werden.

Viele der theoretischen Vorstellungen der Außenseitermedizin sind geheimnisvolle oder geisteswissenschaftliche Spekulationen, etliche auch physikalischer Unsinn wie die Potenzlehre der Homöopathie, oder Phantasiegebilde wie die Akupunkturpunkte und die Meridiane in der traditionellen chinesischen Medizin, oder die kosmologischen Spekulationen des Anthroposophen Rudolf Steiner. Diese längst widerlegten oder nicht falsifizierbaren Theorien werden von ihren Anhängern unverdrossen mitgeschleppt, statt sie „in der Asservatenkammer der Medizingeschichte zu entsorgen“ (so der Pharmakologe *Habermann*), ähnlich wie dies die Chemiker längst mit der Alchemie und die Astronomen mit der Astrologie getan haben. Das Geheimnisvolle und Irrationale, praktiziert von einem überzeugenden Behandler, garantiert einen perfekten Placeboeffekt. *Solche Placebo- oder Kontexteffekte sind in unterschiedlichem Ausmaß Bestandteil fast jeder wirksamen Therapie*. Wer aber ausschließlich darauf setzt, verkauft Autos ohne Fahrwerk, in denen man sich zwar wohlfühlen kann, die uns aber nicht von A nach B bringen.

Wenn es ernst wird, kommt dann fast immer die moderne, rasant fortschreitende Wissenschaftliche Medizin zum Zuge. Aber wie wird diese Medizin dem Patienten angeboten und nahegebracht? Der technische Fortschritt der Medizin hat zwar unglaublich viel verbessert und erleichtert. Aber es scheint, dass die so genannten „soft skills“, das Zuhören, die empathische Begleitung mit einfühlsamen Erklärungen, die *Behandlung* im Wortsinn (d. h. auch die körperliche Untersuchung) oft vernachlässigt werden – wir alten Ärzte, die wir selbst Patienten

geworden sind, erfahren das am eigenen Leibe. Eine unselige, das Wesen ärztlicher Behandlung völlig verkennende Ökonomisierung des Gesundheitswesens hat den Patienten zum „Kunden“ und den Arzt zum „Anbieter“ gemacht, die Anbieter sollen sich Konkurrenz machen. Die Krankenhäuser werden zur Ablieferung hoher Zahlen finanziell einträglicher Diagnosen und Eingriffe gedrängt, das Abrechnungssystem begünstigt die kurze Verweildauer zu Lasten des Patienten mit mehreren oder unklaren Erkrankungen, und das Ganze endet in einem bisher nicht dagewesenen bürokratischen Aufwand. (Ob die Ökonomen uns wohl einmal die größere Effizienz bei geringeren Kosten vorrechnen werden?) Ein Teil des ärztlichen Nachwuchses findet in diesem Betrieb keine berufliche Befriedigung mehr und verweigert sich. Patienten auf der Suche nach Alternativen finden in langen homöopathischen Anamnesen, entspannenden Akupunktur und anderen alternativen Verfahren Ersatz.

In dieser Situation scheinen manche Print- und elektronischen Medien die Abkehr von der Wissenschaftlichen Medizin hin zu der der Außenseiter als Markt oder weit verbreitetes Bedürfnis anzusehen. Die Darstellungen zeigen ein immer wiederkehrendes Schema: Ausnahmen oder nicht nachprüfbare Einzelfälle werden als beispielhaft dargestellt. Emotional anrührende Wirkmechanismen werden behauptet. Alter und Fremdartigkeit der Methoden gelten als Qualitätsmerkmale. Skeptiker kommen nicht zu Wort. Statt aufzuklären, tragen selbst als seriös geltende Medien (z. B. der Fernsehsender 3sat) zur Desinformation der Bevölkerung bei. Wer merkt schon, dass es sich bei den aufgebotenen „Experten“ oft um Gurus oder Scharlatane handelt, ohne Medizinstudium und mit dubiös erworbenen Professorentiteln. Und es fällt auf, dass zunehmend selbst in medizinischen Gremien und Kommissionen, auch in solchen der Ärzteorganisationen, Nichtärzte das große Wort führen und ärztlicher Sachverstand fehlt. Selbst die Medizinischen Fakultäten sind hiergegen nicht gefeit:

Über kapitalkräftige Stiftungen – die oft ja viel Gutes bewirken – werden Vertreter von Richtungen, die sonst keine Chance in der Wissenschaftlichen Medizin haben, als Stiftungsprofessoren in die Lehrkörper der Fakultäten eingeschleust. Nach kurzer Zeit sind sie für Außenstehende nicht mehr zu unterscheiden von der regulären Professorenschaft, und sie betreiben ihre Außenseitermedizin als vermeintlichen Teil der wissenschaftlichen Universitätsmedizin. Die Fakultäten sollten genau darauf achten, wen sie da in ihren Lehrkörper aufnehmen.

Wenn tausende von approbierten Ärzten alternativmedizinische Verfahren anbieten, so hat das teilweise materielle Gründe, mag bei einigen aber auch darauf beruhen, dass ihnen in ihrer Ausbildung die theoretischen wissenschaftlichen Grundlagen ihrer Arbeit nicht ausreichend vermittelt worden sind – man hat ja hierüber kaum diskutiert, hielt derartige Fragen vielmehr ein für alle Mal geklärt. Dass sie es keineswegs sind, ist offensichtlich. Die Bundesärztekammer und ihr jetzt ehemaliger Präsident führen die Diskussion mit den Außenseitern „auf Augenhöhe“, ärztliche Zusatz- oder Fachkundebezeichnungen wie „Homöopathie“, „Naturheilkunde“ oder „Akupunktur“ sind seit langem zugelassen. Diese *Entwissenschaftlichung* der Medizin greift um sich. Wir akademischen Lehrer haben die Bedeutung dieser Entwicklung nicht ausreichend erkannt und nicht gegengesteuert. Es wird Zeit, das zu tun und ein Pflicht- und Prüfungsfach „Theorie der Wissenschaftlichen Medizin“ einzuführen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint

Prof. Dr. med. Klaus-Dietrich Bock, Kreuth, Bock-Kreuth@t-online.de
Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven, Manfred.Anlauf@t-online.de

Laktoseintoleranz – Der aktuelle Kenntnisstand zu Diagnostik und Therapie

Einleitung

Eine Laktoseintoleranz ist gekennzeichnet durch abdominelle Symptome wie Durchfall, Blähungen und abdominelle Schmerzen nach Genuss von Milch oder Milchprodukten. Die Beschwerden beruhen auf einer verminderten Aktivität des Bürstensaumenzym Laktase. Hierdurch kommt es zu einer unvollständigen Spaltung von Laktose in Glukose und Galaktose und deshalb zur Laktosemalabsorption. Die vom Dünndarm nicht resorbierte Laktose bewirkt die osmotische Bindung von Wasser im Darmlumen und kann so Diarrhoen begünstigen. Außerdem wird Laktose bei Übertritt in das Kolon bakteriell verstoffwechselt. Hierbei entstehen Gase wie Methan und molekularer Wasserstoff, welche zu Blähungen führen, und kurzkettige Fettsäuren, die die Diarrhoen verstärken können. Die intestinale Dehnung und starke Darmkontraktionen sind Antwort auf die vermehrte Darmfüllung und können Schmerzen auslösen.

Die mit Abstand häufigste Ursache des Laktasemangels ist ein Genpolymorphismus, der autosomal rezessiv vererbt wird und zur Reduktion der Laktaseexpression und –aktivität meist zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr führt. Weniger häufig, aber ebenfalls verbreitet sind sekundäre Formen des Laktasemangels, bei denen die Laktaseaktivität aufgrund einer intestinalen Erkrankung meist passager reduziert ist. Typische Beispiele hierfür sind die einheimische Sprue oder auch Gastroenteritiden.

Die Prävalenz der Laktoseintoleranz in Deutschland liegt bei etwa 10 % bis 20 % der erwachsenen Bevölkerung. Es handelt sich also um ein außergewöhnlich häufiges Beschwerdebild. Weltweit betrachtet stellt der adulte Laktasemangel allerdings nicht die Ausnahme, sondern die Regel dar. Etwa 70 % der erwachse-

nen Weltbevölkerung und bis zu 100 % der Erwachsenen in manchen Teilen Afrikas, Amerikas und Asiens malabsorbieren Laktose.

Erwartungsgemäß beeinflussen der Grad des Laktasemangels und die Menge an zugeführter Laktose das Ausmaß der Beschwerden bei Laktosemalabsorption, sie bestimmen die Symptomatik aber nicht allein. Hinzu kommen andere Faktoren, wie Menge und Art der gleichzeitig zugeführten Nährstoffe, das von der intestinalen Transitgeschwindigkeit abhängige Anfluten der Laktose in den distalen Darmanteilen, die Fähigkeit der Kolonflora, Laktose zu verstoffwechseln – hierdurch wird unter anderem das Ausmaß der Gasbildung bestimmt – und die individuelle Empfindlichkeit gegenüber intestinaler Dehnung. Letzteres zeigt sich einerseits darin, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom, bei denen häufig eine viszerale Hypersensitivität besteht, Alterationen des gastrointestinalen Milieus durch Malabsorption von Laktose verfrüht und verstärkt wahrnehmen. Andererseits erklären diese Mechanismen, weshalb ein relevanter Anteil der Patienten mit nachgewiesener Laktosemalabsorption keine Beschwerden und somit keine Laktoseintoleranz mit entsprechenden therapeutischen Implikationen aufweist.

1 Diagnostik

Das Vorliegen einer Laktoseintoleranz lässt sich anamnestisch nicht hinreichend erfassen. Einerseits ist einem Teil der Patienten mit Laktoseintoleranz der Zusammenhang zwischen der Ingestion von Milch oder Milchprodukten und dem Auftreten von Beschwerden nicht bewusst. Andererseits weist ein Teil der Patienten, die von sich glauben, eine Laktoseintoleranz zu haben, keine Laktosemalabsorption auf. Wegen der unter-

schiedlichen therapeutischen Konsequenzen ist es aber wichtig, die Laktoseintoleranz als Ursache der Beschwerden von anderen gastrointestinalen Erkrankungen zu unterscheiden. Hierdurch können teils weitere diagnostische Prozeduren sowie unnötige und möglicherweise schädliche diätetische Restriktionen verhindert werden.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen empfehlen bei Patienten mit unklaren abdominellen Schmerzen/Beschwerden und Diarrhoen, die keine Warnsymptome aufweisen und bei denen laut Basisdiagnostik (Blutbild, Entzündungsparameter, Urinstatus, Abdomensonographie, gynäkologische Untersuchung) kein Hinweis auf eine organische Erkrankung besteht, eine probatorische Laktose-arme Kost, sofern es anamnestische Hinweise auf eine Laktoseunverträglichkeit gibt (1). Wie oben bereits ausgeführt, ist aber einem relevanten Anteil der Patienten dieser Zusammenhang nicht bewusst. Darüber hinaus erfordert das strikte Einhalten einer Laktose-armen Diät, dass der Patient sich selbst umfangreich zum Laktosegehalt verschiedenster Lebensmittel informieren muss oder gezielt diätetisch beraten wird. In unklaren Fällen ist eine apparative Testung angezeigt.

Das aktuell beste zur Verfügung stehende diagnostische Verfahren ist der Laktose-H₂-Atemtest. Bei diesem Test wird die H₂-Exhalation vor und während drei Stunden nach Ingestion von 50 g Laktose gemessen (2). Bei Laktosemalabsorption kommt es nach Übertritt von Laktose in das Kolon zur bakteriellen Produktion von molekularem Wasserstoff, welcher sehr rasch resorbiert, zur Lunge transportiert und exhaliert wird. Dies führt zu einem messbaren und deutlichen Anstieg der H₂-Konzentration.

on in der Atemluft. Bei vollständiger Absorption der Laktose im Dünndarm bleibt die H₂-Konzentration in der Atemluft demgegenüber auf Nüchternniveau. Wichtig ist, dass die Patienten auch auftretende Symptome notieren. Nur das Auftreten typischer Symptome belegt die Laktoseintoleranz. Wenn zwar eine anhand der vermehrten H₂-Exhalation messbare Laktosemalabsorption besteht, aber Symptome in Antwort auf die hohe Laktosedosis fehlen, ist das Vorliegen einer die Beschwerden des Patienten erklärenden Laktoseintoleranz sehr unwahrscheinlich. Im Einzelfall ist zu beachten, dass Patienten mit langsamem intestinalen Transit Beschwerden (und H₂-Anstiege) erst verzögert entwickeln. Solche Patienten können durchaus eine Laktoseintoleranz in Kombination mit einer Obstipation aufweisen und sollten am Folgetag nochmals befragt werden. Sensitivität und Spezifität des Laktose-H₂-Atem-Tests im Vergleich zur Bestimmung der Laktaseaktivität anhand einer Mukosabiopsie liegen in verschiedenen Studien zwischen 76 % und 100 % bzw. 96 % und 100 % (2).

Die alternativ in Frage kommenden diagnostischen Verfahren erfassen das Vorliegen einer Laktoseintoleranz mit geringerer Genauigkeit. Hierzu gehören der Laktosetoleranztest mit Messung der Blutzuckerwerte und Erfassung von Symptomen nach Gabe von 50 g Laktose. Nur bei ausreichender Spaltung von Laktose in Glukose und Galaktose mit anschließender Resorption der Monosaccharide kommt es zum erwarteten Blutzuckeranstieg um mehr als 20 % in Relation zum Ausgangswert. Fehlt dieser Anstieg und treten typische Symptome auf, ist eine Laktoseintoleranz wahrscheinlich.

Der Genpolymorphismus, welcher zur Verminderung der Lactaseaktivität führt, lässt sich auch durch genetische Untersuchungen erfassen, die von klinischen Laboratorien routinemäßig angeboten werden. Der Preis liegt zwischen 70 und 130 Euro. Die Kosten werden nicht von der GKV übernommen. Genau genommen ist der Wildtyp des Gens (LCT-13910 CC, LCT-22018 GG) mit einer abnehmenden Laktaseaktivität assoziiert, während die nachgewiesenen

Polymorphismen autosomal dominant für eine Persistenz der Laktaseaktivität kodieren (LCT-13910 C/T bzw. LCT-22018 G/A). Hierbei bleiben aber das Ausmaß der tatsächlich vorliegenden Laktosemalabsorption und der Zusammenhang mit intestinalen Symptomen unberücksichtigt. Sekundäre Formen der Laktoseintoleranz werden gar nicht erfasst. Entsprechend konnte in einigen Studien nur eine mäßige Korrelation zwischen dem Nachweis dieses Genpolymorphismus und einer klinisch bedeutsamen Laktoseintoleranz gezeigt werden (positiver prädiktiver Wert 75 % (3)). Messungen der Laktaseaktivität an intestinalen Biopsaten sind zwar ebenfalls möglich, finden aber fast nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen statt.

Die manchmal empfohlene Suche nach einem erniedrigten Stuhl-pH-Wert erbringt unspezifische Ergebnisse, weil es bei allen Formen der Kohlenhydratmalabsorption zur Bildung von kurzkettigen Fettsäuren mit „Ansäuerung“ des Stuhls kommen kann.

2 Therapie

2.1 Laktose-arme Diät

Die Therapie der Laktoseintoleranz ist prinzipiell diätetisch und besteht in der Meidung von Milch- und Milchprodukten. Laut Information der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nimmt ein Erwachsener täglich etwa 20–30 g Laktose mit einer vollwertigen Ernährung zu sich. Eine Kost mit weniger als 1g Laktose pro Tag wird als Laktose-frei, eine Kost mit 8–10 g noch als Laktose-arm bezeichnet (<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=427>). Wenn eine Laktoseintoleranz nachgewiesen wurde oder dringend vermutet wird, sollten Laktose-haltige Produkte für einen begrenzten Zeitraum (ca. 2 Wochen) strikt gemieden werden (1). Nur wenn dies ein Sistieren der Beschwerden oder zumindest eine deutliche Beschwerdebesserung bewirkt, ist das Fortführen einer Laktose-armen Diät sinnvoll. Hierbei ist aber zu beachten, dass es sich bei der Laktoseintoleranz um eine Lebensmittelunverträglichkeit und nicht um eine allergische Reaktion handelt. Die Patienten sind

demnach durch die Aufnahme von Laktose nicht wirklich gefährdet, sondern entwickeln passagere Symptome. Die allermeisten Patienten mit nachgewiesener Laktoseintoleranz können darüber hinaus eine begrenzte Menge an Laktose, nämlich etwa 12 g oder so viel, wie in einem Glas Milch enthalten ist, ohne Probleme vertragen. Dies gilt vor allem dann, wenn die Laktose über den Tag verteilt zugeführt wird. Weil Milch und Milchprodukte zu den wichtigsten Lieferanten von Calcium (und Vitamin D) gehören, ist es deshalb sinnvoll, den Grad der individuellen Laktoseverträglichkeit durch vorsichtige Steigerung des Laktosekonsums auszutesten. Die kontinuierliche Zufuhr kleiner Laktosemengen kann über eine Beeinflussung der Darmflora die Laktoseverträglichkeit möglicherweise sogar steigern, auch wenn die Datenlage diesbezüglich gering und widersprüchlich ist (4). Ob die geringen Mengen an Laktose, die in etlichen Medikamenten pro Tablette / Kapsel enthalten sind, bei Laktoseintoleranz Beschwerden auslösen können, ist stark umstritten. Dies kommt allenfalls für eine kleine Minderheit sehr sensibler Patienten in Frage. Kleinere Studien, in denen die Verträglichkeit solcher Laktosemengen (400 mg) verblindet getestet wurde, zeigen keinen Unterschied gegenüber Placebo.

Insgesamt belegen die verfügbaren Daten nicht, dass Diätprodukte mit künstlich reduziertem Laktose-Gehalt wie Laktose-reduzierte Milch mit einem Gehalt von 0–2 g Laktose/ 100 ml die Beschwerden bei Patienten mit Laktoseintoleranz bessern. Die Effektivität solcher Produkte kann aber aufgrund unzureichender Studien mit überwiegend geringer methodischer Qualität nicht abschließend beurteilt werden (4).

2.2 Substitution von Laktase

Wenn Menschen mit Laktoseintoleranz ein Produkt mit größeren Mengen an Laktose essen möchten oder auswärts bzw. auf Reisen den Laktosegehalt von Lebensmitteln nicht einschätzen können, stehen Laktase-haltige Produkte in unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung. Diese werden aus Schimmel- oder Hefepilzen gewonnen, können in Apotheken oder Reformhäusern bezo-

gen werden und sollten unmittelbar vor oder mit laktosehaltigen Speisen oder Getränken eingenommen werden. Vielfach kann die enthaltene Laktase auch mit Speisen oder Getränken vermischt werden, wenn diese nicht zu heiß sind (< 40–50 °C). Pro 5 g Laktose werden in vitro 1000 FCC (Food Chemical Codex) Einheiten Laktase zur Spaltung benötigt.

In vivo werden höhere Dosen (3000–5000 FCC Einheiten pro 5 g Laktose) empfohlen. Allerdings gibt es auch in Bezug auf Laktase-Präparate nur sehr wenige wissenschaftliche Studien und die untersuchten Präparate enthalten teils auch zusätzliche Wirkstoffe, was die Beurteilung erschwert. Die Studien zeigen, dass mehrere Kapseln (2–4) verfügbarer Präparate die Symptome in Antwort auf 20 g Laktose in Milch bessern können, bei hohen Laktosedosen (50 g) aber nicht effektiv sind (4). Außerdem sind diese Produkte als Nahrungsergänzungsmittel nicht verschreibungspflichtig und fallen nicht unter eine zugelassene Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss (nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (siehe OTC-Übersicht)). Demnach müssen sie in aller Regel von den Betroffenen – auch für Kinder unter 12 Jahren – selbst bezahlt werden.

Prä- und Probiotika

Bestimmte Bakterien wie Lactobazillen oder Bifidobakterienstämme produzieren

Laktase. Probiotika, die solche Keime beinhalten, oder entsprechende Joghurt-Präparate könnten deshalb bei Laktoseintoleranz wirksam sein. Auch hier ist die Studienlage wenig aussagekräftig und belegt insgesamt nicht die Effektivität dieser therapeutischen Alternativen (4).

2.3 Substitution von Calcium

Prinzipiell ist darauf zu achten, dass Menschen, die wegen einer Laktoseintoleranz auf Milch- und Milchprodukte verzichten, dennoch ausreichend Calcium (und Vitamin D) zuführen. Die gezielte Substitution kann bei unzureichender oder ungesicherter Zufuhr durch andere Nahrungsmittel sinnvoll sein, auch wenn es kaum wissenschaftliche Daten gibt, die dies belegen (4). Als besonders wichtig gilt dies bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Knochenwachstums und bei älteren Menschen, insbesondere Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko.

Literatur

1. Layer P, Andresen V, Pehl C et al.: S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237-293.

2. Keller J, Franke A, Storr M et al.: Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1071-1090.

3. Bernardes-Silva CF, Pereira AC, de Fatima Alves da Mota et al.: Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta* 2007; 386: 7–11.

4. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR et al.: NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health. *NIH Consensus State Sci Statements* 2010; 27 (2): 1–27.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

*PD. Dr. med. Jutta Keller, Hamburg
keller@ik-h.de*

FAZIT

Eine Laktosemalabsorption mit der möglichen Folge der Laktoseintoleranz ist in den allermeisten Fällen genetisch determiniert. Weniger häufig, aber ebenfalls verbreitet sind sekundäre Formen der Laktoseintoleranz als Folge gastrointestinaler Erkrankungen.

Eine Laktoseintoleranz betrifft in Deutschland etwa 10 – 20 % der Erwachsenen.

Das Vorliegen einer Laktoseintoleranz lässt sich anamnestisch nicht hinreichend erfassen. Bei Patienten mit passenden Symptomen und anamnestischen Hinweisen auf eine Milchzuckerunverträglichkeit kann aber eine probatorische Laktose-arme Kost empfohlen werden. In unklaren Fällen ist eine

apparative Testung mittels Laktose-H₂-Atemtest angezeigt, alternativ ein Laktoseintoleranztest oder eine genetische Testung.

Die Therapie der Laktoseintoleranz ist prinzipiell diätetisch und besteht in der Meidung von Milch- und Milchprodukten. Hierbei sollten Laktose-haltige Produkte für einen begrenzten Zeitraum (ca. 2 Wochen) strikt gemieden werden. Nur wenn dies eine deutliche Beschwerdebesserung bewirkt, ist das Fortführen der Diät sinnvoll. Anschließend sollte der Grad der individuellen Laktoseverträglichkeit durch vorsichtige Steigerung des Laktosekonsums ausgetestet werden. Die allermeisten Patienten vertragen den Laktosegehalt eines Glases Milch

(ca. 12 g) ohne Probleme, vor allem bei Verteilung über den Tag.

Die Effektivität von Diätprodukten mit künstlich reduziertem Laktose-Gehalt und von Prä-/bzw. Probiotika ist nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Solche Präparate können aber erfahrungsgemäß im Einzelfall nützlich sein.

Laktase-haltige Produkte haben eine ebenfalls begrenzte Wirksamkeit (nicht gesichert bei Zufuhr hoher Laktosemengen) und müssen selbst bezahlt werden.

Es ist darauf zu achten, dass Menschen, die wegen einer Laktoseintoleranz auf Milch- und Milchprodukte verzichten, dennoch ausreichend Calcium (und Vitamin D) zuführen.

Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®) sind bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) gleich wirksam

Bisher lagen nur für Lucentis® Untersuchungen vor, die die Wirksamkeit intraculärer Injektionen bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) bewiesen. Daher hatte nur Lucentis® eine entsprechende Zulassung. Da die Einzeldosis Ranibizumab (Lucentis®) in Deutschland um ein vielfaches teurer ist als Bevacizumab (Avastin®), es aber vermutet werden konnte, dass dieses bei der Behandlung der AMD nicht schlechter wirken würde, wurde Bevacizumab in großem Umfang in dieser Indikation als „Off-label-Use“ verwandt. Wir hatten darüber wiederholt berichtet (1;2)

Nun liegt ein Vergleich beider Substanzen vor (3): Comparison of AMD Treatment Trials – CATT. Diese Untersuchung wurde nicht von der Pharmaindustrie bezahlt, die naturgemäß kein Interesse an einem solchen Vergleich haben konnte. Vielmehr wurde sie vom „National Eye Institute“ in den USA erstellt, einer unabhängigen Institution.

In einer multizentrischen, einfach-blinden Studie mit dem Ziel, die Nicht-Unterlegenheit des Bevacizumab nachzuweisen, wurden 1.208 Patienten randomisiert. Sie erhielten beide Substanzen entweder einmal im Monat oder „nach Bedarf“. So entstanden vier Behandlungsgruppen mit jeweils um die 280 Teilnehmern. Primärer Endpunkt war die Sehschärfe nach einem Jahr. Es wurden aber auch eine Reihe anderer ophthalmologischer Kriterien herangezogen. Es ergab sich bei der Sehschärfe kein Unterschied zwischen allen vier Gruppen. Auch bei den Nebenwirkungen (adverse events)

ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dabei wurden 19 Ereignisse von Tod (aus welcher Ursache auch immer) über den Herzinfarkt, den Schlaganfall bis hin zur Endophthalmitis berücksichtigt. Lediglich schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) (Hospitalisation, multiple systemische Ereignisse) waren unter Bevacizumab häufiger. Da die Fallzahl zu klein war um die Zufälligkeit dieser Differenz ausschließen zu können und die berichteten UAW den beiden Substanzen eigentlich nicht zugeschrieben werden können, ist die Bedeutung dieser Differenz unklar.

Die Autoren kommen zu der Feststellung, dass beide Substanzen in der monatlichen Anwendung und die Gabe von Bevacizumab nach Bedarf ebenfalls gleichwertig sind. Lediglich bei der Bevacizumab-Gabe nach Bedarf konnte die Nichtunterlegenheit gegenüber Ranibizumab monatlich oder den beiden Ranibizumab-Formen nicht nachgewiesen werden.

FAZIT

1. Offenbar ist die Anwendung der Substanzen „nach Bedarf“ (Nachweis von Exsudationen bei monatlichen Kontrollen) bei Ranibizumab genauso wirksam wie die starre monatliche Gabe.
2. Bevacizumab ist dem Ranibizumab bei einmal monatlicher Gabe nicht unterlegen und deutlich preiswerter.
3. Die Studie zeigt, dass es wissenschaftliche Fragen in der Medizin gibt, die von unabhängigen Stellen untersucht werden müssen.

Diese Arbeit wird wie in den großen angloamerikanischen Zeitschriften üblich besprochen (4). Der Kommentator schließt mit den Worten: „Die CATT – Studie unterstützt ... die intravitreale Verwendung des Bevacizumab als kostengünstige Alternative zu Ranibizumab“.

Literatur

1. Bausch J: Keine Ruhe an der Makula-Front: Bundesversicherungsamt mahnt die Kassen. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2011; 38: 26–27.
2. Faude F, Holz FG: Antiangiogenetische Therapie zur Behandlung der neovaskulären („feuchten“) altersabhängigen Makuladegeneration. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2008; 35: 123–126.
3. Martin DF, Maguire MG, Ying GS et al.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011; 364: 1897–1908.
4. Rosenfeld PJ: Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. N Engl J Med 2011; 364: 1966–1967.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Therapie aktuell

Medikamentöse Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ist in den meisten westlichen Industriestaaten in den vergangenen 20 Jahren

angestiegen. Eine familiäre Häufung von Nierenzellkarzinomen deutet auf eine genetische Disposition hin. Die opera-

tive Behandlung ist die Therapie der 1. Wahl für ein lokal begrenztes Tumoreiden. Obwohl Frühstadien durch die

Tabelle 1: Prognosefaktoren des Motzer-(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-)Score bei mNZK (1)

Prognosefaktoren bei mNZK (pro erfülltem Prognosefaktor wird je 1 Punkt addiert)	
1.) LDH-Erhöhung	> 1,5-fache der Norm
2.) Serum-Ca (korrigiert)	> 10 mg/dl
3.) Hämoglobin	unterhalb des Normwertes
4.) Karnofsky-Index	< 80 %
5.) Dauer von Diagnosestellung bis zur Systemtherapie	Weniger als 1 Jahr

Tabelle 2: Prognose bei mNZK

Risikogruppe bei mNZK	Motzer-Score bei mNZK	Mittlere Überlebenszeit
Gute Prognose/ geringes Risiko	0 Punkte	30 Monate
Intermediäre Prognose	1–2 Punkte	14 Monate
Schlechte Prognose/ hohes Risiko	3–5 Punkte	5 Monate

Operation potenziell heilbar sind, findet sich doch ein Anteil von 10 bis 20 %, der im Verlauf ein Lokalrezidiv oder eine metastasierte Tumorerkrankung (mNZK) aufweist.

Prognostisch ungünstig für den Verlauf der Tumorerkrankung sind eine LDH-Erhöhung auf über das 1,5-fache der Norm, ein hohes Serum-Calcium, ein erniedrigter Hämoglobinwert, ein Karnofsky-Index von weniger als 80 % und die Indikation zur systemischen Therapie vor Ablauf eines Jahres ab Diagnose der Erkrankung. Dieser Motzer-(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-)core gilt für ein klarzelliges, papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom als Prognosescore.

Da Nierenzellkarzinome eine Strahlentherapie- und Chemotherapieresistenz aufweisen, waren in den letzten 20 Jahren Zytokine die erste Wahl in der systemischen Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung. Die medikamentöse Therapie hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Heute wird zunehmend

versucht, gezielt in die Signalkaskaden, welche die Tumorzellproliferation regulieren, einzugreifen und diese zu blockieren. Die Tumorneoangiogenese ist für den Primärtumor von essentieller Bedeutung. Bei der Mehrheit aller sporadischen Nierenzellkarzinome (NZK) liegt eine Mutation (beziehungsweise eine Methylierung des von Hippel-Lindau-Tumorsuppressor-Gens) mit der Folge einer Akkumulation des hypoxieinduzierbaren Faktors alpha (HIF-) und einer daraus resultierenden Fehlregulation der Angiogenese vor. In der Folge steuert dieser Transskriptionsfaktor die Expression verschiedener proangiogenetischer Gene. Der bekannteste angiogenetische Faktor ist der Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF). Ebenfalls von Bedeutung für die Tumorangiogenese ist PDGF (plated-derived growth Faktor.). Weitere angiogenetische Faktoren und ihre Rezeptoren sind mittlerweile identifiziert. Diese sind die Angriffspunkte in der aktuellen medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinom „(targeted therapy)“.

Die aktuellen Therapieempfehlungen der EAU (European Association of Urology) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Folgende Substanzen sind verordnungsfähig:

BEVACIZUMAB (Avastin®)

Bevacizumab ist ein rekombinierter monoklonaler Antikörper, der VEGF-A bindet. Bevacizumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 2 Wochen als Infusion verabreicht. Bei der ersten Infusion sollte die Infusionsdauer 90 Minuten betragen, bei guter Verträglichkeit kann ab der 2. Therapie über 60 Minuten infundiert werden, später besteht die Möglichkeit einer weiteren Verringerung der Infusionszeit bis auf 30 Minuten.

In einer randomisierten Phase III Studie mit 649 Patienten wurde Bevacizumab (10 mg/kg KG i. v.) in Kombination mit Interferon Alpha (IFN-) gegen IFN- und Placebo verglichen. Die Ansprechrate in der Bevacizumab Gruppe war mit 31 % deutlich höher als die Ansprechrate von 13 % im Placebo-Arm. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war im Bevacizumab plus Interferon Alpha Arm mit 10,2 Monaten ebenfalls deutlich länger als im IFN- plus Placebo Arm (5,2 Monate). Eine statistisch signifikante Verlängerung der mittleren Überlebenszeit konnte nicht erzielt werden.

„Small molecules“

Zu dieser Gruppe gehören Multikinase-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren

SUNITINIB (Sutent®)

Sunitinib gehört zur Gruppe der multi-targeting Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und hemmt die Tumorneoangiogenese auf der molekularen Signalebene.

Die Wirkung von Sunitinib wurde in einer randomisierten Phase III Studie mit 750 Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und gutem oder intermediären Risikoprofil nachgewiesen. In dieser Studie erhielten 375 Patienten Sunitinib (50 mg p. o. über 4 Wochen mit 2 Wochen Therapiepause im Anschluss). 375 Patienten, die in den IFN- Arm randomisiert wurden, erhielten in der ersten

Woche 3 mal wöchentlich 3 Mio. IE IFN- s.c., in der zweiten Woche 6 Mio. IE IFN- s.c. und ab der dritten Woche 9 Mio. IE IFN- s.c.. Das mediane PFS für die mit Sunitinib behandelten Patienten lag bei 11 Monaten. Im Vergleich dazu lag es bei den Patienten im IFN- Arm bei 5 Monaten. Die objektive Ansprechrates für Sunitinib betrug 44 % gegenüber 11 % bei IFN- . In der Sunitinib Gruppe fanden sich 4 komplette Remissionen, in der IFN- Gruppe fanden sich 2 komplette Remissionen.

Sunitinib wird üblicherweise in einer Dosis von 50 mg (4 Wochen on – 2 Wo-

chen off) verabreicht. Eine kontinuierliche Gabe von 37,5 mg/Tag ist zunehmende Praxis.

SORAFENIB (Nexavar®)

Sorafenib ist ebenso ein oral applizierbares Bi-Acryl-Harnstoff-Molekül aus der Gruppe der multi-targeting Tyrosinkinase-Inhibitoren. Sorafenib wird täglich in einer Dosis von 2 mal 400 mg oral gegeben. In einer doppelblind randomisierten Phase III Studie an 903 zytokinrefraktären Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mit guter oder intermediärer Prognose) wurde Sorafenib gegen Placebo verglichen. Das PFS lag

bei Sorafenib bei 5,5 Monaten im Vergleich zu Placebo bei 2,8 Monaten ($p < 0,001$). Das mittlere Gesamtüberleben in der Sorafenib-Gruppe betrug 19,3 Monate und 15,9 Monate für die Placebogruppe. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

Pazopanib (Votrient®, GSK GmbH)

Pazopanib ist oral applizierbar und gehört zur Gruppe der multi-targeting Tyrosinkinaseinhibitoren.

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg einmal täglich (30 Min vor oder 2 Std. nach einer Mahlzeit). Bei mäßiger

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome

Medikament	Dosierung	Begleitmedikation	Hauptnebenwirkungen
BEVACIZUMAB (Avastin®, Roche Pharma AG)	10 mg/kg KG alle 2 Wochen als Infusion (Infusion initial über 90 Min.)	3 mal wöchentlich 9 Mio. IE IFN- s.c	Hämatologische Nebenwirkungen(NW),Anorexie, neurologische NW, Augenerkrankungen, Hypertonie, Dyspnoe, Epistaxis, Rhinitis, gastrointestinale NW, Proteinurie, Asthenie, Müdigkeit, Pyrexie, Schmerzen
SORAFENIB (Nexavar®, Bayer Vital GmbH)	2 mal 400 mg p. o. täglich		Lymphopenie, Hypophosphataemie, Blutungen, Hypertonie, gastrointestinale NW, dermatologische NW, Schmerzen, Müdigkeit
SUNITINIB (Sutent®, Pfizer Pharma GmbH)	50 mg einmal täglich p. o. über 4 Wochen, dann folgt eine 2 wöchige Therapiepause		Anämie, Neutropenie, Thrombopenie, Hypothyreose, Appetitlosigkeit, neurologische NW, Hypertonie, Epistaxis, gastrointestinale NW, dermatologische NW, Schmerzen, Müdigkeit, farbliche Veränderung der Haut/Haare
Pazopanib (Votrient®, GSK GmbH)	800 mg einmal täglich p. o.		Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Blutdrucksteigerung, farbliche Veränderung der Haut und Haare, dermatologische NW, Anorexie
TEMSIROLIMUS (Torisel®, Pfizer Pharma GmbH)	25 mg einmal pro Woche als Kurzinfusion	30 Minuten vor Infusionsbeginn Diphenhydramin (25 – 50 mg i. v.) oder ein anderes Antihistaminikum	Anämie, Übelkeit, Ausschlag, Anorexie, Ödeme (incl. Gesichtsödem), Asthenie, Pneumonitis
EVEROLIMUS (Afinitor®, Novartis Pharma GmbH)	1-mal täglich 10 mg p. o.		Infektionen, Anämie, Neutropenie, Thrombopenie, Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hypophosphataemie, Epistaxis, Dyspnoe, Pneumonitis, neurologische NW, gastrointestinale NW, Transaminasen-Anstieg, dermatologische NW, Schmerzen, Müdigkeit

Tabelle 4: Risikoadaptierte Therapie

Therapie	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie Evidenzlevel 1
Erstlinien-Behandlung	Gute und intermediäre Prognose	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab+ IFN-a
	Schlechte Prognose	Temsirolimus
Zweitlinien-Behandlung	Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib Pazopanib
	Refraktär gegen VEGF- oder TK- Inhibitoren	Everolimus
	Refraktär gegen mTOR- Inhibitoren	Keine Daten verfügbar

Leberfunktionsstörung erfolgt eine Dosisreduktion auf 200 mg, bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Pazopanib kontraindiziert.

Eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase III Studie an 435 Patienten mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom zeigte ein mittleres PFS (primärer Endpunkt der Studie) von 9,2 Monaten verglichen mit 4,2 Monaten in der Placebo Gruppe ($p < 0,001$). Die Patienten waren entweder unbehandelt oder maximal mit Zytokinen vorbehandelt, wobei eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die nicht vorbehandelten Patienten am meisten profitierten (PFS 11,1 Monate).

Pazopanib wurde von der FDA im Oktober 2009 zugelassen und steht seit Juli 2010 unter der Auflage durch die europäische Arzneimittelkommission (EMA), dass weitere Vergleichsdaten aus der laufenden direkten Vergleichsstudie (COMPARZ) zwischen Sunitinib und Pazopanib zur First-line-Therapie zur Verfügung gestellt werden für die Erstlinienbehandlung und für die Behandlung nach Zytokintherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Die Rekrutierung der 876 Patienten der COMPARZ-Studie ist bereits abgeschlossen.

TEMSIROLIMUS (Torisel®, Pfizer Pharma GmbH)
Temsirolimus gehört zur Gruppe mTOR (mammalian target of rapamycin)-Inhi-

bitoren. Temsirolimus wird in einer Dosis von 25 mg einmal pro Woche als Kurzinfusion verabreicht. 30 Minuten vor Infusionsbeginn sollte Diphenhydramin (25–50 mg i. v.) oder ein anderes Antihistaminikum verabreicht werden. Eine randomisierte Phase III Studie für die Erstlinien Therapie an 626 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit schlechter Prognose hat bei Aufteilung in drei Therapiearme (1. IFN- (bis zu 18 Mio. IE s.c. 3-mal wöchentlich), 2. Temsirolimus (25 mg pro Woche i. v.), 3. Eine Kombination von IFN- (6 Mio. IE s.c. 3-mal wöchentlich) plus Temsirolimus (15 mg pro Woche i. v.)) hat gezeigt, dass die Substanz ein besseres Gesamtüberleben erzielt, als die IFN- Therapie. Das mittlere Gesamtüberleben für die 1. Gruppe (nur IFN-) betrug 7,3 Monate, für die Gruppen 2. (Temsirolimus) und 3. (Kombinationstherapie) 10,9 und 8,4 Monate.

EVEROLIMUS (Afinitor®, Novartis Pharma GmbH)
Everolimus ist ein Rapamycinderivat und gehört wie Temsirolimus zur Gruppe der mTOR-Inhibitoren. Es ist oral applizierbar und wird einmal täglich als Tablette (10 mg) eingenommen. Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase III Studie an 410 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (im Progress nach Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib oder einer Kombinationstherapie aus beiden Medikamenten) zeigte ein mittleres PFS von 4,9 Monaten verglichen mit 1,9 Monaten in der Placebogruppe

FAZIT

Der medikamentöse Therapieansatz und die medikamentösen Therapieoptionen haben sich in den letzten Jahren durch die Entwicklung neuer Medikamente grundlegend geändert und verbessert.

($p < 0,001$). Das Gesamtüberleben nahm nicht zu beziehungsweise war schwer beurteilbar, da die Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden, auf das Verum wechseln konnten.

Literatur

1. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–296.
2. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al.: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.

5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.

6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al.: Pazopanib in locally advanced or

metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.

Interessenkonflikte

Vom Autor und dem Koautor wird ein Interessenkonflikt verneint.

Dr. med. Fritz Kuhl, Duisburg

f.kuhl@kkd.de

Professor Dr. med. Dr. Detlef Rohde,

Duisburg

d.rohde@kkd.de

Bewährtes und Neues in der Behandlung akuter Migräneattacken

Die Migräne ist mit einer Prävalenz von 8 % bei Männern und 14–16 % bei Frauen eine der häufigsten Schmerzerkrankungen und führt nicht nur zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Betroffenen sondern auch zu hohen Kosten im Gesundheitssystem durch Fehltag am Arbeitsplatz und Therapiekosten. Bei der Migräne kommt es zu häufig halbseitigen pulsierenden und pochenden Kopfschmerzen verbunden mit Übelkeit, Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit sowie allgemeinem Krankheitsgefühl. Die Attacken dauern zwischen 4 und 72 Stunden. Im Folgenden sollen etablierte und neue Ansätze zur Behandlung akuter Migräneattacken kurz dargestellt werden.

Analgetika

Einfache Analgetika sind bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Migräne zur Behandlung akuter Migräneattacken ausreichend wirksam. Dies ist wissenschaftlich gut belegt für Acetylsalicylsäure (1), Naproxen (2), Ibuprofen (3) und Diclofenac. Paracetamol ist weniger gut wirksam und auch, wenn es häufiger und vor allem hochdosiert eingenommen wird, wegen seiner Nebenwirkungen an der Leber nicht unproblematisch. Metamizol ist wirksam (4), wobei die Wirksamkeit aber in prospektiven placebokontrollierten Studien deutlich schlechter belegt ist als für die oben genannten nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika.

Triptane

Ein Durchbruch in der Behandlung akuter Migräneattacken war die Einführung der Triptane. Diese helfen insbesondere bei Patienten, bei denen Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika nicht ausreichend wirksam sind. Sie stehen in ganz unterschiedlichen Anwendungsformen zur Verfügung, wobei der Nasenspray sich für Patienten eignet, bei denen bereits früh Übelkeit und Erbrechen bestehen, und die subkutane Applikationsform mit dem Autoinjektor von Sumatriptan für Patienten, bei denen die anderen Anwendungsformen der Triptane nicht wirksam sind. In großen Metaanalysen ergeben sich Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Triptanen (5), wobei dies übertragen auf einzelne Patienten nicht immer zutrifft. Manchmal ist es notwendig, alle sieben im Markt verfügbaren Triptane bei einem Patienten auszuprobieren, bis man das Triptan findet, das das beste Verhältnis zwischen Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen bietet.

Sicherheit der Triptane

Wir besitzen heute genügend Erfahrung mit den Triptanen, um festzustellen zu können, dass bei Beachtung der Kontraindikationen (siehe unten) Triptane sichere Medikamente sind (6, 7). Die überzeugendsten Daten stammen von Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz, die zum Teil über einen Zeitraum von 10 Jahren bis zu vier- oder sechsmal täglich Sumatriptan injizieren, ohne dass es zu vaskulären oder

Organschäden kam. Inzwischen gibt es auch umfangreiche Daten aus Schwangerschaftsregistern, die nahelegen, dass Triptane nicht teratogen sind und Schwangerschaft und Geburt nicht negativ beeinflussen (8, 9). Dessen ungeachtet werden sie zurzeit noch als in der Schwangerschaft kontraindiziert bezeichnet.

Triptane als OTC-Präparate

Vor 3 Jahren wurde Naratriptan aus der Verschreibungspflicht befreit und ist als Formigran® erhältlich. In der frei verkäuflichen Form ist Naratriptan in Packungen à 2 Tabletten verfügbar, um die zu häufige Einnahme und damit die Entwicklung eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes zu verhindern. Dessen ungeachtet sind in den letzten Monaten erste Berichte über die zu häufige Einnahme von Formigran® eingegangen, so dass dieses Problem auch von Apothekern aktiv angegangen werden muss. In Kürze werden weitere Triptane aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Festbetragsregelung bei den Triptanen

Bei der Einführung der Triptane in den Jahren 1993 bis 1995 gab es erstaunliche Unterschiede in der Verschreibungshäufigkeit. Während zwischen 70 und 80 % aller Patienten, die privat versichert waren und unter einer Migräne litten, Triptane erhielten, war dies nur bei 20% der Patienten der Fall, die gesetzlich versichert sind. Dabei kann wohl kaum unterstellt werden, dass Privatpatienten

unter stärkeren Migräneattacken leiden als Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Am 1.12.2010 trat eine neue Festbetragsregelung für Triptane in Kraft. Ab diesem Zeitpunkt werden orale Triptane nur bis zum Festbetrag durch die Krankenkassen erstattet. Die Festbeträge betragen beispielsweise 15,20 Euro für 2 Tabletten. Außer dem generischen Sumatriptan und Rizatriptan (Maxalt®)-Tabletten erfüllt keines der anderen Triptane die Voraussetzungen der Festbetragsregelung, so dass hier zum Teil erhebliche Zuzahlungen durch Patienten zu leisten sind. Die Tatsache, dass die Firmen (außer MSD), die Triptane im Markt haben, ihre Preise nicht auf das Festpreisniveau senken, beruht überwiegend darauf, dass die ausländischen Firmenzentralen offenbar kein Verständnis für den deutschen Markt und für Patienten in Deutschland haben und sich der Festpreisregelung nicht anschließen.

Kombinationstherapie

Ähnlich wie in anderen Bereichen der Schmerztherapie wurden in den letzten Jahren auch Kombinationstherapien zur Behandlung von akuten Migräneattacken untersucht. In der Zwischenzeit ist durch große Studien belegt, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein etwas wirksamer ist als die Einzelsubstanzen (10). Klinische Beobachtungen legen freilich nahe, dass diese Kombination eventuell bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen hat. In den Vereinigten Staaten ist in der Zwischenzeit die Fixkombination von Sumatriptan und Naproxen zugelassen, die etwas wirksamer ist als die beiden Einzelsubstanzen (11). In Europa hat die europäische Zulassungsbehörde berechtigterweise die Zulassung für eine fixe Kombination verweigert. Dies ist aus Sicht des Autors begrüßenswert, da es dem behandelnden Arzt die Therapiefreiheit gibt, ein Triptan seiner Wahl mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum seiner Wahl zu kombinieren. So würde man bei nicht ausrei-

chender Wirksamkeit eines Triptans dieses beispielsweise mit 400 mg Ibuprofen kombinieren und bei dem Problem des Wiederauftretens von Migränesymptomen bei begrenzter Wirkdauer der Triptane ein lang wirksames retardiertes Nichtsteroidales Antirheumatikum vier bis acht Stunden nach Einnahme des Triptans empfehlen.

Neue Entwicklungen

Triptane wirken vasokonstriktiv und sind daher nach wie vor bei Patienten mit schwerwiegenden vaskulären Erkrankungen wie Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt, TIA und ischämischen Insult und schlecht eingestellter Hypertonie kontraindiziert. Daher lag es nahe, neue Substanzen zu entwickeln, die einen anderen Wirkungsmechanismus haben und keine vasokonstriktiven Eigenschaften besitzen. Diese Substanzen können dann Patienten mit Kontraindikationen für Triptane verabreicht werden bzw. sind gedacht für Patienten, bei denen Triptane nicht ausreichend wirksam sind oder wegen Nebenwirkungen nicht toleriert werden. Eine neue Substanzgruppe sind Antagonisten am Calcitonine gene related peptide (CGRP)-Rezeptor. CGRP ist der potenteste Vasodilatator und wird während Migräneattacken ausgeschüttet. Telcagepant ist ein CGRP-Antagonist, der in mehreren klinischen Studien seine Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken belegt hat (12–14). Die Wirksamkeit ist etwa der von Triptanen vergleichbar. Bei Langzeituntersuchungen mit täglicher Anwendung im Rahmen einer Studie zur Prophylaxe der Migräne zeigte sich dann allerdings bei einigen Patienten eine Erhöhung der Leberwerte, so dass eine Zulassung von Telcagepant noch davon abhängt, ob eine ausreichende Sicherheit bei intermittierender Einnahme gewährleistet werden kann.

Eine neue Substanzgruppe sind Serotonin 1F-Rezeptoragonisten (5HT1F-Agonisten). Diese Substanzen sind bei Migräne wirksam (15), haben aber ebenfalls keine vasokonstriktiven Eigenschaften.

FAZIT

Es gibt in der Zwischenzeit eine Vielzahl von therapeutischen Ansätzen zur Behandlung akuter Migräneattacken. Bei Patienten, bei denen Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika nicht wirksam sind, sind weiterhin Triptane Substanzen der ersten Wahl. Diese können ggf. auch mit nichtsteroidalen Antirheumatika kombiniert werden. In der Entwicklung befinden sich CGRP- und 5HT1F-Agonisten.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor nachgefragt werden.

Interessenkonflikte

(Kopfschmerz)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an Klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, CoLucid, Coherex, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, Mennerini, Minster, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, SanofiAventis, Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag und Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), und die Europäische Union (EU). Prof. Hans-Christoph Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
h.diener@uni-essen.de
hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Über die Migräneprophylaxe erscheint im nächsten Heft von demselben Autor eine Übersicht. Die Red.

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie

Einleitung

Die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Neben den lange bekannten Knochenstoffwechsel-Veränderungen ist heute der Fokus auch auf die kardiovaskulären Auswirkungen des gestörten Calcium-, Phosphat- und Parathormon-Stoffwechsels gerichtet. Es ist erwiesen, dass ein entgleister Parathormonspiegel, erhöhte Serum-Phosphat und erhöhtes Serum-Calcium ein erhebliches kardiovaskuläres Risiko für den Niereninsuffizienten darstellen (1,2). Jedoch sind Störungen des Para-

thormon-, Phosphat- und Calcium-Stoffwechsels durch neue Medikamente beeinflussbar. Die Therapiemöglichkeiten sind heute vielfältiger, durch die Einführung des Calcimimetikums Cinacalcet, calciumfreier Phosphatbinder und neuerer (auch intravenöser) Vitamin-D-Präparationen.

Vitamin D Therapie

Die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus ist seit den 1980er Jahren etabliert (3,4). Die Behandlung mit aktivem Vitamin D (1,25-Vitamin-

D3) ist jedoch nicht nebenwirkungsfrei und hat daher zu einer Weiterentwicklung dieser Therapie geführt. Eine Vitamin-D-Therapie (1,25-Vitamin-D3) ist mit einem möglichen Serum-Calcium und Serum-Phosphatanstieg und einer überschießenden Parathormon-Suppression assoziiert. Dies kann zu einer sogenannten adynamen Knochenerkrankung mit Frakturen, extraossären Verkalkungen und arteriellen Wandversteifungen führen. Um diese unerwünschten Nebenwirkungen zu umgehen, wurde mit Paricalcitol (Zemplar®), ein Vitamin-D-Analogon, in die Therapie

Übersicht zu Dosen und Preisen

Substanz	Handelsnamen	Wirkprinzip	Niedrige Tages-Dosis	Hohe Tages-Dosis	Tagestherapie-Kosten (€)
Algeldrat	Antiphos®	Phosphatbinder	3 x 1 zu 600 mg	4 x 5 zu 600 mg	1,09–7,30
Alphacalcidol	Einsalpa®	Vitamin-D-Analogon	~ 1x1 mcg		~1,18
Aluminium-Chlorid-Hydroxyd-Kompl.	Phosphonorm®	Phosphatbinder	3 x 300 mg	6 x 300 mg	1,48–2,97
Calcitriol	Rocaltrol® Generika	Vitamin-D-Analogon	1 x 0,25 mcg	1 x 0,5 mcg	0,82–1,37
Calciumacetat	PRORENAL®	Generika Kalzium-Binder	3 x 3 Ftbl. zu 500 mg	3 x 2 Ftbl. zu 950 mg	0,81–0,83
Cinacalcet	(Mimpara®)	Calcimimetikum	1 x 30 mg	1 x 180 mg	8,78–51,28
Kalziumcarbonat	Generika	Phosphatbinder	1 x 1 Kautabl. z u 1.250 mg	2 x 1 Kautabl. zu 1.250 mg	0,25–0,5
Lanthan-Carbonat	(Fosrenol®)	Phosphatbinder	1 x 1500 mg (=3 Ktbl.)	1 x 3000 mg (=6 Ktbl.)	7,55–9,96
Paricalcitol	(Zemplar®)	Vitamin-D-Analogon	1 x 0,5 mcg	1 x 2 mcg	2,5–10
		als i.v. Gabe	5 mcg/Woche	15 mcg/Woche	3,73–18,64
Sevelamer	(Renagel®)	Phosphatbinder	3 x 1Ftbl. zu 800 mg	3 x 2Ftbl. zu 800 mg	4,96–9,92

des sekundären Hyperparathyreoidismus eingeführt. Beobachtungen in Studien dokumentierten einen schnelleren Parathormon-Rückgang im Vergleich zur Therapie mit aktivem Vitamin-D, und eine Hypercalciämie war seltener. Allerdings hatten dennoch 60 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten zumindest eine Hypercalciämie-Episode (5). Weitere Vitamin-D-Analoga sind Doxercalciferol (6) und Maxacalcitriol (7), die jedoch derzeit in Deutschland (noch) nicht im Einsatz sind. Eine Renaissance erfährt derzeit auch das klassische 25-Vitamin-D3. Eine Hypovitaminose soll einen ausgeprägteren sekundären Hyperparathyreoidismus auslösen, und ein ausreichender 25-Vitamin-D3 Spiegel erhöht die Kapazität zur endogenen 1,25-Vitamin-D3 Synthese (8). Nicht unerwähnt sollten die pleiotropen Effekte von 25-Vitamin-D3 u. a. auf die Karzinogenese (Suppression) bleiben.

Phosphatbinder

Aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen wurde der Einsatz von Aluminium-haltigen Phosphatbindern aufgegeben. Sie wurden von Calcium-haltigen Salzen abgelöst, die jedoch durch intestinale Calciumabsorption in einem Fünftel der Patienten zu einer Hypercalciämie führten. Es gibt im Wesentlichen zwei Präparationen: einmal Calcium-Acetat und zum anderen Calcium-Carbonat. Die Calcium-Acetat-Verabreichung soll weniger Hypercalciämie verursachen (9). Eine Alternative stellt inzwischen Sevelamer (Renagel®, Renvela®) dar, ein Calcium- und Aluminium-freier Phosphatbinder (10). Sevelamer ist ein nichtresorbierbares Polymer, das neben Phosphat auch Lipide bindet und zu einer Reduktion des LDL-Spiegels um 15 bis 31 % beim Hämodialysepatienten geführt hat. Ob dieser Effekt sich auf die kardiovaskuläre Mortalität auswirkt, ist derzeit noch nicht eindeutig belegt. Ein weiterer Calcium- und Aluminium-freier Phosphatbinder ist Lanthan-Carbonat (Fosrenol®) (11). Lanthan gehört zu den seltenen Erden und hat eine hohe Bindungskapazität für Phosphat. Die Wirksamkeit ist durch Studien belegt, und das Medikament ist bereits seit mehr als drei Jahren in den USA zugelassen. Studien zur Ver-

FAZIT

Die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus ist vielschichtig und muss differenziert durchgeführt werden. Die Behandlung ist zwingend notwendig, weil nicht nur Knochenerkrankungen mit gravierenden Folgen entstehen, sondern auch erhebliche Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem vorkommen. Die immer noch grundlegende Therapie umfasst die Substitution von Vitamin D und die Resorptionshemmung von

Phosphat aus dem Darm. Für beide Maßnahmen stehen neuere, jedoch auch teurere, Medikamente zur Verfügung. Ihre Anwendung sollte in einem Stufenschema erfolgen. Cinacalcet (Mimpara®) stellt eine neue Dimension der Therapie dar, weil hier eine direkte Hemmung der Bildung des Parathormons erreicht wird und so eine Operation überflüssig werden kann.

träglichkeit liegen ebenfalls vor und zeigen nach drei Jahren Behandlung keine gravierenden Nebenwirkungen.

Calcimimetika

Calcimimetika sind eine neue Stoffklasse, die eine Reduktion der Parathormonsynthese ohne Serum-Calcium- oder Serum-Phosphatanstieg bewirken (12). Cinacalcet (Mimpara®) ist in Phase I- bis Phase-III-Studien als sicher und vor allem wirksam getestet worden. In diesen Studien war bei knapp der Hälfte der Patienten eine Reduktion des Parathormonspiegels unter 250 pg/ml nachweisbar. Zusätzlich konnte ein Rückgang des Serum-Phosphatspiegels um 8,4 % und eine etwas geringere Reduktion des Serum-Calciumspiegels dokumentiert

werden (13). Eine Parathyreoidektomie war bei Cinacalcet-behandelten Patienten signifikant seltener nötig. Präliminäre Daten belegen zudem eine geringere Frakturhäufigkeit und weniger kardiovaskuläre Ereignisse bei Cinacalcet behandelten Patienten.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor nachgefragt werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Martin Zeier, Heidelberg
martin.zeier@med.uni-heidelberg.de*

Mycophenolat oder Azathioprin als Erhaltungstherapie einer ANCA-positiven Vasculitis?

Eine Remission bei ANCA¹-positiver Vasculitis (Wegenerscher Granulomatose und mikroskopischer Polyarteriitis) wird in der Regel mit einer Initialtherapie mit Cyclophosphamid und Prednison über 3–6 Monate erreicht. Danach schließt sich eine möglichst verträgliche Erhaltungstherapie an, da es im Verlauf bei bis zu 50 % der Patienten zu Rezidiven kommt. Mycophenolat-Mofetil

(MMF) hat Azathioprin (AZA) in einigen anderen Indikationen (z. B. in der Transplantationsmedizin) aus der Langzeitbehandlung verdrängt. Ist MMF dem AZA in der Remissionserhaltung ANCA-positiver Vasculitiden überlegen?

Hiemstra und Kollegen der European Vasculitis Study Group (EUVAS) gingen dieser Frage nun in einer für die Medika-

tion nicht verblindeten, randomisierten Studie nach (1). In 42 Zentren in 11 europäischen Ländern wurden über 7 Jahre 175 Fälle von neu diagnostizierter Wegenerscher Granulomatose und mikroskopischer Polyarteriitis rekrutiert. Von diesen wurden 13 Patienten ausgeschlossen, da sie die Induktionstherapie nicht beendeten. Sechs Patienten erreichten keine Remission.

Dann wurden 156 Patienten nach einer Induktionstherapie mit Cyclophosphamid und Prednison einer Erhaltungstherapie mit AZA (n = 80) oder MMF (n=76) zugeordnet und im Median über 39 Monate nachbeobachtet. Die Dosierung für AZA betrug: 2mg/kg KG für die ersten 12 Monate, 1,5 mg/kg KG für Monat 12–18, 1 mg/kg KG ab Monat 18. Nach 42 Monaten wurde die Therapie beendet. MMF wurde mit 2000 mg/Tag für die ersten 12 Monate, mit 1500 mg/Tag für Monate 12–18 und mit 1000 mg/Tag nach 18 Monaten bis zum Absetzen nach 42 Monaten dosiert. Dosisreduzierungen wurden bei Auftreten von Leukopenien

(< 4000/ml) durchgeführt. Bei sechs Patienten in der AZA-Gruppe und zwei Patienten in der MMF-Gruppe mussten die Medikamente wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden. Alle Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen. Als Rückfall („major relapse“) wurde gewertet, wenn es zum Neu- oder Wiederauftreten einer Organbeteiligung, zurückzuführen auf die aktive Vasculitis, kam. In der MMF-Gruppe erlitten 42 von 76 Patienten einen Rückfall, in der AZA-Gruppe 30 von 80 Patienten. Dieser Unterschied war signifikant (Hazard ratio 1,69, 95 %-Konfidenzintervall 1,06–2,70, P = 0,03). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten 22-mal bei 13 Patienten in der AZA-Gruppe und 8-mal bei 8 Patienten in der MMF-Gruppe auf (Hazard ratio 0,53, 95 %-Konfidenzintervall 0,23–1,18; p = 0,12).

Literatur

1. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al.: Mycophenolate mofetil vs azathioprine

FAZIT

Mycophenolat ist bei der Remissionserhaltung ANCA-positiver Wegenerscher Granulomatose und mikroskopischer Polyarteriitis weniger wirksam als Azathioprin. Es ist daher in dieser Indikation nicht die erste Wahl.

for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 2381-2388.

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare der Firmen Boehringer-Ingelheim und Novartis.

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

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Febuxostat zur Behandlung der Gicht.

Febuxostat (Adenuric®) ist ein Xanthin-Oxydase-Hemmer (1). Seine niedrige Dosis liegt bei 80, die höhere bei 120 mg täglich. Die Substanz wird schnell und gut nach oraler Gabe resorbiert, kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden und wird hepatisch und renal eliminiert. Sie muss also nur bei schwerster Niereninsuffizienz angepasst dosiert werden.

Wo liegen nun die Unterschiede zum altbewährten Allopurinol? Febuxostat wird wie Allopurinol gut vertragen. In der höheren Dosis (120 mg) scheint es den üblichen 300 mg Allopurinol in der Wirksamkeit überlegen zu sein. Jedoch fehlen Studien, die Febuxostat mit Allopurinol vergleichen und in denen dieses bis zu dem Maximum von 900 mg titriert

wurde. Somit ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat verglichen mit einer hohen Dosis Allopurinol nicht bekannt. Die Substanz wird nicht empfohlen, wenn eine ischämische Herzerkrankung oder eine Herzinsuffizienz vorliegt. Somit kann sie bei älteren Menschen oft nicht ohne Bedenken gegeben werden. Ebenso wie Allopurinol darf Febuxostat nicht mit Azathioprin kombiniert werden, da dadurch die Wirkspiegel des Immunsuppressivums deutlich erhöht werden. Wie immer bei einer neu eingeführten Substanz liegen Langzeit-Sicherheitsdaten nicht vor. Entscheidend ist, dass das Medikament sehr viel teurer ist als Allopurinol: bei der Tagesdosis von 80 mg entstehen Kosten etwa um 1,40 Euro, während eine Tablette Allopurinol zu 300 mg für 0,15 Euro zu haben ist.

FAZIT

Febuxostat ist ein „Nischenpräparat“. Es darf laut Zulassung nur angewendet werden, wenn Uratablagerungen schon erfolgt sind, d. h. nicht bei asymptomatischer Hyperurikämie. Eine Indikation ist aus unserer Sicht nur gegeben, wenn Patienten Allopurinol nachweislich nicht vertragen oder wenn Allopurinol nicht genügend wirkt, trotz optimaler Dosierung. Von einer Gabe bei chronischen Herzerkrankungen wird abgeraten.

Literatur

1. Febuxostat for gout. Drug Ther Bull 2010; 48: 78–82.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Kann die Gabe von Oseltamivir die Krankheitsprogression bei Patienten mit klinisch unkomplizierter pandemischer 2009 Influenza A/H1N1 verringern?

Der Nutzen von Oseltamivir (Tamiflu®) ist nach wie vor umstritten. Insofern erscheint die Studie von Yu und Mitarbeitern Interessant (1). Neben der Frage, ob Oseltamivir überhaupt wirksam ist, ist fraglich, ob bei nachgewiesener Wirksamkeit der therapeutische Effekt groß genug ist, um einen breiten Einsatz vor allem bei ansonsten gesunden Personen ohne Risikofaktoren – einem typischen Patientenkollektiv im ambulanten Bereich – zu rechtfertigen. In dieser Arbeit wurden klinische Daten von 1.291 chinesischen Patienten mit gesicherter pandemischer 2009 Influenza retrospektiv analysiert. Im Rahmen der frühen Phase der Pandemie bis zum 31. Juli 2009 wurden alle Patienten mit dem klinischen Verdacht auf pandemische 2009 Influenza stationär aufgenommen. Der Altersmedian der 1.291 Patienten lag bei 20 Jahren. Alle Patienten hatten einen unkomplizierten Verlauf, d. h. keiner entwickelte Symptome einer unteren Atemwegsinfektion mit Dyspnoe. Bei 920 Patienten wurde eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt.

Ein erheblicher Anteil der Patienten (983/1.291 (76 %)) erhielt eine Oseltamivir-Standardtherapie über fünf Tage. Von den Patienten mit Therapie wurden 839/983 (85 %) innerhalb der ersten vier Tage nach Symptombeginn mit Oseltamivir behandelt, davon 363/983 (37 %), wie empfohlen, innerhalb der ersten zwei Tage nach Symptombeginn. 37 % aller Patienten erhielten zusätzlich eine Antibiotikatherapie und 26 % Antipyretika.

Zur klinischen Wirksamkeit von Oseltamivir konnte in einer multivariaten Analyse erwartungsgemäß gezeigt werden, dass das gänzliche Fehlen einer Oseltamivir-Therapie, ein verzögerter Behandlungsbeginn (später als zwei Tage nach Symptombeginn) und das Vorhandensein von radiologischen Zeichen einer Pneumonie unabhängige Risikofaktoren für eine verlängerte Fieberdauer (> 5

Tage) waren. Allerdings waren 50 % der Patienten bereits nach 2–3 Tagen fieberfrei und 90 % innerhalb von 5 Tagen. Die Daten sind in der Studie nicht so aufbereitet, dass sich für die Fieberdauer eine number needed to treat (NNT) berechnen lassen würde.

Außerdem hatten Patienten mit Oseltamivir – unabhängig von der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Oseltamivir-Gabe – signifikant seltener eine radiologisch diagnostizierte Pneumonie. Bei genauer Analyse ergibt sich bei diesem Kollektiv eine NNT von 3,6 für die Verhinderung einer radiologischen Pneumonie durch eine Oseltamivir-Therapie während der ersten beiden Erkrankungstage und bei späterem Therapiebeginn (2.–4. Tag) eine NNT von 4,1.

Fazit der Autoren: Die Gabe von Oseltamivir verminderte – in dieser Studie – bei jungen und bis dahin gesunden Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf einer pandemischen 2009 Influenza das Risiko des Entstehens von radiologischen Zeichen einer Pneumonie weitgehend unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe nach Symptombeginn.

Bewertung der Referenten: Die hier vorgestellten retrospektiv erhobenen Daten scheinen auf den ersten Blick Ergebnisse anderer Studien zum frühen Gebrauch

von Oseltamivir zu bestätigen (2). Demgegenüber stehen Ergebnisse einer jüngst publizierten Meta-Analyse der Cochrane Collaboration zur Therapie von Erwachsenen mit Oseltamivir. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die vorhandenen und zugänglichen Daten das bisherige Vertrauen zur Effektivität von Oseltamivir zur Behandlung der Influenza bei zuvor gesunden Erwachsenen nicht unterstützen (3;4).

Auch die hier vorgestellte Studie von Yu und Mitarbeitern wirft erhebliche Fragen auf: Kritisch zu beurteilen ist vor allem die Definition einer radiologischen Pneumonie als Maß für Erfolg. Auffälligerweise wies kein einziger der 110 Patienten mit einem radiologischen Hinweis auf eine Pneumonie klinische Zeichen einer unteren Atemwegsinfektion auf. Dies lässt Zweifel an der korrekten Interpretation der Röntgenbilder aufkommen. Zudem fehlen sowohl radiologische Nachuntersuchungen, die zeigen könnten, dass die im Erstbefund erhobenen Zeichen in der Kontrolle nicht mehr nachweisbar gewesen wären, wie auch weiterführende mikrobiologisch-diagnostische Untersuchungen, um nach anderweitigen Ursachen einer Pneumonie zu suchen. Auch Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen fehlen in dieser Studie gänzlich. Insgesamt schränkt auch der retrospektive Charakter die Aussagekraft ein.

FAZIT

Die Gabe von Oseltamivir verminderte – in dieser Studie – das Risiko des Entstehens von radiologischen Zeichen einer Pneumonie – weitgehend unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe nach Symptombeginn. Leider ist aufgrund erheblicher Mängel der Publikation und insbesondere wegen des Fehlens von klinisch relevanten Erfolgsparametern diese Arbeit von nur sehr eingeschränkter Aussagekraft. Es bleibt dabei, dass eine breite

und unreflektierte Anwendung von Oseltamivir bei sonst gesunden Patienten ohne Risikofaktoren zurzeit nicht von validen Daten unterstützt wird (3). Anzumerken bleibt, dass es zunehmend Berichte über Oseltamivir-resistente pandemische 2009 Influenzaviren gibt, v. a. bei immunsupprimierten Patienten. Dies lässt einen unkritischen Einsatz von Oseltamivir bedenklich erscheinen (4).

Literatur

1. Yu H, Liao Q, Yuan Y et al.: Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A(H1N1): opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010; 341: c4779.
2. Ling LM, Chow AL, Lye DC et al.: Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 963–969.
3. Jefferson T, Jones M, Doshi P et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 2: CD001265.
4. Hill-Cawthorne GA, Schelenz S, Lawes M, Dervisevic S: Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 in patient with impaired immune system. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1185–1186.

Interessenkonflikte

M. P. hat in den letzten 5 Jahren Vortrags-honorare von der Fa. Roche erhalten.
B. G. hat in den letzten 5 Jahren Vortrags-honorare von der Fa. Roche erhalten.

*Prof. Dr. med. Barbara Gärtner,
Homburg
vibgae@uks.eu
und*

*Dr. med. Marcus Panning, Freiburg
marcus.panning@uniklinik-freiburg.de*

Neue Arzneimittel

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 zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden 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.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

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

Trobalt® (Retigabin)

Indikation

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Pharmakologie und klinische Studien

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass die Wirkung von Retigabin vorwiegend auf der Öffnung von neuronalen Kaliumkanälen beruht, auf diesem Weg zu einer

Stabilisierung des Ruhemembranpotentials führt und inhibitorisch wirkt.

Für die Zulassung wurden drei doppelblinde RCT an insgesamt 1239 Patienten vorgelegt, die unter Therapie mit AED

weiterhin fokale Anfälle (einfach- und/oder komplex-fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung) aufwiesen. Die Epilepsie bestand bei ihnen im Mittel seit 22 Jahren. Sie erhielten Retigabin oder Placebo als Zusatztherapie.

In zwei Phase-III-Studien wurde Retigabin 600/900 mg/d (Studie 302) bzw. 1200 mg/d (Studie 301) mit Placebo als Zusatztherapie bei Patienten verglichen, die bereits ≥ 2 AED ohne klinischen Nutzen erhalten hatten, 1–3 AED in stabiler Dosis einnahmen und weiterhin Anfälle hatten. Primärer Endpunkt für die EU-

Bewertung

Retigabin kann als Zusatztherapie (add-on) die Häufigkeit fokaler Krampfanfälle reduzieren. Seine Wirksamkeit ist in höherer Dosierung (900–1200 mg) mit anderen Antikonvulsiva (AED) in dieser Indikation vergleichbar. In dieser Dosierung ist die Verträglichkeit eingeschränkt. Das Risikoprofil ist im Vergleich zu anderen AED noch unzureichend bewertbar. Daher sollte Retigabin derzeit nicht in der First-line-Zusatztherapie eingesetzt werden.

Zulassung war die Responderrate (prozentualer Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Häufigkeit monatlicher (= 28 Tage) fokaler Anfälle zwischen Baseline und Erhaltungstherapie). In den Studien zeigte sich gegenüber Placebo eine signifikant höhere Responderrate ($p < 0,001$). Die Responderrate in Studie 301 (Intention-to-treat(ITT)-Population) lag unter Placebo bei 22,6 %, unter 1200 mg Retigabin ($n = 119$) bei 55,5 %; in Studie 302 lag sie unter Placebo ($n = 164$) bei 18,9 %, unter 600 mg Retigabin ($n = 158$) bei 38,6 % und unter 900 mg Retigabin ($n = 149$) bei 47,0 %.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Trobalt® (Retigabin)	
Ältere Patienten	Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis. Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn: 150 mg/Tag. Aufdosierung: max. um 150 mg/Woche bis max. 900 mg/Tag.
Kinder und Jugendliche	Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min): Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis um 50 %; Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn 150 mg, Aufdosierung um 50 mg/Woche bis max. 600 mg/Tag.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7): Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis um 50 % (siehe eingeschränkte Nierenfunktion).
Anwendung bei Schwangeren	Anwendung wird nicht empfohlen; es liegen keine ausreichenden Daten vor.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Retigabin in die Muttermilch übergeht

In einer Phase-IIb-Studie wurde Retigabin 600/900/1200 mg/d mit Placebo als Zusatztherapie bei Patienten verglichen, die 1–2 AED in stabiler Dosis einnahmen und weiterhin Anfälle hatten. Primärer Endpunkt war die prozentuale Abnahme der Häufigkeit monatlicher fokaler Anfälle zwischen Baseline und doppelblinder (Titrations- und Erhaltungs-) Phase. Die Anfallshäufigkeit (ITT-Population $n = 396$) nahm unter Placebo ($n = 96$) im Median um 13,1 % (Standardabweichung [SD] 75,0; MW $-3,3$ %) unter 600 mg Retigabin ($n = 99$) um 23,4 % (SD 190,9; MW 8,6 %), unter 900 mg Retigabin ($n = 95$) um 29,3% (SD 70,4; MW $-14,2$ %) und unter 1200 mg ($n = 106$) um 35,2 % (SD 64,9; MW $-23,6$ %) ab. Nur Dosierungen von 900 mg ($p = 0,043$) und 1200 mg ($p < 0,001$), nicht aber von 600 mg Retigabin ($p = 0,199$) waren Placebo signifikant überlegen. Die zusätzliche Auswertung von Responderraten (zwischen Baseline und Erhaltungstherapie; ITT-Population) zeigte unter Placebo ($n = 78$) eine Rate von 25,6 %, unter Retigabin 600 mg ($n = 83$) von 27,7 %, unter 900 mg ($n = 74$) von 40,5 % und unter 1200 mg ($n = 68$) von 41,2 %. Nur Dosierungen von 1200 mg Retigabin waren einer Placebobehandlung signifikant überlegen ($p = 0,010$).

Dosierung und Kosten

Trobalt® (Retigabin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten pro Jahr [€] ^{3,4}
Filmtabletten	600 mg: 3 x 200 mg ³ 1200 mg: 3 x 400 mg ⁴	2002,42 3279,66

Stand Lauertaxe: 15.05.2011

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² Anfangsdosis 300 mg/Tag, Steigerung der Gesamtdosis um max. 150 mg/Woche je nach individuellem Ansprechen des Patienten bis zu einer wirksamen Erhaltungsdosis von 600–1200 mg/Tag;

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

⁴ Kosten für Erhaltungsdosis, ohne Aufdosierung.

Abbruchraten wegen UAWs lagen in den gepoolten Daten der Zulassungsstudien bei 10,5 % unter Placebo und dosisabhängig bei 17,4 %, 25,3 % bzw. 31,3 % unter Retigabin 600 mg, 900 mg, bzw. 1200 mg/d. Es wurden sehr wenige Patienten ≥ 65 Jahre eingeschlossen und erhielten Retigabin ($n = 8$). Damit fehlen belastbare Daten für ein wichtiges Pati-

entenkollektiv mit vermutlich geringerer Verträglichkeit.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr Häufig ($\geq 1/10$): Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Gewichtszunahme, Appetitzunahme, Verwirrheitszustände, psychotische Störungen, Halluzinationen, Desorientierung, Angst, Amnesie, Aphasie, Koordinationsstörungen, Drehschwindel, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Wortfindungs- u. Verständnisstörungen, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, Gangstörungen, Myoklonien, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Leberwerterhöhung,

Dysurie, Harnentleerungsverzögerung, Hämaturie, Chromaturie, Asthenie, Unwohlsein, periphere Ödeme. Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Hypokinese, Schluckstörungen, Hautausschlag, Hyperhidrosis, Harnverhalt, Nierensteine.

Kontraindikationen, Warnhinweise

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Warnhinweise: Vorsicht bei Risiko für Harnverhalt, QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln, verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Patienten ≥ 65 Jahre, Anzeichen für Suizidgedanken. Im Ärzteleitfa-

den zur Verordnung wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, Patienten u. a. zu informieren über: Symptom Harnverhalt, Nebenwirkung eines verlängerten QT-Intervalls, Einhaltung der Aufdosierung, um Risiko von Halluzinationen und psychotischen Störungen zu reduzieren.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Trobalt® vom 05.04.2011.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

„Aus der UAW-Datenbank“

Fulminantes Leberversagen unter Benzbromaron

Benzbromaron ist ein Urikosuricum, d. h. es führt über eine Hemmung der Harnsäureresorption im proximalen Tubulus zu einem verminderten Harnsäurespiegel im Serum. Bei behandlungsbedürftiger Hyperurikämie oder Gicht wird es nur als Medikament der zweiten Wahl bei Unverträglichkeit von Allopurinol angesehen (1).

Benzbromaron wurde im Jahre 2009 mit 8,5 Mio. DDD verordnet (Tendenz leicht steigend), ist also eine eher selten angewandte Substanz. Zusätzlich ist es auch in einem Kombinationspräparat mit Allopurinol vertreten (7,2 Mio DDD) (2)

Ein 74-jähriger Patient, bei dem hautallergische Reaktionen auf Allopurinol bekannt waren, erhielt wegen einer Hyperurikämie bei bekannter Gicht 100 mg

Benzbromaron über eine Zeitdauer von vier Wochen. An Nebenerkrankungen war eine Hypertonie bekannt, die mit Amlodipin 5 mg und Ramipril 10 mg behandelt wurde. Wegen Oberbauchschmerzen und entfärbtem Stuhl wurde der Patient stationär aufgenommen. Bei Aufnahme waren die Transaminasen massiv erhöht (GOT 3.206 U/l, GPT 5.046 U/l), das Bilirubin betrug 12,2 mg/dl. Im CT Abdomen und im MRT fand sich eine Cholezystolithiasis ohne Cholestasezeichen. Die Gastroskopie wies Ösophagusvarizen 1. Grades nach, was auf ein vorbestehendes Leberleiden hinweist. Eine Suche nach anderen Ursachen einer Hepatitis (Antikörperscreening) war ebenso wie der Test auf das HFE-Gen (Hämochromatose) negativ. Eine Leberbiopsie wurde aufgrund der schlechten Gerinnungssituation nicht durchge-

führt. Leider verstarb der Patient im fulminanten Leberversagen.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 23.2.2011) sind 15 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Benzbromaron zum Symptomenkomplex Leber/Galle erfasst.

In der Fachinformation zu Benzbromaron (1) wird die genannte UAW aufgeführt.

Im Jahr 2003 wurde das Medikament wegen Berichten über schwere Hepatotoxizitäten vom Originalhersteller Sano-fi-Synthelabo (3) vom Markt genommen. Es ist jetzt nur noch als Generikum alleine oder in Kombination mit Allopurinol

erhältlich. Diesen gesetzlich möglichen Weg, Marktrücknahmen rückgängig zu machen, halten wir für nicht akzeptabel. Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

1. Aliud Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Benzbromaron AL“. Stand: März 2008.
2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
3. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO: A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of

gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf* 2008; 31: 643–665.

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare der Firmen Boehringer-Ingelheim und Novartis.

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

Zitate

Kann man Betablocker bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) verordnen?

Mit dieser Frage setzt sich ein Artikel in dem *Journal Drug and Therapeutics Bulletin* (dtb) auseinander (1). Das dtb ist eine englische Zeitschrift, die wie AVP aus Gründen der Unabhängigkeit ohne Annoncen erscheint. Zunächst wird auf die Betablocker eingegangen. Während die der ersten Generation (zum Beispiel Propranolol, Sotalol) nicht selektiv sind und auch auf die Beta-II-Rezeptoren in der Lunge wirken, sind die Betablocker der zweiten Generation wie zum Beispiel Atenolol und Bisoprolol kardioselektiv und haben nur bei hohen Dosen eine Wirkung auf die Beta-II-Rezeptoren der Lunge.

Die COPD, zumeist durch inhalieren des Zigarettenrauchs bedingt, wird für die vorliegenden Zwecke definiert als ein Verhältnis von FEV₁/FVC von < 70 %. Hierbei steht FEV₁ für forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde, FVC für forcierte Vitalkapazität. Die FEV₁ wird in Prozent der FVC angegeben. Eine

„milde“ Einschränkung weist einen Prozentsatz bis 80, eine „mäßige“ von 80 bis 50 und eine „schwere“ von < 30 auf.

Bekanntlich ist die Zielgruppe häufig polymorbid, hat also zum Beispiel eine Herzinsuffizienz, eine KHK und einen Diabetes. Für die hier angestellten Überlegungen muss zwischen COPD und Asthma getrennt werden. Es wird berichtet, dass Asthma-Patienten, die Betablocker erhielten, eine akute schwere Bronchialkonstriktion erlitten und daran verstarben. Es muss unbedingt vermieden werden, dass Asthmapatienten Betablocker erhalten.

Leider ist die Datenlage zu der in der Überschrift gestellten Frage nicht sehr günstig. Zum Problem, ob kardioselektive Betablocker die Lungenfunktion herabsetzen, liegen jedoch placebokontrollierte Arbeiten vor. Offenbar senken sie die Lungenfunktion bei COPD nicht. Sie setzen auch nicht die Reagibilität ge-

genüber Beta-II-Agonisten wie etwa Formoterol herab. Beides ist jedoch bei selektiven Betablockern so.

Untersucht man Patienten mit COPD und einer KHK, die Betablocker bekommen, so müssen diese seltener stationär aufgenommen werden, als solche, die keine Betablocker erhielten.

Weiter wurde untersucht, ob COPD-Patienten, bei denen eine mit hohem Risiko behaftete kardiovaskuläre Operation notwendig war, von kardioselektiven Betablockern profitieren. Das Ergebnis: Die 30-Tage-Mortalitätsquote lag deutlich niedriger als bei der Vergleichsgruppe, die dies nicht erhalten hatte. Die OR lag bei 0,37 (CI 0,19 – 0,72). Auch für Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD wird die Gabe von Betablockern empfohlen. Allerdings wird dies mit einer vermehrten Rate an Schlaganfällen erkauft (vgl. AVP November 2009 S. 131 Betablocker, perioperativ von Nutzen?).

FAZIT

Die vorliegenden Daten reichen nach Meinung des dtb nicht zu einer definitiven Antwort in allen Punkten aus. Immerhin zeigen die Studien, dass Patienten mit COPD und KHK von der Gabe eines kardioselektiven Betablocker profitieren. Weiterhin kann aus den Studien geschlossen werden, dass ein kardioselektiver Betablocker bei

Patienten mit COPD und nicht zu weit eingeschränkter Lungenfunktion ($FEV_1/FVC > 50\%$) eingesetzt werden kann, ohne dass ihre Lungenfunktion weiter absinkt oder die Wirkungen der Beta-II-Agonisten antagonisiert werden. Asthma-Patienten sollten jedoch keine, auch keine kardioselektiven Betablocker erhalten.

Literatur

1. Can beta-blockers be used for people with COPD? *Drug Ther Bull* 2011; 49: 2–5.

Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint

Hö

Das Transplantationsgesetz – Zustimmungs- oder Widerspruchslösung?

Der Wiener Nephrologe Hörl berichtet über die Erfahrungen mit der Widerspruchslösung in Österreich (1). Bekanntlich gilt bei uns in Deutschland die sog. Zustimmungslösung d. h. der Patient muss zu Lebzeiten seine Einwilligung erklären („Organspenderausweis“) oder aber ein naher Angehöriger (Ehegatte, volljährige Kinder) muss zugestimmt haben. Es besitzen aber nur sehr wenige Menschen in Deutschland einen Organspenderausweis. Folglich muss der Arzt zugleich mit der Todesnachricht auch den Wunsch nach der Explantation vorbringen. Dies bedeutet in aller Regel eine Überforderung der Befragten.

Hörl führt in dem genannten Artikel aus, dass mit Einführung der Widerspruchslösung die Zahl der Organspender

- in Österreich von 4,6 auf 27,2 Spender / Mill. Einwohner innerhalb von 5 Jahren zunahm,
- in Belgien von 10,9 auf 41,3 Spender / Mill. Einwohner innerhalb von 3 Jahren stieg und
- in Singapur von 4,7 auf 31,3 Spender / Mill. Einwohner innerhalb von 3 Jahren hochschnellte.

In Österreich kann man der Organentnahme dadurch widersprechen, dass man sich in ein „Widerspruchsregister gegen Organspende“ eintragen lässt. Empfohlen wird auch ein Schriftstück, aus dem klar hervorgeht, dass die Organspende abgelehnt wird. Es genügt ein handschriftlicher informeller Zettel. Dieser ist am besten bei den Ausweispapieren aufzubewahren. Tatsächlich wird von diesen Möglichkeiten in Österreich kaum Gebrauch gemacht.

Jährlich fahren Hunderttausende von Deutschen nach Österreich, um den Urlaub zu verbringen, teils mit nicht ungefährlichen Aktivitäten wie Bergsteigen, Drachenfliegen und Skifahren. Ist jemand von diesen Touristen eigentlich einmal auf die Idee gekommen, dass er zum Organspender werden könnte? Gibt es einen Österreich-Urlauber, der ein entsprechendes Papier extra für diesen Fall geschrieben hat und bei sich trägt? Auch in Spanien gilt die Widerspruchslösung. Hat nur einer der Millionen Spanien-Urlauber ein solches Schreiben in der Tasche?

Angehörige geraten in schwere seelische Bedrängnis, wenn sie zugleich mit der

FAZIT

Die Widerspruchslösung steigert die Transplantationsraten dramatisch. Die Zustimmungslösung ist unbarmherzig: Einmal aus der Sicht dessen, der auf ein Transplantat wartet, dann aus der Sicht des Angehörigen, der um Zustimmung gebeten wird und nicht zuletzt aus der Sicht des Arztes, der Todesnachricht und Explantationswunsch zugleich überbringen muss.

Todesnachricht auch noch um die Zustimmung zur Organspende gebeten werden. Diese Situation ist für den Angehörigen und den Arzt in gleicher Weise zutiefst inhuman und nicht akzeptabel.

Literatur

1. Hörl WH: Erfahrung mit der Widerspruchslösung in Österreich. *Nephro News* 2010; 12 (5): 27–29.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Ein Schnäpschen nach dem guten Essen ?

Zum Weihnachtsfest 2010 machten sich Schweizer Autoren Gedanken darüber, ob Alkohol einen Einfluss auf die Magenentleerung hat, ob also der Wein zum Essen und das Schnäpschen danach die Bekömmlichkeit, die „Verdauung“, fördern (1). Hierzu erhielten 20 gesunde Versuchspersonen ein standardisiertes Schweizer Käsefondue. Randomisiert erhielten sie dazu entweder 300 ml Weißwein (= 40 g Alkohol) oder 300 ml schwarzen Tee und/oder nach dem Essen 20 ml Kirschnaps (40 %) oder 20 ml Wasser. Auf diese Weise entstanden 4 Gruppen:

1. Tee und Wasser,
2. Tee und Kirschwasser,
3. Wein und Wasser,
4. Wein und Kirschwasser

Jeder Teilnehmer kam also 4-Mal „dran“. Die Magenentleerung wurde wie folgt

gemessen: dem Essen wurde eine standardisierte Menge 13-C--Natriumcarbon-Octanoat beigegeben. In regelmäßigen Abständen wurde die Atemluft auf den Gehalt an 13-C gemessen und hieraus auf die Entleerung des Magens geschlossen, da dieser Zusatzstoff nur im Dünndarm resorbiert wird. Weit am

FAZIT

Alkohol verzögert die Magenentleerung deutlich. Wer also Wein zu einer voluminösen Mahlzeit trinkt und danach einen Schnaps konsumiert, mag dafür viele Gründe anführen. Das Argument, dass hiermit das Essen besser „rutsche“ oder besser „verdaut“ werde, ist bezogen auf objektive Messungen falsch. Subjektiv mag sich dies freilich anders darstellen.

besten kam die 1. Gruppe mit Tee und Wasser davon: Sie hatte eindeutig eine raschere Magenentleerung. An zweiter Stelle standen die mit Tee und dem Kirschwasser danach, deutlich abgeschlagen, landeten die mit Wein und Wasser sowie die mit Wein und Kirschwasser, etwa auf gleichen Plätzen.

Literatur

1. Heinrich H, Goetze O, Menne D et al.: Effect on gastric function and symptoms of drinking wine, black tea, or schnapps with a Swiss cheese fondue: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010; 341: c6731.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Hö

In eigener Sache

Leserbrief zu „Probleme der multinationalen Arzneimittel-Herstellung“,

AVP, 37, Ausgabe 6, November 2010, Seite 119–120

Sehr geehrte Damen und Herren!
Den Beitrag von Bruno Müller-Oerlinghausen zur Problematik der multinationalen Arzneimittelherstellung habe ich mit großem Interesse gelesen. Der Beitrag war sehr notwendig!

Hierzu die folgenden Anmerkungen:

1. Die psychogenen Reaktionen bei der Einnahme von Generika muss man nach meiner Ansicht klar trennen von der Gesamtproblematik der multinationalen Arzneimittelherstellung. Bis auf klinische Auffälligkeiten bei der Einnahme von L-Thyroxin-Präpara-

ten verschiedener Hersteller (die aber auch nicht zwingend dokumentiert waren!) sind mir keine prägnanten UAW-Berichte von Generika bekannt, bei denen die Ursache eine mangelnde pharmazeutische Qualität war. Die Hersteller von Generika müssen beim Verfahren der „Bezugnehmenden Zulassung“ eine Bioäquivalenz von 85–115 % des Originals einhalten.

2. Ich teile sehr die Besorgnis des Autors über die Handelsströme. Die Fachkreise haben keinen Zugang zu Daten, wo ein Arzneimittel "physisch herge-

stellt" wurde, denn deklariert werden muss nur derjenige, der die Endfreigabe nach AMG § 16 vornimmt, der damit aber nicht der Hersteller sein muss, der beispielsweise die Tabletten verpresst hat. Die Angabe zur Endfreigabe findet sich im öffentlichen (kostenpflichtigen) Teil des Arzneimittelinformationssystem (AMIS), das von den für die Arzneimittelzulassung zuständigen Bundesoberbehörden wie Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Tierarzneimittel) und

Paul-Ehrlich-Institut (Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel) aktualisiert und gepflegt wird (www.dimdi.de). Weitere Handelsstufen bleiben unbekannt.

- Wir kennen auch nicht die Tonnage der Wirkstoffe und deren räumliche Zuordnung. Selbst ein banaler „Wirkstoff“ wie Coffein wird seit Jahren nicht mehr in Deutschland produziert. Die letzte Anlage wurde schon vor Jahren geschlossen.
- Wie sehr sich die Arzneimittel-Herstellung internationalisiert hat, kann auch an Fachinformationen von Fertigarzneimitteln erkannt werden. Ganz inakzeptabel ist es, wenn beispielsweise in Fachinformationen keine Kontaktanschrift in Deutschland mehr angegeben wird und nur der Zulassungsinhaber genannt wird, der dann im UK sitzen mag oder anderswo.

5. Die Überwachungslast tragen in Deutschland die Länderbehörden, denn die Bundesländer sind für die Durchführung des Arzneimittelgesetzes zuständig, nicht der Bund. Die Länderbehörden sind schon aufgrund ihrer unterschiedlichen Finanzkraft ungleich gut gerüstet. Es wird auch übersehen, dass Apotheken-, Großhandels- und Herstellerüberwachung von denselben Behörden geleistet werden muss, inklusive der GMP-Überwachung von Betriebsstätten in Nicht-EU-Ländern. Die GMP (Good Manufacturing Practice)-Überwachung soll sicherstellen, dass Betriebe nach den „Regeln der Guten Herstellungspraxis“ Qualitätsstandards einhalten und sie die Einhaltung durch eine jederzeit einsehbare Dokumentation der Betriebsabläufe sicherstellen. Diese Überwachungspraxis ist sehr aufwendig. Man muss sich vor Augen führen, dass beispielsweise

bayerische Beamte auch zur Inspektion von chinesischen Heilkräuterproduzenten nach China reisen, um die Betriebe dort zu zertifizieren, wenn diese nach Deutschland exportieren und die deutschen Heilkräuter-Importeure in Bayern über eine Betriebsstätte verfügen.

Alleine in Nordrhein-Westfalen gab es im Jahre 2006 326 Arzneimittel-Großhandelsbetriebe, nicht gerechnet jene Apotheken, die eine Lizenz zum Großhandel besaßen. Da die Länderhaushalte chronisch klamm sind, dürfte auch auf dem Sektor der Arzneimittelüberwachung eine ähnlich große Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit herrschen wie im Hochschulbereich. Wir sind vor Skandalen wie im Lebensmittelbereich nicht gefeit!

*Prof. Dr. rer. nat. Thomas Beck, Frankfurt am Main
<mailto:th.beck-ffm@t-online.de>*

Trauer um Professor Dr. med. Heinz Heidrich

Am 19.04.2011 verstarb in Berlin im 75. Lebensjahr Professor Dr. med. Heinz Heidrich, ehemaliger Chefarzt der Inneren Abteilung und Ärztlicher Direktor des Franziskus-Krankenhauses Berlin. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) trauert um ihr langjähriges Mitglied (1988–2010), dessen vielfältige Verdienste für die Kommission sie in ehrendem Gedenken halten wird.



Professor Heidrich wurde am 11.01.1937 in Reichenberg/Sudetenland geboren. Nach Abitur und Medizinstudium an der Freien Universität in Berlin promovierte er 1965 und wurde im selben Jahr zum Fellow International College Angiology (F.I.C.A.) berufen. Prof. Heidrich hat sich national und international über Jahrzehnte für das umfangreiche, den internistischen Rahmen sprengende Spezialgebiet Angiologie/Gefäßmedizin erfolgreich eingesetzt. Überall auf der Welt hat er seine Stimme erhoben, um auf die Prävention für Gefäßkranke aufmerksam zu machen und zu übermitteln, dass eine schnelle, richtige Diagnostik eine erfolgversprechende Therapie nach sich ziehen kann. Gewürdigt wurde sein Engagement auf dem Gebiet der Angiologie im Jahre 2003 durch die Verleihung des Verdienstkreuzes 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland. Er war ein Pionier auf diesem medizinischen Spezialgebiet. Von 1980 bis 2002 war Prof. Heidrich Chefarzt der Inneren Abteilung

im Franziskus-Krankenhaus in Berlin-Tiergarten und Gründer des ersten Berliner Zentrums für Gefäßerkrankungen.

Durch seine Tätigkeit in verschiedenen wissenschaftlichen Kommissionen des Instituts für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes (heute BfArM) und internationalen Gesellschaften konnte Prof. Heidrich seine dort gewonnenen Erfahrungen und seine Kenntnisse speziell auch auf dem Gebiet der Angiologie in geradezu idealer Weise in die Arbeit der AkdÄ einbringen.

Für die AkdÄ war Prof. Heidrich über Jahrzehnte an vielfältigen Projekten, Stellungnahmen und Veröffentlichungen beteiligt. Als Mitglied in zahlreichen Kommissionen und Gesellschaften hat er der Kommission mit seinem profunden und international anerkannten Fachwissen über die Jahre beratend zur Seite gestanden. Seine umfassenden Spezialkenntnisse haben Eingang ge-

funden in Publikationen der AkdÄ, wie dem Heft „Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP) und den „Therapieempfehlungen“, dem Buch „Arzneiverordnungen“, in Fortbildungsveranstaltungen, wie dem Interdisziplinären Forum der Bundesärztekammer, sowie in zahlreiche Projekte wie Preisvergleichsliste, Leitlinien und Konsensuskonferenzen. Nicht zu vergessen auch sein sachkundiger Rat bei einem der wichtigsten Gremien der AkdÄ, dem Ausschuss für Unerwünschte

Arzneimittelwirkungen (UAW). Dort erfolgt die Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die Arzneimittelkommission mit dem Ziel ggf. für notwendig gehaltene Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit im Deutschen Ärzteblatt als „Bekanntgabe“ zu veröffentlichen bzw. mit den Bundesoberbehörden zu diskutieren.

Herr Prof. Heidrich war ein bedeutender Arzt und Forscher, der in großer Be-

scheidenheit und Disziplin zum Wohle seiner Patienten tätig war. Er wird uns als Arzt mit Leib und Seele, mit seinem stillen, den Menschen zugewandten Wesen in dankbarer und ehrender Erinnerung bleiben.

*Für den Vorstand und die
Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. Ursula Gunderl-Remy
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig*

Nachtrag: Zum Beitrag „Eine neue Methode zur konservativen Behandlung des M. Dupuytren“

Wir berichteten im Januar 2011 über **Eine neue Methode zur konservativen Behandlung des M. Dupuytren**, Steinmeyer, AVP 38, 1 Januar 2011, Seite 5–7

und kamen zum Schluss, dass die ersten Ergebnisse ermutigend seien. Längere Verläufe können naturgemäß noch nicht vorliegen. Die in der genannten Arbeit

verwendete örtlich zu injizierende Collagenase ist nun bei uns im Handel unter dem Namen Xiapex®.

RED

Erratum für AVP 3/2011, Band 38, Ausgabe 3, Mai 2011-06-21

Beim Heft 3/2011, vom Mai muss es richtig heißen „Band 38“ und nicht wie fälschlich abgedruckt Band 39.

Klammer ein Fehler eingeschlichen. Der Arzneimittelname Elontril® ist zu streichen.

richtig heißen: „Dosis pro Tag¹⁴“ und „Kosten pro Jahr“.

Auf Seite 51 hat sich im ersten Satz des Beitrags zu Reboxetin innerhalb der

Auf Seite 66 muss es in der Tabelle „Dosierung und Kosten“ für Brilique®