



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](mailto:abo@akdae.de). Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2011



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

## Das aktuelle Thema

Die Hämodialyse, der heutige Stand. Seite 122

## Therapie aktuell

Fosfomycin-Trometamol (Monuril®)–Wiederentdeckung eines alten Antibiotikums zur Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis Seite 124

Apixaban oder Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern? Seite 127

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Impffortschritte durch Konjugatvakzine Seite 128

Lipidsenker bei Patienten mit Nierenerkrankungen – Scharf (SHARP) oder doch eher stumpf? Seite 131

## Neue Arzneimittel

Invega® (Paliperidon) – neu zugelassene Indikation – Seite 133

Humira® (Adalimumab) – neu zugelassene Indikation Seite 135

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Führt Antipsychotika-Behandlung zu Hirntrophie? Seite 136

## Zitate

Eplerenon (Inspra®) bei Patienten mit systolischer Myokardinsuffizienz und milder Symptomatik. Seite 138

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Standardisierte Rezepturen  
Neues Rezeptur-Formularium (NRF/SR), 5. überarbeitete Auflage 2011 Seite 141

## Was uns sonst noch auffiel

Any problems with Abarelix (Plenaxis®)? Call London! Seite 141

## In eigener Sache

Leserbrief: Unangemessener Einsatz von Aliskiren – mit den Weihen der AOK Nordost Seite 142

Neuer EDV-Service für unsere Leser Seite 144

## Die Hämodialyse, der heutige Stand.

In den letzten 50 Jahren hat sich die Hämodialyse von einer hochspezialisierten Methode für wenige Patienten ohne wesentliche Nebenerkrankungen zu einem Routineverfahren für alle auch polymorbide terminal niereninsuffizienten Patienten entwickelt. In einem Übersichtsartikel im New England Journal wird der gegenwärtige Wissensstand zusammengefasst (1). Da wir davon ausgehen, dass heute mancher Allgemeinarzt in seiner Klientel Dialysepatienten hat und daher über den derzeitigen Stand informiert sein möchte, referieren wir diese Arbeit.

### Ziele der Hämodialyse

Dialyse bedeutet Diffusion von Substanzen durch eine semipermeable Membran. Für kleine Moleküle wie Harnstoff funktioniert das sehr gut. Phosphat ist nicht mit gleichen Konzentrationen in allen Kompartimenten vertreten.  $\beta_2$ -Mikroglobulin ist ein größeres Molekül. Beide können daher schlechter durch die Hämodialyse entfernt werden. Durch Erzeugung eines hydrostatischen Drucks wird zudem Wasser entfernt (Ultrafiltration).

Man versucht, die Ausscheidungsfunktion der Nieren zu ersetzen und urämische Symptome zu verhindern. Standards der Dialyseverschreibung s. Tabelle 1.

### Dosierung und Qualität der Hämodialyse

Im Wesentlichen wird zur Quantifizierung der Dialyседosis die Entfernung von Harnstoff bezogen auf Zeit und Verteilungsvolumen benutzt (KtV). K bedeutet dabei die Harnstoffclearance des Dialysefilters, t die Behandlungszeit und V das Gesamtkörperwasser des Patienten (ca. 60 % des Körpergewichtes). Dieses kinetische Modell steht besser mit der Überlebens- und Erkrankungswahrscheinlichkeit von Dialysepatienten in Zusammenhang als alle anderen Kinetiken bisher untersuchter Stoffe. Die Ent-

fernung von Mittelmolekülen (500 – 3000 Dalton) wird meistens mit der Entfernung von  $\beta_2$ -Mikroglobulin gemessen und ist bei neueren Filtern mit großen Poren (High-flux) deutlich besser. Retrospektive Studien weisen mit diesen Filtern eine reduzierte Sterblich-

keit nach. Prospektiv randomisierte Studien fehlen allerdings.

### Behandlungszeit

In den USA wurde die Behandlungszeit größtmöglich sogar bis auf drei Stunden

**Tabelle 1: Kernpunkte einer Dialyseverschreibung**

Komponente	Kommentar
<b>Filter</b>	
Konfiguration	Hohlfaserdialysatoren werden wegen größerer Sicherheit bevorzugt
Membranmaterialien	Synthetische Membranen werden wegen größerer Biokompatibilität verwendet
Membrandurchlässigkeit	High-flux Membranen erlauben eine bessere Elimination von Mittelmolekülen
Behandlungszeit	Normalerweise 4 Stunden
Behandlungsfrequenz	3 x pro Woche. Häufigere Dialysen verbessern Surrogatparameter
Blutfluß	200 – 400 ml/Min in Abhängigkeit vom verwendeten Dialysezugang
Dialysatfluß	Blutfluß x 2, um gute Eliminationsraten zu gewährleisten
Ultrafiltration	< 10 ml/kg KG/Std, um Hypotensionen zu vermeiden
<b>Dialysatzusammensetzung</b>	
Natrium	130–145 mmol/l Höheres Dialysatnatrium vermindert das Risiko einer Hypotension aber vermehrt Durst und Gewichtszunahmen zwischen den Dialysen
Kalium	2 – 3 mmol/l Niedriges Dialysat-Kalium erhöht das Risiko eines plötzlichen Herztods
Calcium	1,25 – 1,75 mmol/l Nur nicht-eiweißgebundenes Calcium wird entfernt. Höheres Dialysat-Calcium steigert den Blutdruck.
Magnesium	0,5 mmol/l Optimaler Spiegel unklar.
Alkalische Puffer	30 – 40 mmol/l Überwiegend Bicarbonat mit einem geringen Gehalt an Acetat. Kann an eine metabolische Azidose angepasst werden.
Chlorid	Je nach Kationen und Alkalipuffer im Dialysat
Glukose	100 – 200 mg/dl Hohe Spiegel führen zur Hypertriglyzeridämie
Intradialytische Medikation	Erythropoietin, Vitamin D Analoga, wenn nötig Antibiotika.
Antikoagulation	Heparin oder andere

reduziert, um Kosten zu sparen. Durch Erhöhung des Blutflusses und Benutzung größerer Filter wurde bei gleicher gemessener Dialyseeffektivität (Kt/V) jedoch eine höhere Sterblichkeit als bei längeren Dialysezeiten beobachtet. Außerdem kann nur eine bestimmte Menge Wasser pro Zeit entfernt werden. Einzelne Zentren mit Dialysezeiten von 8–12 Stunden über Nacht zeigen exzellente Ergebnisse bezüglich Überleben, Erkrankungen, Medikamentenverbrauch usw. Hierzu gibt es leider keine prospektiv randomisierten Studien. Die Patientenakzeptanz dieser Langzeit-Verfahren ist zudem gering.

## Häufigkeit der Dialyse

Das Standardschema der letzten Jahrzehnte sind drei wöchentliche Dialysen. 25 verschiedene Studien verglichen die tägliche Hämodialyse mit dem Standardregime. Man fand eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie in den intensiv behandelten Gruppen, sowie Verbesserungen von Lebensqualität, Blutdruck und Calcium/Phosphat-Produkt. Dem stehen naturgemäß die Belastung des Shunts, die Kosten und die zeitliche Anbindung des Patienten entgegen.

## Entwicklung der Hämodialyse in den USA

Ursprünglich (1972) wurde die Dialyse für alle Patienten bezahlt in der Überzeugung, dass es relativ wenige betrifft, die damit gut rehabilitiert sind. Dieses Bild hat sich dramatisch gewandelt. Immer ältere Patienten mit einer Vielzahl von Nebenerkrankungen (insbesondere Diabetes) werden heute behandelt. Bei älteren Patienten in Pflegeheimen kann der Beginn einer Dialysebehandlung durchaus die Prognose verschlechtern (2). Ob diesen Patienten nicht besser mit einer palliativ konservativen Behandlung geholfen werden kann, wird gegenwärtig diskutiert. Um die Ausgaben zu begrenzen, werden in den USA Kostenerstattungsverfahren verwendet, die auf eine Abgeltung sämtlicher Behandlungskosten einschließlich der Medikation unter Berücksichtigung von Nebenerkrankun-

gen und Qualitätsindikatoren abzielen. Dies bedeutet, dass eine Pauschale für jeden Patienten gezahlt wird und die Dialyseeinrichtung aus dieser Erstattung Kosten für Phosphatbinder, Erythropoetin und evtl. sogar Shuntrevisionen bestreiten muss. Ähnliche Tendenzen gibt es auch in Deutschland.

## Patientensicherheit und technische Verbesserungen

Der Tod durch dialysebedingte Komplikationen ist heute extrem selten geworden. Bessere Filter und bessere Maschinen mit automatischen Alarmsystemen haben die Dialyse zu einem sicheren Verfahren gemacht. Verbesserungen in der Wasserqualität, die Verwendung von Bikarbonat und Sterilfiltern, volumetrische Kontrolle der Ultrafiltration und Feedbacksysteme mit kontinuierlicher Messung des Dialyseverfahrens sind weitere Fortschritte.

Die heutigen Dialysepatienten haben eine Vielzahl von Nebenerkrankungen. Diese zu behandeln, stellt eine große Herausforderung dar und ist die eigentliche, schwierige Aufgabe des Nephrologen. Gute Therapiestudien mit harten Endpunkten bei Dialysepatienten, nach denen man sich richten könnte, fehlen dabei zumeist.

## Internationaler Vergleich

In den Daten der Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (3) betrug die 1-Jahres Sterblichkeit in Japan 6,6 %, in Europa 15,6 % und 21,7 % für die USA. Berücksichtigt man lokale Unterschiede, verbleibt dennoch für die Patienten in den USA ein höheres Sterberisiko. Als Ursachen dafür werden hauptsächlich kürzere Dialysezeiten, ein höherer Prozentsatz an Dialysekathetern (statt Shunts) und die Qualität des Dialysepersonals („Dialysetechniker“ statt Pflegekräfte) angesehen.

## Kontrollierte Studien der Dialysebehandlung

Die National Cooperative Dialysis Study (4) untersuchte die mittlere Harnstoff-

konzentration im Zusammenhang mit der Rate an Krankenhausaufenthalten. Nach dieser Studie wurde im Wesentlichen ein minimales Behandlungsziel eines Kt/V von 1,2 zugrunde gelegt. In der Hemodialysis Studie (5) wurden ein Kt/V von 1,25 mit höheren Dialyseeffizienzen sowie Filter mit kleinen und großen Poren (Low-flux und High-flux) miteinander in Bezug auf Morbidität und Sterblichkeit verglichen. Es ergaben sich keine Unterschiede. Auch in der Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico-Studie (6) konnten keine differentiellen Ergebnisse mit unterschiedlichen Dialysedosen erreicht werden.

Zusammengefasst zeigen diese Untersuchungen, dass ein Kt/V über 1,4 für die Patienten keinen zusätzlichen Nutzen bringt.

## Kontrollierte Studien des kardiovaskulären Risikos

Studien mit CSE-Hemmern (Atorvastatin, Simvastatin und Rosuvastatin) zeigten trotz einer hohen Rate kardiovaskulärer Ereignisse keine Vorteile bei Dialysepatienten (7;8). (siehe hierzu auch AVP 36, Nr. 5, September 2009, Seite 100–101 und Arbeit Meyer, in diesem Heft auf Seite 131).

Die Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren gelingt daher bei Dialysepatienten nicht wie bei Nierengesunden.

Studien zur Senkung des Homocysteins (9), Einsatz nicht calciumhaltiger Phosphatbinder (10) oder Einstellung der renalen Anämie mit Erythropoetin auf höhere Hämoglobinwerte als 12 g/100 ml erbrachten keine oder sogar negative Effekte (11).

## Literatur

1. Himmelfarb J, Ikizler TA: Hemodialysis. N Engl J Med 2010; 363: 1833–1845.
2. Kurella TM, Covinsky KE, Chertow GM et al.: Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. N Engl J Med 2009; 361: 1539–1547.

3. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL et al.: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl. 74): S74–S81.
4. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176–1181.
5. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010–2019.
6. Paniagua R, Amato D, Vonesh E et al.: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307–1320.
7. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
8. Wanner C, Krane V, Marz W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.

## FAZIT

In den letzten 50 Jahren hat die Hämodialysebehandlung bedeutende Fortschritte gemacht. Sie ist von einer komplikationsträchtigen zu einer sicheren Behandlungsmethode geworden. Sie ermöglicht vielen Patienten ein längeres Leben. Nicht selten können Jahrzehnte gewonnen werden. Probleme sind dennoch die stetig steigende Zahl zu behandelnder polymorbider Patienten und die hohen Sterblichkeitsraten. Studien zur Verminderung der Sterblichkeit verliefen

bisher enttäuschend. Dass längere und häufigere Dialysen die Sterblichkeit senken, ist zu erwarten, doch stoßen wir hier an praktische Grenzen. Ganz entscheidend wird immer die gute ärztliche Beobachtung der multimorbiden Patienten bleiben, also unter vielem Anderen die sorgfältige kardiologische und pulmonologische Betreuung, die Steuerung des Wasserhaushaltes und das rechtzeitige Erkennen bakterieller Komplikationen.

9. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS et al.: Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1163–1170.
10. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al.: Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130–1137.
11. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are

receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–590.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von Autor und Koautor verneint.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt und*

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt  
mzieschang@me.com*

## Therapie aktuell

# Fosfomycin-Trometamol (Monuril®) – Wiederentdeckung eines alten Antibiotikums zur Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis

### Fosfomycin

Fosfomycin, bereits 1969 aus verschiedenen Streptomyces-Arten isoliert, ist ein Phosphonsäurederivat ohne chemische Verwandtschaft zu anderen Antibiotikagruppen. Die bakterizide Wirkung kommt durch eine Störung des enzymatischen Aufbaus der Bakterienzellwand in einem frühen Stadium zustande. Andere Antibiotika, die ebenfalls auf die Zellwandsynthese wirken, wie zum Bei-

spiel  $\beta$ -Laktamantibiotika oder Glykopeptide, haben andere Angriffspunkte. Somit bestehen keine Kreuzallergien und Kreuzresistenzen zu anderen Antibiotikagruppen.

Für die orale Anwendung steht Fosfomycin als Trometamol-Salz (Monuril® 300 Granulat) seit den 1980er Jahren zur Verfügung. In Deutschland besteht eine Zulassung für die Einmalgabe bei akuter

unkomplizierter Harnwegsinfektion der Frau.

Nach oraler Verabreichung werden knapp 50 % des Wirkstoffs aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 30 mcg/ml Fosfomycin werden nach zwei bis drei Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa drei Stunden. Fosfomycin wird fast unverändert durch

glomeruläre Filtration über den Urin ausgeschieden. Im Urin werden maximale Konzentrationen von über 2000 mcg/ml bereits zwei bis vier Stunden nach Verabreichung gemessen, die Wirkstoffkonzentration liegt auch noch nach etwa drei Tagen über der MHK-90 % von E. coli.

Fosfomycin besitzt ein breites Wirkspektrum gegen Uropathogene im grampositiven und gramnegativen Bereich, darunter Escherichia coli, Klebsiella sp., Proteus sp., Enterobacter sp., Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus saprophyticus. Trotz des langjährigen Einsatzes ist die Prävalenz Fosfomycin-resistenter Bakterienstämme auch heute noch gering.

Der alarmierende Anstieg von Resistenzen insbesondere gramnegativer Bakterien gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Fluorchinolone und Cephalosporine hat nicht nur in Europa zu einer Neubewertung von Fosfomycin-Trometamol zur Behandlung der Harnwegsinfektionen geführt.

### Empfehlungen europäischer und amerikanischer Leitlinien

Aktuelle europäische und amerikanische Leitlinien zur antibiotischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis, darunter die deutsche S3-Leitlinie, die Empfehlungen der European Society of Urology, der Infectious Diseases Society of America und der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, berücksichtigen für die Therapieempfehlung neben der Resistenzsituation und der Effektivität des Antibiotikums auch mögliche individuelle und epidemiologische Kollateralschäden. Hierunter sind unerwünschte ökologische Nebenwirkungen zu verstehen wie die Begünstigung von Resistenzen auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen und die Selektion multiresistenter Keime wie ESBL (extended spectrum beta-lactamases)-bildender Enterobacteriaceae oder Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE). Untersuchungen an Patienten mit Harnwegsinfektionen zeigen vor allem für Fluorchinolone und Cephalosporine ausgeprägte Kolla-

teralschäden. Für Fosfomycin-Trometamol dagegen ist die Gefahr nach derzeitiger Datenlage gering.

Zusätzlich weisen die Leitlinien darauf hin, dass Antibiotika, die einen hohen Stellenwert in der Behandlung schwerwiegender Infektionen haben und bei denen eine vermehrte Resistenz somit gravierend wäre, nicht als Mittel der ersten Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt werden sollen. Dies gilt ausdrücklich für Fluorchinolone und Cephalosporine. Günstig werden vor allem Antibiotika bewertet, die wie Fosfomycin als Trometamol-Salz ausschließlich für die Behandlung von

Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.

### Klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Fosfomycin-Trometamol

In einer aktuellen Metaanalyse wurden insgesamt 27 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zum Einsatz von Fosfomycin-Trometamol bei akuten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen ausgewertet. Von den 27 Untersuchungen (Recherche in PubMed, Scopus, Cochrane Central) waren 8 doppelblind. In 16 Studien wurden ausschließlich nicht-schwangere Frauen behandelt, in 3 Stu-

**Tabelle 1: Charakteristika von RCT zu Fosfomycin-Trometamol SD bei Harnwegsinfektionen**

Antibiotikum	Anzahl der Publikationen	Dosierung	Therapiedauer
Fosfomycin-Trometamol	27	3 Gramm p.o. (bezogen auf Fosfomycin)	Einmalgabe
Chinolone	12		
Ciprofloxacin	1	250 mg p.o., 2 x tgl. 500 mg p.o., 2 x tgl.	3 Tage 3 Tage
Norfloxacin	4 1	400 mg p.o., 2 x tgl. 800 mg p.o.	3–7 Tage Einmalgabe
Ofloxacin	1	200 mg p.o.	Einmalgabe
Pefloxacin	1	800 mg p.o.	Einmalgabe
Pipemidsäure	3	400 mg p.o., 2 x tgl. 200 mg p.o., 2 x tgl.	2–7 Tage 7 Tage
Trimethoprim	4		
ohne Sulfamethoxazol	1 1	200 mg p.o. 200 mg p.o., 2 x tgl.	Einmalgabe 5 Tage
mit Sulfamethoxazol	1 1	960 mg p.o., 2 x tgl. 2 x 960 mg p.o.	3 Tage Einmalgabe
Betalaktam-Antibiotika	5		
Cefuroxim-Axetyl	1	250 mg p.o., 2 x tgl.	5 Tage
Cephalexin	1	500 mg p.o., 4 x tgl.	5 Tage
Ceftibuten	1	400 mg p.o., 4 x tgl.	3 Tage
Amoxicillin	1	3 g p.o.	Einmalgabe
Amoxicillin/ Clavulansäure	1	250 mg/125mg p.o., 3 x tgl. 500 mg/125mg p.o. 3 x tgl.	5 Tage 7 Tage
Nitrofurantoin	4		
	1 2 1	100 mg p.o., 4 x tgl. 100 mg p.o., 2 x tgl. 50 mg p.o., 4 x tgl.	7 Tage 7 Tage 7 Tage
Aminoglykoside	4		
Netilmicin	3	5 mg/kg i. m.	Einmalgabe
Amikacin	1	15 mg/kg i. m.	Einmalgabe

**Tabelle 2: Therapiekosten im Vergleich (Apothekenverkaufspreise):**

Fosfomycin Tr.	17,37 € (N1), Therapiedauer 1 Tag
Nitrofurantoin	12,03–15,68 € (N1 bzw. N2), Therapiedauer 5–7 Tage
Cotrimoxazol	10,38–10,46 € (N1), Therapiedauer 3 Tage
Trimethoprim	16,26–21,80 € (N2), Therapiedauer 5 Tage
Ciprofloxacin	11,35–20,66 € (N1), Therapiedauer 3 Tage
Cefpodoxim	17,41–20,81 € (N1), Therapiedauer 3 Tage

dien waren hauptsächlich ältere Patienten involviert, in 5 Studien wurden Schwangere und in 3 Studien Kinder im Alter von 1 Monat bis zu 16 Jahren therapiert.

Erwachsene wurden mit 3 Gramm, Kinder mit 2 Gramm Fosfomycin-Trometamol als Einmalgabe behandelt. Als Vergleichssubstanzen wurden insbesondere Fluorchinolone, Betalaktamantibiotika, Nitrofurantoin oder Trimethoprim mit und ohne Sulfamethoxazol in verschiedenen Dosierungen und unterschiedlicher Therapiedauer eingesetzt.

Eine Einmalgabe von 3 Gramm Fosfomycin-Trometamol oral ist bei nichtschwangeren Frauen und älteren Patienten klinisch ebenso gut wirksam wie die Vergleichssubstanzen in verschiedenen Dosierungsregimen. Für die Subgruppen „Schwangere“ und „Kinder“ lagen für eine Meta-Analyse nicht genügend Daten vor. Im Hinblick auf Keimeradikation, Rückfall bzw. Re-Infektion war die Einmalgabe Fosfoymcin.-Trometamol in allen Subgruppen ebenso effektiv wie die Vergleichspräparate.

Alle Antibiotika waren gut verträglich. Bei Schwangeren wurden unter Fosfomycin-Trometamol weniger Nebenwirkungen registriert.

### Literatur

1. Pierre Fabre Pharma GmbH: Fachinformation „Monuril® 3000 mg Granulat“. Stand: März 2011.
2. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al.: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (S3-Leitlinie): <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/044, Stand: 1. Juni 2010. Zuletzt geprüft: 20. September 2011.
3. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al.: Guidelines on urological infections: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%20>

010.pdf. European Association of Urology, 2010. Zuletzt geprüft: 20. September 2011.

4. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al.: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103–e120.
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG et al.: Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1862–1877.
6. Naber KG, Schito G, Botto H et al.: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164–1175.

### Interessenkonflikte

FW: hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Astellas, Janssen-Cilag und Rosen-Pharma, Honorare für Vorträge bzw. Unterstützung für Kongressbesuche von Bayer Vital, Calixa, Jonson & Johnson, MerLion, OM-Pharma, Pierre Fabre, Sanofi Aventis und Zambon sowie Forschungsbeihilfe vom Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst erhalten.

KGN: hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Basilea, Bionorica, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, MerLion, MUCOS Pharma, OM-Pharma, Pierre Fabre, Rosen-Pharma, Sanofi-Aventis und Zambon sowie Honorare für Vorträge bzw. Unterstützung für Kongressbesuche von Bionorica, Daiichi Sankyo, Janssen-Cilag, MerLion, MUCOS Pharma, OM-Pharma, Pierre Fabre, Sanofi Aventis und Zambon erhalten.

*Prof. Dr. med. Florian M.E. Wagenlehner, Gießen;*  
*Wagenlehner@aol.com*  
*Prof. Dr. med. Kurt G. Naber, Straubing;*  
*kurt@nabers.de*

### FAZIT

Nach oraler Verabreichung von Fosfomycin-Trometamol (Monuril® 300) werden schnell wirksame Konzentrationen im Harn gemessen. Die Wirkstoffkonzentrationen liegen auch noch nach etwa drei Tagen über der MHK-90 % von *E. coli*. Fosfomycin ist wirksam gegen relevante Uropathogene und zeigt auch nach jahrzehntelangem Einsatz weiterhin eine sehr gute Resistenzsituation. Die Gefahr mikrobiologischer Kollateralschäden ist für Fosfomycin nach derzeitiger Datenlage gering. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer Ein-

malgabe von Fosfomycin-Trometamol sind in zahlreichen klinischen Studien im Vergleich zu Standardpräparaten belegt. Fosfomycin-Trometamol wird daher in verschiedenen Leitlinien als ein Mittel der ersten Wahl für die rationale antibiotische Therapie bei unkomplizierter Zystitis der Frau empfohlen. Angesichts des Mangels an neuen Antibiotika, die zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen geeignet sind, sollte Fosfomycin-Trometamol stärker als bisher in die Therapieüberlegungen einbezogen werden.

# Apixaban oder Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern?

Apixaban (Eliquis®) ist ein direkter, selektiver, oral applizierbarer Faktor-Xa-Inhibitor und wurde im Mai 2011 zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32 bis 38 bzw. 10 bis 14 Tage, die empfohlenen Dosen: zweimal täglich 2,5 mg.

In einer aktuellen Studie – ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) – wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Antikoagulantien

Warfarin und Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern vergleichend untersucht (1). Die Patienten mussten mindestens noch einen weiteren Risikofaktor für Schlaganfall aufweisen. In dieser randomisierten doppelblinden Studie wurden insgesamt

18.201 Patienten eingeschlossen. Die Studie war zunächst als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, zugelassen war aber auch der Nachweis der Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin. In Tabelle 1 werden die Wirksamkeitsaspekte zusammengefasst.

Der primäre Endpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ wird nach knapp zwei Jahren unter Warfarin von 2,9 % und unter Apixaban von 2,3 % der Patienten erreicht. Diese Differenz ist zwar signifikant, aber wie am NNT-Wert = 167 zu erkennen ist, klinisch völlig irrelevant! Auch wenn man einige Aspekte, z. B. primärer Endpunkt, Herzinfarkt und Gesamtmortalität, zusammenfasst, kann von einem Vorsprung von Apixaban im Vergleich zu Warfarin keine Rede sein. Hinsichtlich der Sicherheit ist Apixaban jedoch positiver zu bewerten als Warfarin (Tabelle 2), da weniger Blutungen auftreten.

**Tabelle 1: ARISTOTLE – Wirksamkeit (modifiziert nach 1)**

18.201 Patienten (im Mittel 70 Jahre, 35 % Frauen) mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall (mittlerer CHADS<sub>2</sub>-Score: 2,1). Randomisation: Warfarin (Ziel-INR: 2,0 – 3,0) versus Apixaban (2 x tgl. 5 mg). Primärer Endpunkt (PE): Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder systemische Embolie. Mittlere Beobachtungsdauer: 1,8 Jahre.

Ereignis	Warfarin (n = 9.081) %	Apixaban (n = 9.120) %	ARR %	NNT n	P
PE: Schlaganfall oder system. Embolie	2,9	2,3	0,6	167	0,01
Schlaganfall	2,8	2,2	0,6	167	0,01
Ischämisch oder unbekannt	1,9	1,8	0,1	1000	0,42
Hämorrhagisch	0,8	0,4	0,4	250	< 0,001
Systemische Embolie	0,2	0,2	0	∞	0,70
Mortalität, total	7,4	6,6	0,8	125	0,047
PE oder Herzinfarkt oder Tod, total	10,0	8,9	1,1	91	0,01

INR: International Normalized Ratio

CHADS<sub>2</sub>: Herzinsuffizienz / linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Alter (≥ 75 Jahre), Diabetes (jeweils 1 Punkt), Schlaganfall / transitorische ischämische Attacke (2 Punkte)

ARR: absolute Risikoreduktion      NNT: number needed to treat

**Tabelle 2: ARISTOTLE – Sicherheit (modifiziert nach 1)**

Ereignis	Warfarin (n = 9.052) %	Apixaban (n = 9.088) %	ARR %	NNT n	P
Primärer Sicherheitsendpunkt:					
Große Blutung nach ISTH	5,1	3,6	1,5	67	< 0,001
Intrakranial	1,3	0,6	0,7	143	< 0,001
Große oder relevante kleine Blutung	9,7	6,7	3,0	33	< 0,001
Alle Blutungen	33,8	25,9	7,9	13	< 0,001
Endeffekt	12,9	11,1	1,8	55	< 0,001

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Endeffekt (Nettoeffekt): Schlaganfall, systemische Embolie, große Blutung oder Gesamtmortalität

Die Autoren von ARISTOTLE haben schließlich den Nettoeffekt (Schlaganfall, systemische Embolie, große Blutung oder Gesamtmortalität) berechnet. Danach schneidet Apixaban geringfügig besser ab (11,1 %) als Warfarin (12,9 %). Aus der daraus resultierenden absoluten Risikoreduktion von 1,8 % errechnet sich ein NNT-Wert von 55. Das bedeutet, dass man 55 Patienten mit Apixaban behandeln muss, um, im Vergleich zu Warfarin, ein zusätzliches Ereignis zu verhindern. 54 Patienten haben keinen zusätzlichen Nutzen von der Behandlung mit Apixaban.

Nun kann man natürlich argumentieren, dass die praktische Anwendung von Warfarin (Coumadin®) und anderen Vitamin K-Antagonisten (z. B. Falithrom® oder Marcumar®) besonders für ältere Patienten mit vielen Problemen belastet ist. Zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneistoffen erfordern eine engmaschige Überwachung mit Bestimmung der Thromboplastinzeit. Die Gerinnungsüberwachung erschwert den Patienten oder ihren Betreuern das

Leben u. U. erheblich, so dass selbst eine gleichwertige orale Alternative mit Apixaban ohne diese Probleme für die Patienten sinnvoll zu sein scheint. Allein auf Grund der höheren Kosten kann den Patienten diese Therapiealternative auf Dauer nicht vorenthalten werden. Allerdings sollte man den Hinweis von Bausch (2) nicht gering schätzen, dass durch das aufwändige Therapiemanagement mit Vitamin K-Antagonisten, die Therapieadhärenz relativ gut war. Ob es unter Alltagsbedingungen – ohne regelmäßige Kontrollen und Aktivitäten – gelingen wird, zur Schlaganfallprophylaxe alle zwölf Stunden lebenslang regelmäßig eine Pille zu schlucken, ist zweifelhaft. Das könnte fatale Folgen haben, da schon wenige Stunden nach einer vergessenen Einnahme das Thromboserisiko stark ansteigt.

### Literatur

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.

## FAZIT

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern sind unter Studienbedingungen über zwei Jahre Warfarin und Apixaban hinsichtlich der Wirksamkeit gleichwertig. Blutungen treten unter Apixaban seltener auf als unter Warfarin. Ob der marginale „Nettoeffekt“ von Apixaban unter Alltagsbedingungen (lebenslang zwei Tabletten täglich ohne weitere Kontrollen) reproduzierbar ist, erscheint fraglich.

2. Bausch J: Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 50–51.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Impffortschritte durch Konjugatvakzine

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*), Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) und Haemophilus influenzae Typ b (Hib) gehören zu den weltweit gefährlichsten Erregern invasiver Erkrankungen. Die WHO (1) schätzt, dass allein durch Pneumokokkeninfektionen jährlich zwei Millionen Todesfälle zu beklagen sind. Diese lebensbedrohlichen Erkrankungen mit Sepsis und Meningitis weisen eine ausgeprägte Altersdisposition auf, nämlich die ersten Lebensjahre und das höhere Alter von > 60 Jahren.

Die genannten Erreger verfügen über Bakterienkapseln, die sie virulent bzw. invasiv machen. Eine Phagozytose dieser Keime gelingt nur mit Hilfe von Antikörpern, die eine effektive Immunphagozytose gewährleisten. Junge Kinder haben

ein unreifes Immunsystem, so dass sie nach Verschwinden der mütterlichen Leihimmunität nicht über die notwendigen opsonierenden Antikörper verfügen. Ältere Menschen weisen aufgrund der sog. Immunseneszenz ebenfalls ein Abwehrdefizit auf.

Die ersten Impfstoffe wurden bereits in den 1940er Jahren aus Polysacchariden der Bakterienkapseln hergestellt (2). Sie sind auch heute teilweise noch auf dem Markt. Ausgerechnet aber junge Kinder, die vorrangig einen Impfschutz brauchen, sind nicht in der Lage, nach Polysaccharid-Impfstoffen eine nachhaltige protektive Immunität aufzubauen. Sie benötigen im Impfstoff zusätzlich ein Protein, um mit einer T(hymus)-Zell-induzierten boosterfähigen Immunität zu

reagieren. Den Einbau eines solchen Trägerproteins in einen Polysaccharid-Impfstoff nennt man Konjugation, womit nun auch junge Kinder einen Impfschutz erhalten können. Man weiß heute, dass auch Erwachsene von diesen Konjugatimpfstoffen profitieren.

### Fortschritt durch Hib-Konjugatimpfstoff

Hib-Konjugatimpfstoffe bestehen aus einer Kette von PRP (Polyribosylribitolphosphat)-Polysacchariden, die an ein Trägerprotein, z. B. Diphtherie-Toxoid gekoppelt sind. Die Hib-Konjugatimpfung erfreut sich in Deutschland seit Anfang der 1990er Jahre einer allgemeinen Akzeptanz und wird seit 1996 mit Kombinationsimpfstoffen durchgeführt. Die



**Tabelle 1: Vorzüge von Konjugatimpfstoffen**

Konjugat-Impfstoff	Polysaccharid-Impfstoff
mit Trägerprotein	nur Polysaccharid
T-Zell-induzierte, nachhaltige Immunität	T-Zell-unabhängige, kurze Immunität
bei Kindern < 2 Jahren wirksam	bei Kinder < 2 Jahren nicht wirksam
gute Boosterwirkung	schwache Boosterwirkung
IgG-Dominanz	IgM-Dominanz

90–100 %ige Schutzwirkung von Hib-Konjugatimpfstoffen gegen invasive Hib-Erkrankungen bei Kindern wurde in mehreren Studien – auch in Deutschland – gezeigt. Die Zahl invasiver Hib-Erkrankungen ist nach Einführung der Hib-Konjugatimpfung 1991 in Deutschland um etwa 97 % gesunken (3). Schwere invasive Hib-Erkrankungen treten nur noch bei ungeimpften oder unvollständig geimpften Kindern auf. Von epidemiologisch wesentlichem Vorteil ist die Herdenimmunität, die unter Impfkampagnen mit Konjugatimpfstoffen auch bei ungeimpften Personen zur Reduktion der Trägerrate von Kapselbakterien führt (4).

**Fortschritt durch Men-Konjugatimpfstoff**

In einigen Ländern, z. B. Großbritannien und Spanien, führte in den 1990er Jahren ein dramatischer Anstieg lebensbedrohlicher Meningokokken-C-Erkrankungen besonders bei Jugendlichen zur beschleunigten Entwicklung eines MenC-Konjugatimpfstoffs. Die Impfkampagne in Großbritannien brachte innerhalb weniger Jahre eindrucksvolle Erfolge (5). In Deutschland hat die Ständige Impfkommission (STIKO) 2006 eine generelle MenC-Konjugatimpfung für alle Kinder zu Beginn des zweiten Lebensjahres bis zum vollendeten 18. Lebensjahr empfohlen (6).

Die aussagekräftigste Studie über die Wirksamkeit von MenC-Konjugatimpfungen stammt aus der kanadischen Provinz Quebec (7). 1.606.635 Personen im Alter von zwei Monaten bis 20 Jahren wurden mit einem MenC-Konjugatimpfstoff (Menjugate®) geimpft, 51.781 Personen mit einem Vergleichs-Polysaccharid-Impfstoff. Die Durchimpfungsrate betrug 82,1 %. Ergebnisse waren in der Provinz eine Verringerung der invasiven

MenC-Neuerkrankungen von 58 im Jahre 2001 auf 27 im Jahre 2002 und eine Reduktion der Inzidenz der geimpften und ungeimpften Risikogruppen – zwei Monate alten Säuglingen bis 20-Jährigen – von 21,5 pro Million auf 3,3 pro Million sowie auch der generellen Inzidenz pro Millionen Einwohner von 7,8 auf 3,6 in nur einem Jahr. Hieraus errechneten die Autoren eine Impfschutzwirkung von 97 %.

Zurzeit befinden sich drei MenC-Konjugatimpfstoffe auf dem Markt (Meningitec®, Menjugate®, NeisVac-C®). Ein 4-valenter Men-Konjugatimpfstoff (Menveo®) ist in USA (FDA) und Europa (EMA), ein weiterer 4-valenter Men-Konjugatimpfstoff (Menactra®) in den USA (FDA) zugelassen.

**Fortschritt durch Pn-Konjugatimpfstoff**

Die STIKO hat 2006 auch die Pn-Konjugatimpfung für alle Säuglinge und

Kleinkinder empfohlen (6). Die jüngsten Innovationen auf dem Gebiet der Pn-Konjugatimpfstoffe sind der 13-valente Pn-Konjugatimpfstoff Prevenar13® und der 10-valente Pn-Konjugatimpfstoff Synflorix®. Über die klinische Bedeutung einer Pneumokokken-Impfung für Ältere, insbesondere zum Schutz vor Pneumokokken-Pneumonien, wurde in der AVP bereits berichtet (AVP Band 33 · Ausgabe 2 · April 2006 Seite 28–29). Doch auch für Erwachsene versprechen Konjugatimpfstoffe gegenüber Polysaccharidimpfstoffen nachweisliche Vorzüge, die in der Tabelle 1 gegenübergestellt sind.

Über die Schutzwirkung von Pn-Konjugatimpfungen liegen positive Daten aus verschiedenen Ländern – auch aus Deutschland – vor. Besonders eindrucksvolle Ergebnisse wurden aus den USA publiziert, wo seit 2000 eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder gilt. In einer systematischen Erfassung bei etwa 19 Millionen US-Bürgern wurde die Inzidenz invasiver Pneumokokken-Infektionen vor und nach Einführung der allgemeinen Pn-Konjugatimpfung für Kinder im Alter von 2–23 Monaten registriert. Neben dem erwarteten Rückgang der Erkrankungsrate bei den geimpften Kindern war zusätzlich eine Reduktion der Inzidenz an invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in allen anderen Altersgruppen – also eine Herdenimmunität – um über 60 % (95 % CI: 59–66 %) festzustellen (8).

**Tabelle 2: Impfkalender modifiziert nach STIKÓ**

**Impfkalender 2010/11**

Alter in vollendeten Monaten					Alter in vollendeten Jahren				
2	3	4	11–14	15–23	5–6	9–11	12–17	ab 18	ab 60
1.	2.	3.	4.						
Sechsfach-Impfung (Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Polio, Hep. B)									
Pneumokokken-Impfung									
			MenC						
			1. MMRV	2. MMRV			HPV		
					dTaP	dTaP Polio		dT 1 x ap	dT Pn Infl

MMRV = Masern, Mumps, Röteln, Varizellen ; dT = Diphtherie, Tetanus ; dTaP = Diphtherie, Tetanus, Pertussis ; Pn = Pneumokokken ; MenC = Meningokokken ; HPV = Humane Papillomviren ; Infl = Influenza

## Weitere Impfstoffentwicklung

Die weitere Entwicklung der Konjugatimpfstoffe schreitet zurzeit in zwei Richtungen voran.

Einerseits werden die Impfantigene vermehrt. Beispielsweise wurden in dem im April 2009 für die Pneumokokken-Impfung zugelassenen 10-valenten Synflorix® (9) drei zusätzliche Serotypen (1, 5, 7F) und in dem im Dezember 2009 zugelassenen Prevenar13® (10, 11) sechs weitere Serotypen (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) den bisherigen Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F hinzugefügt und damit dem regionalen Vorkommen der Serotypen Rechnung getragen. Synflorix® darf bei Kindern bis zum vollendeten 2. Lebensjahr zur Impfung gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen einschließlich Otitis media und Prevenar13® zusätzlich zum Schutz vor Pneumokokken-Pneumonie eingesetzt werden (10;11).

Andererseits laufen Untersuchungen zur Optimierung der Trägerproteine. Anfangs wurde Diphtherie-Toxoid als Proteinkomponente im Hib-Konjugatimpfstoff genutzt. Später wurden auch Tetanustoxoid oder OMP (Outer Membrane Proteins) anderer Bakterien verwendet. Das HiD (vom nicht typisierbaren *Haemophilus influenzae* abgeleitetes NTHi-Protein D) ist Bestandteil von Synflorix® und soll damit auch einen Impfschutz gegen die Otitis media – häufig durch *Haemophilus influenzae*-Bakterien verursacht – erzeugen. In den Pn-Konjugatimpfstoffen wird als Trägerprotein CRM197 eingesetzt. Es ist eine atoxische Mutante des Diphtherietoxins, die durch Substitution einer Aminosäure charakterisiert ist. CRM197 findet auch in den meisten Men-Konjugatimpfstoffen Anwendung und scheint sich für Konjugatimpfstoffe einer gewissen Beliebtheit zu erfreuen.

## Grundsätzliche Anmerkungen

Die STIKO unterscheidet bei ihren Empfehlungen Standard- bzw. Regelimpfungen, das sind Impfungen für alle Menschen je nach Lebensalter, und Indikationsimpfungen, das sind Impfungen für Risikopersonen oder für Risikosituationen.

Für die Praxis sind aus den oben dargelegten Überlegungen folgende Konsequenzen für die Regelimpfungen von Kindern zu ziehen (siehe auch „Impfkalendar“ der STIKO):

Der Hib-Impfstoff liegt praktisch nur in Kombination, z. B. als 5- oder 6-fach Kombination, vor. Ein Säugling – so empfiehlt die STIKO – sollte dreimal einen 6-Fachimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio und Hepatitis B erhalten, der im zweiten Lebensjahr noch ein 4. Mal wiederholt wird. Durch diese Kombination wird die Hib-Komponente sozusagen von Protein begleitet und benötigt kein gesondertes Trägerprotein. Gesunde Kinder brauchen dann keine weitere Hib-Impfung, weil damit zu rechnen ist, dass sich dann im HNO-Gebiet des Kindes bis zu seinem 5. Lebensjahr hämophile Bakterien angesiedelt haben, die für einen natürlichen Immunschutz sorgen.

Für Standardimpfungen gegen Meningokokken der Serogruppe C hat die STIKO folgende Empfehlung gegeben: Alle Kinder zu Beginn des zweiten Lebensjahres mit der Möglichkeit, diese Impfung bis zum 18. Lebensjahr nachzuholen. Ab dem 12. Lj sollte dafür der neue 4-valente Konjugat-Impfstoff genommen werden.

Die Standardimpfung gegen Pneumokokken wird für Säuglinge und Kleinkinder im 2. Lj synchron mit den Sechsfachimpfungen, also 4mal, empfohlen. Diese Impfungen werden mit einem Pn-Konjugatimpfstoff vorgenommen. Weiterhin gibt es die Empfehlung für eine Standardimpfung für alle Älteren > 60 Jahre. Diese Impfung wird bisher mit dem Polysaccharid-Impfstoff durchgeführt. Es laufen allerdings Studien bei Erwachsenen mit Konjugatimpfstoffen, die noch nicht abgeschlossen sind. Hier können also noch keine verbindlichen Empfehlungen ausgesprochen werden.

## Literatur

1. WHO, UNICEF, World Bank: State of the world's vaccines and immunization. 3. Aufl.; Genf: World Health Organization, 2009.

## FAZIT

Entwicklung und Einführung von Konjugatimpfstoffen bedeuten einen großen Fortschritt in der Impfprävention bekapselter Bakterien. Damit sind die wesentlichen wissenschaftlich-technischen Bedingungen für eine erfolgreiche Verhütung weltweit verbreiteter invasiver bakterieller Infektionskrankheiten geschaffen. Ihre Umsetzung besonders auch in Entwicklungsländern hat allerdings ökonomisch realisierbare Voraussetzungen zu erfüllen. Ob Konjugatimpfstoffe auch bei Erwachsenen > 60 Vorteile besitzen, ist noch offen.

- Plotkin SL, Plotkin SA: A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines. 5. Aufl., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 1–16.
- Gröndahl B, Kalies H, von Kries R et al.: Haemophilus-influenzae-Infektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (Hrsg.): DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5. Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2009; 254–256.
- Berner R (Hrsg.): Konjugatimpfstoffe und Infektionskrankheiten durch bekapselte Erreger. Bremen, London, Boston: UNI-MED Science, 2008.
- Dittmann S: [Meningococcal disease]. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 2666–2671.
- Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2006. Epidemiol Bull 2006; Nr. 30: 235–254.
- De WP, Deceuninck G, Boulianne N, De SG: Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. JAMA 2004; 292: 2491–2494.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 893–897.

9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Synflorix® Injektionssuspension in einer Fertigspritze“. Stand: Januar 2011.
10. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Prevenar 13® Injektionssuspension“. Stand: November 2010.
11. [13-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar 13°) – attractive, but close monitoring required]. *La revue Prescrire* 2010; 30: 653–657.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin  
schneeburk@gmx.de

# Lipidsenker bei Patienten mit Nierenerkrankungen – Scharf (SHARP) oder doch eher stumpf?

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben bereits ab Stadium 3 (GFR 30 – 59 ml/Min) ein erhöhtes Risiko, einen kardiovaskulären Tod zu erleiden (1). Es ist deshalb verständlich, in klinischen Studien nach Möglichkeiten zu suchen, die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Lipidsenker standen deshalb in den letzten Jahren immer wieder im Fokus des Interesses.

Im Jahr 2009 war dies bereits unser Thema (AVP 36, Nr. 5, September 2009, Seite 100-101). Wir hatten über zwei einschlägige Arbeiten berichtet, in denen u. a. das LDL-Cholesterin gut gesenkt wurde, die „harten“ Parameter jedoch nicht positiv beeinflusst werden konnten. Wir waren zu dem Schluss gekommen, dass „eine Primärprävention kar-

diovaskulärer Ereignisse mit CSE-Hemmern bei der Hochrisiko-Gruppe der Dialysepatienten leider nicht möglich ist“. Über die Ursachen dieses mangelnden Erfolges hatten wir Überlegungen angestellt.

In diesem Jahr wurden nun die Ergebnisse der SHARP-(Study of Heart And Renal Protection)-Studie veröffentlicht (2). Ihre Ergebnisse wurden von den Autoren positiv gedeutet: „Die Reduktion des LDL-Cholesterins mit 20 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib täglich reduziert ... die Häufigkeit von größeren atherosklerotischen Ereignissen ... bei Patienten mit chronischen Nierenleiden deutlich“. Diese Aussage erstaunte uns und war Anlass, die genannte Studie genauer zu analysieren.

In diese internationale prospektive randomisierte doppelblinde Studie wurden 9.270 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (3.023 dialysepflichtig, 6.247 Prädialysestadium), die entweder Simvastatin (20 mg/Tag) plus Ezetimib (10 mg/Tag), entsprechend INEGY®, oder Placebo erhielten. Ursprünglich war noch ein dritter Arm mit Simvastatin (20 mg/Tag) allein vorgesehen, der aber nach einem Jahr abgebrochen wurde. Das ist insofern bedauerlich, da uns doch seit vielen Jahren schon interessiert, ob die Kombination mit Ezetimib im Vergleich zu einer Monotherapie einen Zusatznutzen bringt. Leider wurde diese Chance vertan!

Die Autoren behaupten, dass eine mittlere LDL-Cholesterin-Reduktion um 0,85 mmol/l mit einer 17 %-igen Reduktion

**Tabelle 1: SHARP (modifiziert nach 2)**

9.270 Patienten (62 ± 12 Jahre, 63 % Männer) mit fortgeschrittener oder terminaler chronischer Nierenerkrankung (33 % dialysepflichtig, 67 % Prädialysestadium), bisher ohne Herzinfarkt oder koronare Revaskularisation wurden randomisiert: Simvastatin 20 mg plus Ezetimib 10 mg täglich versus Placebo. Endpunkt: erstes großes atherosklerotisches Ereignis (nicht tödlicher Herzinfarkt oder koronarer Tod, ischämischer Schlaganfall, arterielle Revaskularisation). Beobachtungsdauer: im Mittel 4,9 Jahre).

Ereignis	Placebo (n = 4.620) %	Simvastatin + Ezetimib (n = 4.650) %	ARR %	NNT n	NNK n	P
Großes atherosklerot. Ereignis	13,4	11,3	2,1	48	–	0,0021
Nicht tödlicher Herzinfarkt	3,4	2,9	0,5	200	–	0,12
Koronarer Tod	1,9	2,0	– 0,1	–	1000	0,95
Ischämischer Schlaganfall	3,4	2,5	0,9	111	–	0,0073
Arterielle Revaskularisation	7,6	6,1	1,5	67	–	0,0036
Tod, total	24,1	24,6	– 0,5	–	200	0,63
Tod, vaskulär	8,4	7,8	0,6	167	–	0,30
Tod, nicht vaskulär	13,2	14,4	– 1,2	–	83	0,13
Tod, karzinogen	2,8	3,2	– 0,4	–	250	

ARR: Absolute Risikoreduktion

NNT: Number needed to treat

NNK: number needed to kill

**Tabelle 2: Lipidsenker bei Nierenerkrankungen – Übersicht (modifiziert nach 2)**

Ereignis*	Placebo %	Lipidsenker %	ARR %	NNT n	NNH n	NTN n
Nicht tödlicher Herzinfarkt	5,44	4,64	0,80	125	–	124
Nicht tödlicher Schlaganfall						
Ischämisch	3,50	3,32	0,18	555	–	554
Hämorrhagisch	0,46	0,50	– 0,04	–	2500	–
Koronare Revaskularisation	6,10	4,64	1,46	68	–	67
Vaskulärer Tod	13,70	12,97	0,73	137	–	136

\* Da die Beobachtungsdauer der 4 Studien unterschiedlich war, wurden alle Angaben (% , n) auf den Mittelwert von 4,55 Jahren umgerechnet.  
ARR: Absolute Risikoreduktion    NNT: Number needed to treat    NNH: Number needed to harm    NTN: Number treated needlessly

großer atherosklerotischer Ereignisse einhergeht. Hingewiesen wird auf die hohe Signifikanz der Reduktion ( $p = 0,0021$ ). Da in der Publikation auch die Originaldaten angegeben wurden, ist es möglich, die Ergebnisse noch einmal kritisch nachzurechnen (Tabelle 1).

Große atherosklerotische Ereignisse wurden um 2,1 % (13,4 minus 11,3) gesenkt. Das entspricht einem NNT-Wert von 48 und bedeutet, dass 48 Patienten über 4,9 Jahre behandelt werden müssten, um 1 zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern. Dabei hätten 47 Patienten keinen Nutzen von der Therapie zu erwarten. Wenn man dann noch berücksichtigt, dass es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt handelt, der aus vier verschiedenen Diagnosen resultiert, erkennt man, wie gering der tatsächliche Nutzen durch die Lipidsenkung ist. Das gilt auch für die einzelnen Komponenten. Dass die Differenzen trotzdem hochsignifikant sind, ergibt sich aus der außerordentlich hohen Zahl der einbezogenen Patienten. Also: Statistisch signifikant bedeutet nicht: Klinisch relevant! Übrigens: Die Mortalität wurde durch INEGY® im Vergleich zu Placebo nicht gesenkt. In einem Editorial wurden deshalb auch weitere Studien und zusätzliche Behandlungsstrategien für diese Klientel gefordert (3).

Ob weitere Studien mit Lipidsenkern bei Patienten mit Niereninsuffizienz gerechtfertigt sind, erscheint mehr als fraglich, wenn man die Ergebnisse von

insgesamt vier einschlägigen Studien subsumiert, wie es Baigent et al. in ihrer Arbeit getan haben (2). Zu SHARP wurden ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation, 2003) (4), 4 D (German Diabetes and Dialysis Study Investigators, 2005) (5) und AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events, 2009) (6) in die Bewertung einbezogen (Tabelle 2).

Die Ergebnisse sind so eindeutig wie ernüchternd. Kein Lipidsenker verbessert die Prognose von Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu Placebo. Lipidsenker sind in diesem Kontext also nicht scharf (sharp), sondern sie sind stumpf. Es bleibt bei unserer Feststellung vom Jahre 2009, dass eine Primärprävention durch Lipidsenker bei Niereninsuffizienten leider nicht möglich ist. Die zumeist sehr lange Medikamentenliste des Dialysepatienten kann also um den Posten des CSE-Hemmers verkürzt werden.

### Literatur

1. Hugo C: [Nephrology 2007]. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1373–1375.
2. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377: 2181–2192.
3. Stevens KK, Jardine AG: SHARP: a

## FAZIT

Lipidsenker verbessern die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener oder terminaler chronischer Nierenerkrankung (Prädialyse, Dialyse, Nierentransplantation) nicht!

- stab in the right direction in chronic kidney disease. Lancet 2011; 377: 2153–2154.
4. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al.: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024–2031.
  5. Wanner C, Krane V, Marz W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238–248.
  6. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395–1407.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

## Invega® (Paliperidon) – neu zugelassene Indikation –

### Indikation

Invega® ist jetzt auch zugelassen zur Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen. Eine Wirkung auf depressive Symptome konnte nicht gezeigt werden.

ein selektiver Inhibitor und bindet stark an serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- und dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es blockiert darüber hinaus alpha<sub>1</sub>-adrenerge, H<sub>1</sub>-histaminerge und alpha<sub>2</sub>-adrenerge Rezeptoren.

Die Indikationserweiterung basiert auf 2 doppelblinden RCT. Paliperidon extended release (ER) wurde über 6 Wochen

mit Placebo verglichen. Patienten (18–65 Jahre), die eine schizoaffektive Störung mit akuter psychotischer Exazerbation (PANSS<sup>1</sup>-Gesamtscore  $\geq 60$  und  $\geq 4$  für mind. 2 Items) sowie manische (Score  $\geq 16$  auf YMRS<sup>2</sup>) und/oder depressive Symptome (Score  $\geq 16$  auf HAM-D 21<sup>3</sup>) aufwiesen, wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden u. a.

### Bewertung

Paliperidon war Placebo in der Akutbehandlung schizoaffektiver Störungen (SAD) in der für die Schizophrenie empfohlenen Dosierung von 6 mg/d nicht überlegen. Nur in Dosierung von 9–12 mg/d wies es bessere Wirksamkeit auf psychotische und manische Symptome auf. Wirkung auf depressive Symptome zeigte es nicht. Daten in der Erhaltungstherapie und Daten, die nachweisen, dass es der Standardbehandlung mit anderen Antipsychotika (AP; z. B. Risperidon) oder der Kombination aus Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern überlegen ist, fehlen. Paliperidon ist zwar das erste AP, für welches die Zulassung speziell für die SAD erteilt wurde, jedoch sind bereits eine Reihe anderer AP für die Behandlung aller Syndrome zugelassen, die das Ziel einer Behandlung der SAD sind.

### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Invega® (Paliperidon)	
Ältere Patienten	Bei Patienten > 65 Jahre mit schizoaffektiver Störung nicht untersucht. Anwendung mit Vorsicht bei älteren Patienten mit Demenz und Risikofaktoren für Schlaganfall.
Kinder und Jugendliche	Nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Einschränkung (Kreatinin-Clearance $\geq 50$ bis $\leq 80$ ml/min): Initialdosis von 3 mg/d wird empfohlen. Mäßige bis schwere Einschränkung (Kreatinin-Clearance $\geq 10$ bis $\leq 50$ ml/min): Initialdosis von 1,5 mg/d wird empfohlen. Kreatinin-Clearance < 10 mg/ml: Nicht untersucht; soll nicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte oder mäßig eingeschränkte Leberfunktion: keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Einschränkung: Nicht untersucht, daher ist Vorsicht geboten.
Anwendung bei Schwangeren	Soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden; es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es liegen keine hinreichenden Daten vor.
Anwendung bei Stillenden	Soll nicht während Stillzeit angewendet werden. Es ist mit Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu rechnen.

### Pharmakologie und klinische Studien

Paliperidon ist der hauptsächliche aktive Metabolit von Risperidon. Paliperidon ist

## Dosierung und Kosten

Invega® (Paliperidon)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 6 Wochen [€] <sup>2</sup>
Retardtabletten	6–12 mg <sup>3</sup>	254,97–509,94

Stand Lauertaxe: 01.07.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>3</sup>empfohlene Dosis 6 mg; manche Patienten können von einer höheren Dosis im empfohlenen Bereich von 6 mg/d bis 12 mg/d profitieren.

Patienten die anamnestisch nicht auf AP angesprochen hatten<sup>4</sup>. Patienten wurden hinsichtlich der Einnahme von Antidepressiva (AD) und/oder Stimmungsstabilisierern (MS) stratifiziert; dass dies auch für Benzodiazepine und AP gilt, geht aus den Unterlagen nicht hervor. Primärer Endpunkt war die Veränderung im PANSS-, sekundäre Endpunkte u. a. Veränderungen im HAM-D 21- und YMRS-Score, gegenüber Baseline nach 6 Wochen.

In Studie SCA-3001 erhielten Patienten (ITT<sup>5</sup>-Population) Paliperidon ER 9–12 mg/d (n = 98), 3–6 mg/d (n = 105) oder Placebo (n = 107). Die Abbruchrate lag bei 32,9 %<sup>4</sup>. Über 70 % der Patienten nahmen während der Studie mind. ein weiteres psychotropes Arzneimittel ein, darunter häufig Benzodiazepine und auch AP. Nur unter höherer Dosierung (HD) war Paliperidon ER einem Placebo in der Reduktion der PANSS-Scores überlegen (Placebo –21,7; Paliperidon HD –30,6; p = 0,003), nicht unter niedriger Dosierung (Paliperidon LD –27,4; p = 0,187) und auch nicht bei denjenigen Patienten, die bereits AD und/oder MS einnahmen. Nur unter Paliperidon HD kam es gegenüber Placebo zur signifikanten Reduktion des YMRS-Scores (Placebo –11,5 vs. Paliperidon LD –14,3, p = 0,066; vs. HD –19,4, p < 0,001).

In Studie SCA-3002 erhielten Patienten (ITT<sup>5</sup>-Population) eine flexible Dosis (3–12 mg/d; Median ca. 8 mg/d) Paliperidon ER (n = 211) oder Placebo (n = 93). Die Abbruchrate lag unter Placebo bei 45,3 %, unter Paliperidon bei 38 %. Über 90 % der Patienten nahmen zusätzlich mind. ein weiteres psychotropes Arzneimittel ein. Paliperidon ER war Placebo in der Reduktion des PANSS- (–20,0 vs.

–10,8; p < 0,001) und YMRS-Scores (–10,6 vs. –5,7; p = 0,001) überlegen.

Auf Initiative des CHMP<sup>6</sup> wurden Analysen gepoolter Daten beider Studien durchgeführt. Für Patienten die AD + MS einnahmen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Paliperidon und Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts gezeigt werden.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Kopfschmerz. Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Infektion oberer Luftwege, Nasopharyngitis, Gewichtszunahme, Dysarthrie, extrapyramidale Störungen, Schwindel, Somnolenz, Verschwommensehen, (Sinus)tachykardie, orthostatische Hypotonie, Husten, verstopfte Nase, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Obstipation, Arthralgie, Rücken-, Gliederschmerz, Asthenie. Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): Harnwegsinfektion, Rhinitis, Hyperglykämie, Appetitminderung, Albträume, Schlafstörungen, Synkope, Schenkelblock, AV-Block Grad I, Bradykardie, Palpitationen, Sinusarrhythmie, Hautausschlag, Pruritus, Myalgie, Harnretention, erektile Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, periphere Ödeme. Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000): anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit, Hyperprolaktinämie, TIA, (Grand-Mal)-Krampfanfall, tardive Dyskinesie, QT-Verlängerung, Dünndarmverschluss, Angioödem, Harninkontinenz, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Brustschmerzen, retrograde Ejakulation. Häufigkeit nicht bekannt: Schlaganfall, malignes neuroleptisches Syndrom, Aspirationspneumonie, geschwollene Zunge, Priapismus.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carbamazepin oder anderen Induktoren (z. B. Johanniskraut) kann es zur Abnahme der Paliperidon-Plasmakonzentration kommen. Daher sollte die Paliperidondosis neu beurteilt und ggf. erhöht werden. Die zeitgleiche Einnahme von Valproat führte zur Erhöhung des Plasmaspiegels von Paliperidon, eine klinische Beurteilung und ggf. Dosisreduktion von Paliperidon sollte erfolgen.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Risperidon oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise: Invega® sollte abgesetzt oder nicht verabreicht werden bei:

- Anzeichen für die Entwicklung eines Malignen Neuroleptischen Syndroms
- Anzeichen einer tardiven Dyskinesie
- schwerer Stenose des Gastrointestinaltrakts oder Dysphagie.

Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die QT-Intervall verlängern, die eine orthostatische Hypotonie auslösen oder die die Anfallsschwelle herabsetzen könnten.

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) Invega® vom 27.05.2011.

- 1 Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia Scale;
- 2 Young Mania Rating Scale;
- 3 Hamilton Rating Scale for Depression;
- 4 Quelle: clinicaltrials.gov;
- 5 Intention-to-treat;
- 6 Committee for Medicinal Products for Human Use der European Medicines Agency

# Humira® (Adalimumab) – neu zugelassene Indikation –

## Indikation

Humira® ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira® kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat (MTX) oder, wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

## Bewertung

Adalimumab führt wie alle DMARDs nicht zur Heilung der JIA. Es kann aber eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses (radiologische Progression, fortschreitende Gelenkzerstörung) erzielt werden. Vergleichende Untersuchungen zu anderen biologischen DMARDs fehlen. Die Behandlung mit Adalimumab sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der JIA eingeleitet und überwacht werden. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen (bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen) und die hohen Kosten sind zu beachten. Wenn nach 12 Wochen keine Besserung erzielt wird, ist eine Weiterbehandlung nicht gerechtfertigt.

## Pharmakologie und klinische Studien

Adalimumab bindet spezifisch an den an der Pathogenese der JIA beteiligten Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern (4–17 Jahre) mit polyartikulärer JIA

untersucht. Im ersten Teil der Studie (offene Einleitungsphase) erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen: MTX-behandelte (n = 85) oder nicht MTX-behandelte (n = 86), die über 16 Wochen alle zwei Wochen Adalimumab erhielten. Hierbei waren 144 (84,2 %) Responder (PedACR30<sup>1</sup>-Ansprechen [sekundärer Endpunkt]). 8 Patienten (9 %) der MTX-Behandelten und 19 (22 %) der nicht MTX-Behandelten erreichten keine PedACR30-Response. Dies zeigt, dass bei einigen Individuen die Monotherapie mit Adalimumab hinsichtlich einer adäquaten PedACR30-Response nicht wirksam war. Von den 144 PedACR30-Respondern nahmen 133 an der doppelblinden Studienphase teil und erhielten jede zweite Woche entweder Adalimumab oder Placebo für 32 Wochen oder bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung (primärer Endpunkt). Kinder, denen Adalimumab verabreicht wurde, wiesen ein signifikant niedrigeres Aufflammen der Erkrankung auf als die, denen Placebo appliziert wurde: ohne MTX 43,3 % vs. 71,4 %, p = 0,031; mit MTX 36,8 % vs. 64,9 %, p = 0,015.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Atemwegsinfektionen, Leukopenie (einschl. Neutropenie und Agranulozytose), Lipide erhöht, Kopf-, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Leberenzyme erhöht, muskuloskeletale Schmerzen, Hautausschlag, Reaktion an der Injektionsstelle. Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): systemische + intestinale Infektionen, Haut- Weichteil-, Ohr-, Mund-, Genitaltrakt-, Harnwegs-, Pilzinfektionen, gutartiges Neoplasma, Hautkrebs, Thrombozytopenie, Leukozytose, Allergien, Hypo-, Hyperkaliämie, Harnsäure erhöht, Hypokalzämie, -phosphatämie, Hyperglykämie, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Migräne, Lumbago-Ischias-Syndrom, Sehvermögen eingeschränkt, Konjunktivitis, Schwindel, Tachykardie, RR erhöht, Flush, Hämato-me, Husten, Asthma, Dyspnoe, gastrointestinale Blutungen, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syn-

drom, Pruritus, Urtikaria, Muskelkrämpfe, Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion, Brustschmerzen, Ödeme, Koagulations- und Blutungsstörungen, Nachweis von Autoantikörpern, LDH erhöht, beeinträchtigte Wundheilung. Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Tuberkulose, opportunistische, neurologische, Augen-, Gelenkinfektionen, Lymphom, solide Organumoren, Melanom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Dehydratisierung, Tremor, Blepharitis, Anschwellen des Auges, Doppeltsehen, Taubheit, Tinnitus, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, COPD, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsoedem, Cholecystitis, lithiasis, erhöhte Bilirubinwerte, Fettleber, nächtliches Schwitzen, Narbenbildung, Rhabdomyolyse, Nykturie, erektile Dysfunktion. Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Panzytopenie, Herzstillstand, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma, systemischer Lupus erythematoses.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer JIA und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV).

1 Kriterien des American College of Rheumatology für Krankheitsverlauf der JIA

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Humira® (Adalimumab)	
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung für Kinder < 4 Jahre
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
Anwendung bei Schwangeren	Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Nachdrücklich wird empfohlen, geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mind. 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen.
Anwendung bei Stillenden	Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Adalimumab mindestens 5 Monate lang nicht stillen.

## Dosierung und Kosten

Humira® (Adalimumab)		
Darreichungsform	Dosis <sup>1,2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Injektionslösung in Durchstechflasche, Fertipen, Fertigspritze	alle 2 Wochen s.c. + evtl. MTX: 4–12 Jahre: 24 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>4</sup> 13–17 Jahre: 40 mg	21.690,91 <sup>5,6</sup> + evtl. MTX 19.707,39 <sup>7</sup> + evtl. MTX

Stand Lauerntaxe: 1.08.2011

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup> das Fortsetzen der Therapie nach 12 Behandlungswochen ohne klin. Ansprechen sollte nochmals überdacht werden; <sup>3</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (bei Durchstechflasche nur ein Präparat); gesetzl. Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup> max. Einzeldosis 40 mg; <sup>5</sup> Durchstechflasche; <sup>6</sup> Kostenberechnung für 30 kg schweres + 130 cm großes Kind nach Dosistabelle für Kinder 4–12 Jahre der Fachinformation; <sup>7</sup> Pen.

Warnhinweise: Patienten, die mit TNF $\alpha$ -Blockern behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach Behandlung mit Adalimumab engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu 5 Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Bei mit TNF $\alpha$ -Blockern behandelten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre) wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF $\alpha$ -Blockern ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Humira® vom 19.05.2011.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Führt Antipsychotika-Behandlung zu Hirnatrophie?

#### Einleitung:

Antipsychotika (Neuroleptika) werden nicht nur bei Schizophrenien sondern auch bei vielen anderen Erkrankungen eingesetzt. Teilweise handelt es sich dabei um Off-Label-Anwendungen. Schizophren erkrankte Patienten weisen über den gesamten Krankheitsverlauf

eine stärkere Abnahme des Hirnvolumens auf, als es dem üblichen Alterungsprozess Gesunder entspricht.

Ziel einer neuen hochrangigen Studie (1) war es, vier mögliche Einflussfaktoren der Hirnvolumenabnahme prospektiv zu untersuchen, nämlich die *Krankheits-*

*dauer*, langfristige Behandlung mit *Antipsychotika*, die *Krankheitsschwere* und der Konsum von *Alkohol und Drogen*.

#### Methodik:

Im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie wurden Daten von Patienten



erhoben, die erstmals an einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Erkrankung litten. Als Basisdaten wurden die Schwere und die Symptomatik der Erkrankung sowie der Konsum von Alkohol und illegalen Drogen erfasst und eine cerebrale MRT-Untersuchung des Gehirns durchgeführt. Anschließend wurde in halbjährlichen Abständen der klinische Verlauf dokumentiert. Neben der Krankheitsschwere wurden vor allem auch differenzierte Angaben zur medikamentösen Behandlung mit Antipsychotika (Dosis, Dauer, Therapietreue) gewonnen und hierzu auch fremdanamnestic Angaben verwendet. Verlaufsuntersuchungen mittels MRT erfolgten nach zwei, fünf, neun und dann nach jeweils weiteren drei Jahren. Dabei bestimmten die Autoren das gesamte Hirnvolumen, die Masse an grauer und weißer Substanz sowie die Weite der Liquorräume und das Verhältnis grauer zu weißer Substanz in den verschiedenen Hirnlappen.

Die Wahl des Antipsychotikums und dessen Dosierung waren dem Patienten und seinem behandelnden Psychiater überlassen.

In der vorliegenden Studie wurde jeweils auf die kumulative Dosis der antipsychotischen Medikation (umgerechnet in Chlorpromazin-Einheiten) bis zum jeweiligen MRT Bezug genommen.

Es konnten die Daten von 211 Patienten ausgewertet werden, die mindestens zwei (bis zu fünf) MRT-Untersuchungen erhalten hatten. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug über sieben (maximal 14) Jahre. Bei Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter 26,3 Jahre, die meisten Patienten hatten bis dahin nur geringe Mengen an Antipsychotika erhalten. 31 Patienten hatten noch gar keine Medikation erhalten, die mediane Behandlungsdauer bislang betrug knapp ein halbes Jahr.

## Ergebnisse:

Die verordneten Antipsychotika spiegeln das Verschreibungsverhalten in den USA wider: Zu Beginn der Studie wurden vorwiegend sog. „typische“ Antipsychotika

verordnet, im weiteren Verlauf der Studie überwogen die sog. „atypischen“ Antipsychotika (außer Clozapin). 25 % der Patienten erhielten Clozapin. Es wurden adäquate Dosierungen eingesetzt, die Therapietreue wurde als gut eingeschätzt. 63 % der Studien-Patienten verblieben in der Studie. Ihre soziodemographischen Charakteristika sowie krankheitsbezogene Daten unterschieden sich statistisch nicht von Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden.

Die Beobachtungsdauer war signifikant korreliert mit einer Abnahme der gesamten Hirnmasse, der grauen Substanz sowie des subkortikalen Hirnvolumens sowie einer Zunahme des Volumens der Seitenventrikel, der äußeren Liquorräume sowie der weißen Substanz in den parietalen Hirnstrukturen.

Auch nach Korrektur für die Beobachtungsdauer, die Krankheitsschwere sowie die Höhe des Alkohol- und Drogenkonsums ergab sich eine negative Korrelation zwischen Antipsychotika-Verbrauch und Hirnvolumen. Höhere Dosierungen waren mit einer größeren Abnahme des Hirnvolumens und einer größeren Zunahme des Liquorvolumens assoziiert. Die einzige Hirnregion, welche einen – ebenfalls dosisabhängigen – Volumenzuwachs zeigte, war das Putamen.

Um den Einfluss der Dosierung auf das Hirnvolumen zu verdeutlichen, wurden drei Gruppen gebildet: höchste Dosierungen (929 mg/Tag CPZ-Einheiten), mittlere Dosierungen (392 mg/Tag), niedrigste Dosierungen (112 mg/Tag). In der Gruppe mit den niedrigsten Dosierungen wurde eine Zunahme der gesamten weißen Substanz über die Zeit beobachtet, während sich für die Gruppe mit der höchsten Dosis eine Volumenminderung ergab. Passend hierzu nahm bei dieser Gruppe auch das Volumen der Seitenventrikel durchschnittlich stärker zu als bei der Gruppe mit den niedrigsten Dosierungen. Patienten mit den höchsten Dosierungen zeigten geringere frontale Volumina an grauer Substanz. Patienten mit den höchsten Dosierungen wiesen zu Beginn der Studie geringere gesamte Hirnvolumina und größe-

re Seitenventrikel auf als die Patienten in den beiden anderen Gruppen.

Die Krankheitsschwere hatte einen unabhängigen, signifikanten Effekt auf die Hirnsubstanz. Eine geringere Krankheitsschwere war assoziiert mit höheren Hirnvolumina.

Die Höhe des Konsums von illegalen Drogen und Alkohol hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Hirnmasse. Lediglich die Volumenzunahme der Seitenventrikel sowie die Abnahme der Masse des Kleinhirns waren mit dem Konsum von Drogen und Alkohol assoziiert.

Unabhängig davon, ob „typisch“ oder „atypisch“: Alle Antipsychotika hatten einen signifikanten Effekt auf das Hirnvolumen, insbesondere die graue Hirnsubstanz. Interessant ist, dass höhere Dosierungen von Nicht-Clozapin-Atypika sowie von konventionellen Antipsychotika mit einer Zunahme des Volumens des Putamens assoziiert waren, während höhere Dosierungen von Clozapin hier und im Caudatum zu einer Volumenminderung führten. Dies mag insbesondere von Interesse sein, da extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen mit der Dopamin-Blockade im nigrostriatalen System, zu welchem Caudatum und Putamen zählen, in Zusammenhang gebracht werden und Clozapin das Antipsychotikum mit den geringsten extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen ist.

## Diskussion:

Eine längere Beobachtungszeit war mit einer größeren Abnahme des Hirngewebes verbunden. Dies entspricht zunächst dem normalen Alterungsvorgang und darüber hinaus der bekannten stärkeren Abnahme des Hirnvolumens bei schizo-phren Erkrankten als bei Gesunden.

Behandlung mit Antipsychotika hatte jedoch einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Hirnvolumen, auch nach Kontrolle für die Variablen Krankheitsdauer, Krankheitsschwere sowie Substanzkonsum. Eine intensivere Behandlung mit Antipsychotika generell

war assoziiert mit einer größeren Abnahme des Hirnvolumens in zahlreichen Hirnregionen sowie einer spezifischen Volumenzunahme im Putamen.

Einschränkend geben die Autoren zu bedenken, dass der Nachweis einer Assoziation nicht automatisch einen kausalen Zusammenhang bedeutet. Die Anlage dieser Studie (Beobachtungsstudie; keine randomisierte, kontrollierte Studie) lässt generalisierende Schlüsse nur mit Einschränkungen zu. So konnte es in der vorliegenden Langzeit-Studie natürlich keine Kontrollgruppe ohne Medikation geben, ebenso wenig einen Vergleich mit gesunden Probanden unter antipsychotischer Medikation. Die Krankheitsschwere war korreliert mit der Dosierung. Dabei hatten die Patienten mit den höchsten Dosierungen bereits zu Beginn der Studie geringere Hirnvolumina. Eine von den Autoren zitierte Studie an Makaken-Affen ergab jedoch post mortem ebenfalls ein signifikant geringeres Hirnvolumen und -gewicht nach einer 17- bis 27-monatigen Haloperidol- oder Olanzapin versus Placebo-Medikation (2).

Nun ergeben sich Fragen hinsichtlich der klinischen Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse. Der neurobiologische Mechanismus der Hirnvolumenminderung ist derzeit lediglich hypothetisch (längerfristige Blockade der dopaminergen Neurotransmission führt zu Rückbildung der nachgeschalteten Hirnareale?). Auch ob eine Hirnvolumenminderung grundsätzlich als nachteilig anzusehen ist, ist nicht klar. Wenn jedoch Antipsychotika das Hirnvolumen in schäd-

licher Weise verringern sollten, müsste die Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Antipsychotika noch kritischer getroffen werden als bisher. Insbesondere unterstreichen die vorliegenden Ergebnissen die Forderung, dass eine möglichst niedrige Dosierung gewählt werden sollte.

Antipsychotika werden zunehmend auch in anderen Indikationen als zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt: Kinder, Demente und affektiv erkrankte Patienten und junge Menschen mit möglicherweise erhöhtem Risiko an Schizophrenie zu erkranken, werden zunehmend mit Antipsychotika behandelt (3). Zwar gibt es keine Untersuchungen zum Einfluss der Antipsychotika auf das Hirnvolumen bei diesen Menschen. Antipsychotika sollten hier jedoch auf Grund der vorliegenden Ergebnisse um so zurückhaltender eingesetzt werden, je unsicherer der Nutzen-Risiko-Quotient ist.

## Literatur

1. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al.: Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 128–137.
2. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al.: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1649–1661.

## FAZIT

In einer aufwendigen Langzeit-Studie wurde prospektiv der Einfluss u. a. von Antipsychotika auf das Hirnvolumen bei schizophren Erkrankten untersucht. Es zeigte sich, dass die Dauer der medikamentösen Behandlung und die Höhe der Dosierung einen signifikanten Einfluss auf die Abnahme des Hirnvolumens haben. Zwar sind die Bedeutung dieser Befunde sowie der zugrunde liegende Mechanismus unklar. Da die Abnahme des Hirnvolumens durch Antipsychotika jedoch negative klinische Auswirkungen auf Patienten haben könnte, sollte grundsätzlich die niedrigstmögliche Dosierung gewählt und der Einsatz in Indikationen außerhalb der schizophrenen Erkrankungen kritisch hinterfragt werden.

3. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.

## Interessenkonflikte

UK hat keine finanziellen Interessenkonflikte.

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

*Ursula Köberle, Berlin*  
*PD Dr. med. Tom Bschor, Berlin*  
*psychiatrie@schlosspark-klinik.de*

## Zitate

# Eplerenon (Inspra®) bei Patienten mit systolischer Myokardinsuffizienz und milder Symptomatik.

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass durch die ergänzende Therapie mit Aldosteron-Antagonisten z. B. Spironolacton die Überlebensraten von

Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz NYHA III/IV und mit Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt verbessert werden können

(1;2). Eine kürzlich veröffentlichte Studie (3) zeigt nun, dass auch Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, jedoch nur milder Symptomatik vom

Schweregrad NYHA II von diesem Prinzip profitieren. Verwendet wurde hierzu Eplerenon.

Methodik: In der von Pfizer gesponserteren placebokontrollierten Doppelblindstudie (EMPHASIS-HF = Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) wurden 2.737 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA II und einer linksventrikulären Auswurfraction von höchstens 35 % eingeschlossen. Insgesamt waren 278 Zentren aus 29 Ländern beteiligt. Die Verum-Gruppe erhielt 25–50 mg Eplerenon täglich zusätzlich zu einer Basistherapie bestehend aus ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptorenblockern,  $\beta$ -Rezeptorenblockern und Diuretika. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Die wichtigsten der zahlreichen vordefinierten sekundären Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache und Hospitalisierung jeglicher Ursache.

## Ergebnisse und Bewertung

(siehe auch Tabelle 1)

Alle untersuchten Basis-Parameter waren zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe gleich verteilt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug knapp 69 Jahre, 22 % waren Frauen, die linksventrikuläre Auswurfraction lag

bei durchschnittlich 26 % und 69 % der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung. Die Studie wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von 21 Monaten vorzeitig gestoppt, da die Ratendifferenz des primären Endpunkts zwischen den Gruppen die protokollarisch vorbestimmte Abbruchgrenze überschritten hatte.

Der primäre Endpunkt wurde in der Placebo-Gruppe signifikant häufiger erreicht als in der Verum-Gruppe (siehe Tabelle 1). Dies traf auch für die sekundären Endpunkte zu, und es ergaben sich jeweils niedrige Zahlen für die NNT. Diese positive Wirkung von Eplerenon wurde in zwanzig (!) „Subgruppen“-Bereichen bestätigt. Keine Unterschiede ergaben sich in der Rate des plötzlichen Herztodes, tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkte sowie tödlicher und nicht tödlicher zerebraler Insulte.

Die Gesamtzahl der anderen registrierten unerwünschten Ereignisse lag in der Eplerenon-Gruppe nicht höher als in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden musste, lag bei  $n = 188$  (13,8 %) in der Eplerenon-Gruppe und bei  $n = 222$  (16,2 %;  $p = 0,09$ ) in der Placebo-Gruppe. Unter Eplerenon kam es jedoch signifikant häufiger zu Hyperkaliämien, ein

Problem, welches insbesondere im klinischen Alltag außerhalb streng kontrollierter Studien besonderer Beachtung bedarf. Das Studien-Ausschlusskriterium einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/Min. (bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche) und die regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte sollten deshalb bei der klinischen Anwendung von Aldosteron-Antagonisten wie Eplerenon strikte Beachtung finden.

## Kritische Anmerkungen:

Der wichtigste Einwand gegen die vorliegende Studie ist, dass der Nutzen der Aldosteron-Hemmung durch Spironolacton bei Herzinsuffizienz lange bekannt ist. Um zu überzeugen, dass Eplerenon einen Fortschritt darstellt, hätte ein Vergleich mit Spironolacton vorgelegt werden müssen. Es ist wohl klar, weshalb dies nicht versucht wurde: Es hätte mit großer Wahrscheinlichkeit nicht gezeigt werden können, dass das viel teurere Eplerenon nicht deutlich wirksamer ist als das alt bekannte und viel preiswertere Spironolacton.

Kritisch zu sehen ist weiterhin die Auswahl des primären Endpunktes in der EMPHASIS-HF-Studie. Mit den Zielkriterien „kardiovaskulärer Tod“ und „erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“

**Tabelle 1: EMPHASIS – HF (modifiziert nach (3))**

(EMPHASIS-HF = Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) 2.737 Patienten (69 +/- 8 Jahre, 22,3% Frauen) mit Herzinsuffizienz (NYHA II, EF <= 35 %) mit üblicher Therapie (Diuretika 85 %, ACE-Hemmer 78 %, Sartane 19 %, Beta-Blocker 87 %, Digitalis 27 %, Antiarrhythmika 14 %, Antithrombotika 88 %, Lipidsenker 62 %) wurden randomisiert; Eplerenon (25–50mg/Tag) vs. Placebo. Primärer kombinierter Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Vorzeitiger Studienabbruch nach 21 Monaten					
Ereignis	Placebo (n = 1.373) %	Eplerenon (n = 1.364) %	ARR %	NNT n	P
Primäre Endpunkte	25,9	18,3	7,6	13	< 0,001
Sekundäre Endpunkte					
Tod, total od. Hospitalisation HF	27,4	19,8	7,6	13	< 0,001
Tod, total	15,5	12,5	3,0	33	0,01
Tod, kardiovaskulär	13,5	10,8	2,7	37	0,02
Hospitalisation, total	35,8	29,9	5,9	17	< 0,001
Hospitalisation HF	18,4	12,0	6,4	16	< 0,001
Hospitalisation, kardiovaskulär	29,1	22,3	6,8	15	< 0,001
Hyperkaliämie	3,7	8,0	-4,3		< 0,001

ziens“ wurden nicht nur konkurrierende, sondern auch einschränkende Endpunkte ausgewählt und miteinander kombiniert. Potentiell relevante nicht kardiovaskuläre Todesfälle oder Hospitalisierungen sind beim primären Endpunkt damit nicht berücksichtigt. Ebenso bleiben Todesfälle nach einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz unberücksichtigt. Die Interpretierbarkeit des primären Endpunktes ist dadurch potentiell eingeschränkt. Jedoch wurden die positiven Ergebnisse beim primären Endpunkt durch die sekundären „harten“ Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Hospitalisierung jeglicher Ursache“ bestätigt.

Dass die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Herzinsuffizienz-Patienten im klinischen Stadium NYHA II ebenso profitierten wie Patienten mit NYHA III-IV, ist allerdings nicht wirklich verwunderlich, da das NYHA-Stadium mit dem morphologisch-funktionellen Schweregrad der Herzinsuffizienz nur wenig korreliert. Gemessen an der linksventrikulären Auswurffraktion der Patienten von im Mittel 26 % hatten auch in EMPHASIS-HF alle Patienten eine zumindest mittelgradig-schwer oder aber eine schwer ausgeprägte Herzinsuffizienz. Auch die bisherigen Kenntnisse (4) über die biologischen Mechanismen, die zur schützenden Wirkung von Mineralcorticoid-Antagonisten beitragen (z. B. Verbesserung der Endothelfunktion, Hemmung einer beschleunigten Myokardfibrose, Hemmung entzündlicher Vorgänge und Verbesserung der autonomen Balance), weisen darauf hin, dass das NYHA-Stadium als alleiniges Kriterium für eine Therapie mit Aldosteron-Antagonisten nicht geeignet sein dürfte. Vielmehr sind morphologische und funktionelle Kriterien wie die linksventrikuläre Pumpfunktion mit einzubeziehen.

### Umgang im klinischen Alltag:

Die Therapie mit Mineralcorticoid-Antagonisten ist bei folgenden Patienten grundsätzlich zu prüfen:

## FAZIT

Die hier referierte EMPHASIS-HF Studie bestätigt, dass dieser Aldosteron-Antagonist Eplerenon (Inspra®) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als Ergänzung zur Basis-Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptoren-Blockern,  $\beta$ -Rezeptorenblockern und Diuretika einen zusätzlichen eindeutigen Nutzen hat; dies unter der Voraussetzung einer hinreichenden Kontrolle der

- a. Chronische Myokardinsuffizienz mit mittelgradig bis schwer oder schwer reduzierter LV-Funktion (linksventrikuläre Auswurffraktion < 35 %)
- b. Frühzeitig nach akutem Myokardinfarkt mit wenigstens mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion oder mit großer Infarktnarbe

Nach Ausschluss einer bedeutenden Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/Min) und Nachweis normaler Serum-Kalium-Konzentrationen, sowie unter der Gewährleistung einer guten Patienten-Compliance und regelmäßiger Therapie- und Elektrolytkontrollen ist die Indikation zur Therapie mit Mineralcorticoid-Antagonisten eindeutig gegeben.

Aufgrund der erheblichen Preisunterschiede wird man zunächst einen Therapievorschlag mit Spironolacton 25 mg/Tag durchführen. Bei Nebenwirkungen wie Postmenopausenblutungen bei Frauen oder Gynäkomastie bei Männern ist auf Eplerenon 25 mg/Tag umzusetzen. Zu beachten ist, dass die gleichzeitige Gabe von Eplerenon und starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin etc.) zu vermeiden ist.

### Noch zum Preis:

Nach der Roten Liste und bei der Verordnung einer 100-Dragee-Packung beträgt der Preis für die Tagesdosis Inspra® 3,25

Patienten auf deren Nierenfunktion und Kalium-Werte. Als kritische Aspekte in dieser industrieabhängigen Studie müssen berücksichtigt werden, dass einmal der Erfolg der Aldosteron-Hemmung von vornherein feststand, und dass ein Vergleich mit dem bereits etablierten und um den Faktor 10 billigeren Spironolacton nicht durchgeführt wurde.

Euro, unabhängig davon, ob 25 mg oder 50 mg verordnet werden. Bei Spironolacton beträgt der Preis der Tagesdosis 0,34 Euro (100 mg) und 0,24 Euro (50 mg), ausgehend von jeweils der 100-Dragee-Packung. Es liegt also rund der Faktor 10 zwischen beiden Preisen.

### Literatur

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F et al.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al.: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
4. Pitt B (Hrsg.): Utility of blocking aldosterone in the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2011; 13 (Suppl. B).

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. med. B. Rauch, Mannheim  
rauch@zar-kardio-ludwigshafen.de*

### Standardisierte Rezepturen

## Neues Rezeptur-Formularium (NRF/SR), 5. überarbeitete Auflage 2011

#### Ärzte NRF

In der ärztlichen Praxis spielt die Verordnung von Rezepturen immer noch eine beachtliche Rolle, insbesondere in der Dermatologie, Pädiatrie und in der HNO-Praxis. Hilfreich hierbei ist die Verordnung standardisierter Rezepturen nach geprüften therapeutischen und pharmazeutischen Grundsätzen. Das sogenannte „Ärzte-NRF“ fördert die qualitätsgesicherte Magistralrezeptur für rund 300 Rezepturformeln und soll dem verordnenden Arzt die Verschreibung von Rezepturen erleichtern.

Die aktuell in der 5. Auflage erschienene Formelsammlung, empfiehlt sich durch leichte Handhabung und gute Übersicht. So finden sich darin ein ausführliches Inhaltsverzeichnis, ein alphabetisches Inhaltsverzeichnis nach Titeln der Rezeptur, ein Wirkstoffverzeichnis und eine Indikationsübersicht. Zum Schluss der Sammlung finden sich etliche Stammzubereitungen und offizinelle Dermatikagrundlagen bzw. Basistherapeutika.

Ergänzend findet sich auch eine Liste der „Bedenklichen Rezeptur Arzneimittel“ die Hilfestellung zur Beurteilung älterer Rezepturempfehlungen oder von Rezepturvorschriften unbekannter Her-

kunft gibt, von denen ggf. gesundheitliche Risiken ausgehen können. Der aktuellen 5. Auflage liegt auch eine CD-ROM bei, welche das komplette Werk als PDF-Dokument enthält; damit ist die Suche nach einem Stichwort noch einfacher geworden und die Verordnung dank „copy.paste“ mit weniger Tippfehlern möglich.

Die standardisierten Rezepturen sind so gestaltet, dass sie zahlreiche Variationen hinsichtlich Konzentration, Art der Konservierung und Kombination von Wirkstoffen ermöglichen, sodass der Individualrezeptur breiter Raum gewährt wird.

Die Wirkstoffe, die in Rezepturen verarbeitet werden, unterliegen in der Apotheke den gleichen Qualitätsanforderungen wie die Wirkstoffe, die im Industriemaßstab verarbeitet werden. Alle Arzneimittel, also auch die in Apotheken angefertigten Rezepturen, müssen die notwendigen hohen Anforderungen an Qualität und Sicherheit erfüllen. Verwiesen sei auf das Europäische Arzneibuch und die Resolution des EU-Parlaments vom Januar 2011 zur Qualität und Sicherheit der in Apotheken hergestellten Arzneimittel.

NRF-Rezepturen sind das Resultat ärztlicher und apothekerlicher Bemühungen um die bedarfsgerechte Standardisierung preiswerter und therapierelevanter Rezeptur-Arzneimittel in Hinblick auf eine individuelle Patientenversorgung. Die ärztliche Verschreibung von Rezepturen dient nicht dem Zweck industriell hergestellte Fertigarzneimittel zu ersetzen.

Wer sich weiter über das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) informieren möchte kann dies tun unter dem Internet-Auftritt („was ist das NRF, wer macht das NRF?“) z. B. auf: [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=uebersicht\\_nrf](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=uebersicht_nrf)

oder auf die alphabetische Übersicht der NRF-Monographien: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5664>

Wer das Neue Rezeptur-Formularium erwerben möchte wählt den folgenden Link:

[http://www.govi.de/xtcommerce/product\\_info.php?info=p4893](http://www.govi.de/xtcommerce/product_info.php?info=p4893)

*Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker,  
Berlin  
h.dueppenbecker@akdae.de*

## Was uns sonst noch auffiel

### Any problems with Abarelix (Plenaxis®)? Call London!

Früher war nicht unbedingt alles besser, vieles aber anders als heute. Man konnte sich beispielsweise sicher sein, in einer Fachinformation eines Arzneimittels auch eine Anschrift innerhalb Deutschlands zu finden, die man im Bedarfsfall

hätte erreichen können. Heute kann das schwierig sein. So wurde bereits in dieser Zeitschrift auf „Probleme der multinationalen Arzneimittel-Herstellung“ hingewiesen (AVP Nr. 6, 2010). Umso wichtiger ist die Verfügbarkeit verlässlicher und zeit-

gemäßiger Informationen. Hier ist ein aktuelles und ganz banales Beispiel: der GnRH-Antagonist Abarelix (Plenaxis®). Die Markteinführung datiert vom 25.2.2008. In der Druckausgabe der Roten Liste findet sich das Arzneimittel erstmals 2011, in der

Online-Version der „Rote Liste“ auch schon im Jahr 2010. Die Rote Liste ist allerdings kein amtliches Verzeichnis, sondern listet nur Arzneimittel von jenen Pharmazeutischen Unternehmen auf, die auch Mitglied in den Herausgeber-Verbänden sind (BPI, VFA, BAH, Deutscher Generikaverband). Lädt man sich die Fachinformation von Abarelix aus der „Rote Liste“ Online in den Jahren 2010 und 2011 herunter, findet man als Zulassungsinhaber die Firma Speciality European Pharma Limited, 16 John Street, London WC1N 2DL, Vereinigtes Königreich, Tel.: +44 (0)20 7421 7400. Sonst nichts, keine Kontaktanschrift in Deutschland! In der Druckausgabe der „Rote Liste 2011“ erscheint dagegen die Angabe „Speciality European Pharma GmbH, Bahnhofstr. 29–31 40878 Ratingen“.

Arzneimittelrechtlich kann das Fehlen einer inländischen Anschrift des Pharmazeutischen Unternehmers in der Fachinformation nicht einmal moniert werden, denn in §11a Arzneimittelgesetz (AMG) wird neben anderen Pflichtangaben in der Fachinformation nur die Angabe des Inhabers der Zulassung gefordert. Der sitzt eben in diesem Fall in London. Die Pflichtangaben in der Packungsbeilage sind dagegen umfangreicher als in der Fachinformation. Nach §11 Abs. 1 AMG, Ziffer 6 und Buchstabe f muss in der Packungsbeilage angegeben werden: „Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers und, soweit vorhanden, seines örtlichen Vertreters“.

Buchstabe g verlangt a. a. O. auch „Name und Anschrift des Herstellers oder des Einführers, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat“. So käme man weiter, wenn man denn die Packungsbeilage hätte. Wenn man sie nicht hat, dann hilft nur noch die AMIS-Datenbank ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)). Die ist allerdings kostenpflichtig. Nach Investition eines moderaten einstelligen Eurobetrages, gelangt man zur Angabe, wer der Hersteller ist. Das muss eben nicht unbedingt der Zulassungsinhaber sein. Im Fall Abarelix finden sich in der AMIS-Datenbank folgende Angaben:

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (Hersteller/ Endfreigabe); Medizinische Information Pharma: BayerVital Tel.: (0214) 30-5 13 48, Fax: (0214) 30-5 16 03.

Das Herunterladen der Gebrauchsinformation zu Abarelix aus der AMIS-Datenbank erbringt aber weitere Diskrepanzen. Als „Pharmazeutischer Unternehmer“ wird jetzt die European Speciality Pharma mit einer abweichenden Anschrift angegeben: Speciality European Pharma Limited, Suite 106, The Spirella Building, Bridge Road, Letchworth, Hertfordshire, SG6 4ET, Großbritannien, Tel.: +44 (0) 1462 476516. Ferner heißt es dort unter „Hersteller“:

Fisher Clinical Services UK Limited, Langhurstwood Road, Horsham, West Sussex RH12 4QD, Großbritannien, Tel.: +44 (0) 1403 212 700. Amtlich ge-

## FAZIT

We are not amused! Der Gesetzgeber sollte AMG §11a ändern und die Angabe des Herstellers in der Fachinformation zur Pflicht machen. Und eine Kontaktanschrift im jeweiligen Vertriebsland sollte auch Pflicht sein.

nehmigt wurde die Gebrauchsinformation zuletzt 05/2008

Man mag das alles als „Krümelsucherei“ abtun, sollte dabei aber nicht übersehen, dass sowohl Fach- als auch Gebrauchsinformation Teile der Zulassung eines Arzneimittels bilden und daher auch jede Änderung der Texte amtlich durch die zuständige Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, genehmigt werden muß. Wenn aber bereits die offiziellen amtlichen Texte derart diskrepant sind, wer hat dann überhaupt noch den Überblick was wo hergestellt wird?

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## In eigener Sache

# Leserbrief: Unangemessener Einsatz von Aliskiren – mit den Weihen der AOK Nordost

Aliskiren (Rasilez®) ist ein oral wirksamer Renininhibitor, der im August 2007 von Novartis auf den Markt gebracht wurde. Die derzeitige Datenlage lässt nicht erkennen, dass Aliskiren bei der Indikation „Arterielle Hypertonie“ einen klinischen Vorteil gegenüber den ACE-


Hemmern oder Sartanen hat. Deshalb wurde die Substanz von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1), der französischen Zeitschrift „Prescrire international“ (2) und dem „Arznei-Telegramm“ (3) als nicht empfehlenswert eingestuft, zumal Rasilez®

deutlich teurer als die Vergleichspräparate (ca. 8 x teurer als Ramipril) ist. In diesem Sinne hatte auch AVP (2/2009, Seite 42/43) Stellung genommen. Wie so oft heißt es auch in diesem Falle: „neu“ ist nicht „besser“, „neu“ ist eher „teurer“ und „unsicherer“.


Dennoch gelang es dem Hersteller, das Präparat erfolgreich im Markt zu platzieren. Rasilez® „...ist jetzt zum zweiten Mal in der Liste der meistverordneten Präparate vertreten mit sehr deutlichem Zuwachs und Neuaufnahme einer fixen HCT-Kombination“ (4). „Als ‚Spill Over‘ (auch Ausstrahlungseffekt) bezeichnet man die Nachverordnung von Präparaten durch Allgemeinärzte, auf die der Patient primär bei einem Facharzt oder in einer Klinik eingestellt wurde.“ (5). Diese Definition im „Kompendium für den Pharmaberater“ von Jürgen Schulze hat Novartis beherzigt: Ich fand bei einigen meiner Patienten, die aus dem Krankenhaus zurückkamen – aus großen Häusern wie der Charité und auch aus dem kleinen Kreiskrankenhaus – oft Rasilez® neu auf dem Medikamentenplan, ohne dass dies in den Abschlussberichten besonders erwähnt wurde. Eine Abteilung tat sich damit hervor, dass einer Patientin ein ACE-Hemmer, ein Sartan und noch dazu Aliskiren verordnet wurde: drei Angriffe auf das Renin-Angiotensinsystem, ohne das über diesen medikamentösen „Rundumschlag“ irgendwelche Vorteile für den Patienten bekannt sind. Nach der Veröffentlichung der ONTARGET Studie, in der ACE-Hemmer mit Sartanen kombiniert wurden, sollten wir eher vorsichtig mit solchen „Kraftakten“ gegen das Renin-Angiotensinsystem sein, da ein Vorteil bei der Bluthochdruckbehandlung nicht zu erkennen ist, dagegen aber Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie häufiger sind im Vergleich zur Therapie mit nur einem Hemmstoff des Renin-Angiotensinsystems(6).

Am 14.1.2011 wurden die niedergelassenen Ärzte in Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern darüber informiert, dass die AOK Nordost mit Novartis im Rahmen eines Rabattvertrages die Therapie mit Rasilez® und Rasilez®-HCT Ärzten und Patienten als Therapieoption darstellt, „...unter Berücksichtigung des Therapiehinweises des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für Aliskiren.“ (siehe Abb.)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat sich längst klar positioniert: „Der neue, teure Renininhibi-



**NOVARTIS**



**AOK**  
Die Gesundheitskasse

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg

AOK Nordost  
Die Gesundheitskasse  
Behlerstraße 33A  
14467 Potsdam

14. Januar 2011

**Vertrag zur Behandlung der essenziellen Hypertonie mit Valsartan- und Aliskiren-haltigen Arzneimitteln**

Sehr geehrte Frau Doktor,  
sehr geehrter Herr Doktor,


für Patienten mit essenzieller Hypertonie ist die Therapie der 1. Wahl die Therapie mit etablierten Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie mit diesen (ACE-Hemmer, Betablockern oder Hydrochlorothiazid-Diuretika).

Seit dem 01.01.2011 besteht für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, ein Rabattvertrag zwischen der Novartis Pharma GmbH und der AOK Nordost – Die Gesundheitskasse. Diese Arzneimittel könnten eine Therapieoption darstellen:


1. bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit (vorrangig sind generische Sartane)
  - Diovan® und CoDiovan®
  - Cordinate® und Cordinate® Plus
  - Exforge®
  - Exforge® HCT
  - Provas® und Provas® comp (UCB)
  - Dafiro® (UCB)
  - Dafiro® HCT (UCB)
2. unter Berücksichtigung des Therapiehinweises des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für Aliskiren, d. h. Ausschöpfen der Therapie mit etablierten Antihypertensiva und der Kombinationstherapie mit diesen (ACE-Hemmer, Betablockern oder Hydrochlorothiazid Diuretika):
  - Rasilez®
  - Rasilez® HCT

Vielen Dank für Ihre Unterstützung bei der Umsetzung einer rationalen Pharmakotherapie.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Stefan Sauer  
Head of Health Care Management  
Novartis Pharma GmbH



Dr. Sabine Richard  
Leiterin Arzneimittel  
AOK Berlin-Brandenburg – Die Gesundheitskasse

tor Aliskiren bringt nach dem derzeitigen Wissensstand für die antihypertensive Behandlung keine Vorteile.“ (1). In „Prescrire internationale“ heißt es im Januar 2010: „Aliskiren, allein oder in Kombination ist keine gute Wahl. Viele besser geprüfte Antihypertensiva... stehen zur Verfügung.“(7)

Der „Head of Health Care Management“ von Novartis bedankt sich in diesem Anschreiben bei den ÄrztInnen für ihre Unterstützung. Das kann man leicht verstehen, denn die Rasilez®-Verordnungen tragen zum Gewinn seines Unternehmens bei. Dass die Leiterin Arzneimittel der AOK Berlin-Brandenburg – „Die Gesundheitskasse“ sich ebenso für die ärztliche „...Unterstützung bei der Umsetzung einer rationalen Phar-

makoherapie“ bedankt, ist weniger verständlich.

Wenngleich „eine vorteilhafte Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ...derzeit nicht (zu) belegen (ist)“ (8), mag es notwendig sein, das neue Medikament in wenigen Einzelfällen einzusetzen. An Verordnungen in Einzelfällen, an einem allmählichen Anwachsen unseres Wissens über neue Arzneimittel und einer sorgfältigen Analyse im Vergleich zu den Leitsubstanzen hat der Hersteller kein Interesse. Er will den schnellen Gewinn vor Ablauf des Patentschutzes kassieren. Durch den erwähnten Rabattvertrag wird der Absatz einer noch unsicheren Substanz angekurbelt. Es ist nicht die Aufgabe der Patienten, der Ärzte und auch nicht Aufgabe einer

großen Krankenkasse, den Gewinn von Novartis zu sichern.

Es ist politisch vorgegeben, dass die Krankenkassen untereinander in Wettbewerb stehen. Vielleicht will die AOK Nordost suggerieren, die bei ihr Versicherten erhielten die neuesten Medikamente unverzüglich, nach dem sie auf den Markt gelangt sind. Mit den rund 1,8 Mill. AOK Versicherten im Nordosten will die Kasse vielleicht weg vom „Arme-Leute- Image“ und wird dabei zum Hilfstrupp der Novartis-Marketingabteilung. Die Öffentlichkeit weiß nicht, welcher Preis von der AOK und damit von den Versicherten für Rasilez® bezahlt wird. Vielleicht haben die Verhandlungspartner der Kasse den Abstand zum Preis der ACEHemmer etwas verkleinern können. Allerdings hat dieser Rabattvertrag mit „rationaler Pharmakotherapie“, wie Herr Dr. Sauer von Novartis und Frau Dr. Richard von der AOK Schreiben, nicht das Geringste zu tun.

## Literatur

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aliskiren (Rasilez®): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Aliskiren.pdf>. Dtsch Arztebl 2008; 105: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 1/2008.
2. Aliskiren: new drug. Arterial hypertension: no evidence of clinical efficacy. Prescrire Int 2008; 17: 47–50.
3. Gegen Bluthochdruck: Reninhemmer Aliskiren (Rasilez). arznei-telegramm 2007; 38: 81–82.
4. Anlauf M: Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010; 219–252.
5. Schulze J: Erfolg im Pharma-Vertrieb: Ein Kompendium für den Pharmabereiter. Leipzig: Engelsdorfer Verlag, 2007.

6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.
7. Aliskiren + hydrochlorothiazide. Prescrire Int 2010; 19: 64.
8. Aliskiren. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neuenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 619.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

T. L. ist Vorstandsmitglied bei MEZIS (Mein Essen zahl' ich selbst) Initiative unbestechlicher Ärztinnen und Ärzte

*Thomas Lindner, Hennigsdorf  
Internist & Nephrologe  
ThomasLindner@t-online.de*

## Neuer EDV-Service für unsere Leser

Geht es Ihnen auch so? Da meinen Sie, einmal etwas über Ginkgo in AVP gelesen zu haben, erinnern sich aber nicht mehr so genau daran und möchten es noch einmal nachlesen. Oder Sie möchten gerne wissen, wie man heute den Helicobacter pylori ausmerzt. Diese Suche haben wir Ihnen jetzt ganz leicht gemacht: Auf der Internetseite der AkdÄ in der Rubrik Arzneimitteltherapie/AVP finden Sie ein Stichwortverzeichnis, welches ständig erweitert wird. Sie suchen den gewünschten Begriff und markieren ihn. Unter dem Fenster mit den Stichworten befindet sich ein Feld „PDF anzeigen“. Dieses müssen Sie anklicken, und es erscheint der gewünschte Artikel.

Link zum AVP-Stichwortverzeichnis: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/>

*Joachim Jordan (Geschäftsstelle AkdÄ)  
joachim.jordan@akdae.de*

### Stichwortverzeichnis ab Heft 1/2008

Genetic; Heft 6/2009  
Geschmacksveränderung; Heft 5/2009  
Gewichtszunahme; Heft 4/2008  
Ginkgo; Heft 6/2009  
Glukokortikoide; Heft 2/2008  
Glukokortikoide, Soforttyp; Heft 2/2011  
Gute Pillen; Heft 5/2010  
**H**  
Haarausfall; Heft 1/2009  
HAES; Heft 4/2009  
Haloperidol; Heft 6/2009  
Haloperidol; Heft 1/2011  
Helicobacter; Heft 4/2009  
Heroin; Heft 1/2008  
Herzinsuffizienz; Heft 5/2010

PDF anzeigen