



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group Verlagsgesellschaft mbH,
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,
E-Mail: avp@triplempr.de, Telefax: 0228/2245 11
Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2012



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

Das aktuelle Thema

Sind 3-Arm-Studien für die EMA Luxus?

Nur der Vergleich mit dem aktuellen Standard bringt für den Arzt eine hilfreiche Information

Seite 74

Therapie aktuell

Neues in der Behandlung der Gicht

Seite 76

Therapie des prämenstruellen Syndroms

Seite 78

Muslimische Patienten: Der Ramadan und die Tabletteneinnahme

Seite 80

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Nikotinsäurepräparate – Tod auf Raten

Seite 82

Apixaban

Seite 84

Neue Arzneimittel

Pradaxa® (Dabigatran) – neu zugelassene Indikation

Seite 86

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Interaktionsrisiko bei Kombination von Ticagrelor (Brilique®) und Simvastatin

Seite 89

Protonenpumpen-Inhibitoren können bei Langzeitanwendung zur Hypomagnesiämie führen

Seite 90

Lebensbedrohliche Hämolyse unter Diclofenac

Seite 91

Glucosamin kann die Wirkung von Marcumar® verstärken – es können Blutungen auftreten

Seite 92

Zitate

Azithromycin: Prophylaxe von Exazerbationen einer COPD

Seite 92

Was uns sonst noch auffiel

Stand der Forschung zur Malaria-Impfung

Seite 94

„Vergiss Alzheimer!“ – Wirklich?

Seite 95

In eigener Sache

Terminankündigungen

Seite 96

Sind 3-Arm-Studien für die EMA Luxus? Nur der Vergleich mit dem aktuellen Standard bringt für den Arzt eine hilfreiche Information

Das unabhängige Arzneimitteljournal *Revue Prescrire* hat kürzlich darauf hingewiesen, dass Zulassungsbehörden klinischen Studien mit aktiver Vergleichsmedikation (3-Arm-Studien) Priorität einräumen sollten gegenüber reinen Placebo-Vergleichsstudien (1).

Ein Positionspapier der European Medicines Agency (EMA) gibt in diesem Zusammenhang Anlass zur Sorge (2). Es heißt dort, dass die EMA keinesfalls eine generelle Befürwortung von klinischen Studien mit aktiver Vergleichsmedikation vertrete. Vielmehr müsse von Fall zu Fall beim Zulassungsantrag entschieden werden, ob eine klinische Studie mit einem aktiven Vergleichsarm angezeigt sei (Randziffer 28-30). Wichtig sei es auch, anzuerkennen, dass es nicht Aufgabe des Arzneimittel-Zulassungsverfahrens sein könne, mit Hilfe von 3-Arm-Studien Präferenz für eine bestimmte Therapie festzulegen. Dies ergebe sich bereits aus der Tatsache, dass üblicherweise immer mehr als eine einzige Therapie bei einer gegebenen Indikation zur Verfügung stehe, keine Obergrenze für die Zahl zulassungsfähiger Arzneimittel bei einer gegebenen Indikation existiere und auch aus der Tatsache, dass klinische Studien von vornherein gar keine umfassende Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels während dessen gesamter „Lebenszeit“ zuließen (Randziffer 70-73).

Während die EMA den 3-Arm-Studien zwar durchaus zubilligt, für den Antragsteller einer Zulassung förderlich zu sein, weil damit eine Unterscheidung zwischen ungenügender „efficacy“ und ungenügender „sensitivity“ der klinischen Studie möglich sei, weist die EMA aber einschränkend darauf hin, dass von vornherein immer Umstände existieren

werden, unter denen das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) keine 3-Arm-Studien fordern werde, da eine zureichende Entscheidung über das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines zu zulassenden Arzneimittels auch ohne Daten aus 3-Arm-Studien getroffen werden könne. Dies gelte gerade vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten, der Zeitdauer und der Kosten der Arzneimittelentwicklung (Randziffer 113-116).

Das Fehlen des formalen Nachweises einer Nichtunterlegenheit müsse nicht unbedingt ein kritischer Punkt sein, vor allem dann nicht, wenn der Nachweis der „efficacy“ auf einem Vergleich gegenüber Placebo beruhe. Dies heißt doch nichts Anderes, als dass es nicht notwendig sei, eine klinisch bedeutsame Unterlegenheit gegenüber einem aktiven Kontrollarm auszuschließen. Es werde ausreichen, so die EMA, die Planung der klinischen Studien so auszulegen, dass eine relative „efficacy“ abgeschätzt werden könne (Randziffer 248-250).

Deutliche Kritik von AIM, ISDB und MiEF

In einer gemeinsamen Presseerklärung haben sich die Association Internationale de la Mutualité (AIM), die International Society of Drug Bulletins (ISDB) und Medicines in Europe Forum (MiEF) deutlich gegen dieses Positionspapier der EMA gewandt (3). Die EMA zeige mit diesem Positionspapier, dass es ihr nicht um das Wohl der Patienten und um die öffentliche Gesundheit gehe. Die EMA verlasse nicht nur den wissenschaftlichen „Goldstandard“ für klinische Studien, sondern falle mit ihren ethischen Maßstäben hinter die Deklaration von Helsinki "Ethical principles for medical

research involving human subjects" der World Medical Association zurück (4). Hier sei die Zulässigkeit von Placebo-Vergleichsstudien eindeutig restriktiv begrenzt, nämlich nur für solche Fälle, bei denen zum Zeitpunkt des Studiendesigns überhaupt keine bewiesene therapeutische Intervention existiere oder wenn zwingende, wissenschaftlich belegbare Gründe den Placebovergleich notwendig werden lassen, um Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie zu bestimmen. Hierbei müsse aber immer sichergestellt sein, dass die Patienten, die mit Placebo behandelt würden oder als Vergleichsgruppe ohne Behandlung verbleiben, keinem dadurch erzeugten ersten Risiko oder gar einem irreversiblen Schaden ausgesetzt würden. Es sei mit größter Umsicht zu verhindern, dass das Studiendesign „Placebovergleich“ missbraucht werde.

Nicht ohne Süffisanz weist die gemeinsame Presseerklärung auch darauf hin, dass die EMA nun sogar hinter die Empfehlungen der International Conference on Harmonization (ICH) zurückfalle, die von den Zulassungsbehörden Europas, den U.S.A. und Japans in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie formuliert wurden. Die ICH-Richtlinie E10 sage schließlich ganz eindeutig, dass „efficacy“ in den meisten Fällen am schlüssigsten durch den Nachweis der Überlegenheit im Vergleich zu einer gleichzeitig vorgenommenen Standardbehandlung zu belegen ist. Nur wenn dies nicht durchführbar oder aus ethischen bzw. praktischen Gründen unangemessen wäre und ein definierter Behandlungseffekt des aktiven Kontrollarms üblicherweise vorliegt (z. B. bei Antibiotika), könne ausgewichen werden auf eine Nichtunterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie.

Nicht zum ersten Mal in der Kritik

Kritik wegen einer zu industriefreundlichen Haltung hat die EMA bereits mehrfach von Revue Prescrire hinnehmen müssen (5;6). Auch das Europäische Parlament bemängelt eine ungenügende interne Kontrolle der Interessenkonflikte von Gutachtern bei Zulassungsverfahren von Arzneimitteln. Man darf ferner nicht vergessen, dass die EMA sich zu fast 80 % aus Gebührenzahlungen der Pharmaindustrie finanziert (7). Es ist auch nicht in Vergessenheit geraten, dass der frühere Leiter der EMA, Thomas Lönngren, nur einen Tag nach Beendigung seiner Tätigkeit für die EMA bereits in die Londoner Beratungsfirma NDA Group eintrat, Beiratsmitglied u. a. bei Novo Nordisk und Lundbeck wurde sowie als Senior Advisor für die Investmentbank Goldman Sachs agierte. Seinen Aufsichtsratsposten für CBio soll ihm Aktienoptionen auf 1 Mio. Anteile zum Stückpreis von 1 US \$ eingebracht haben (8). Die EMA informierte er erst am 28.12.2010 von der Aufnahme dieser Tätigkeit. Erst Proteste beim zuständigen EU-Kommissar John Dalli führten dann zu einer retrograden Einschränkung der Tätigkeiten von Lönngren in der Pharmaindustrie durch die EMA am 17.3.2011 (8;9).

Literatur

1. European Medicines Agency: an unacceptable choice. *Prescrire Int* 2011; 20: 278.
2. EMA: Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available (draft): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100710.pdf. Doc. Ref. EMA/759784/2010; London, November 2010. Zuletzt geprüft: 18. Januar 2012.

FAZIT

Steht ein neues Medikament zur Debatte, so interessiert den Arzt zunächst, ob es besser ist, als die bisher in dieser Indikation verwandten Substanzen. Das neue Medikament kann besser und stärker wirken, es kann aber auch bei gleicher Wirksamkeit andere Vorteile haben (längere Halbwertszeit, eine bessere Verträglichkeit, ein niedrigerer Preis u.a.). Die EMA prüft jedoch nur die Wirksamkeit der neuen Substanz, indem sie eine Prüfung gegen Placebo fordert. Hier ergeben sich Schwierigkeiten, da es ja ethisch nicht unbedenklich ist, bei einer bereits existierenden Therapiemöglichkeit eine neue

gegen eine Nichtbehandlung (Placebo) zu testen.

Die EMA, eine zu 80 % von der Industrie finanzierte Einrichtung, interessiert aber nicht das, was den Arzt interessiert. Sie ist zudem ein gutes Sprungbrett für höhere Posten in der Industrie, wie sich in letzter Zeit zeigte.

Wir fordern: Vor einer Neuzulassung sollte die EMA prüfen, ob ein Medikament, für dessen Indikation es bereits andere gibt, besser als jene ist. Der alleinige Nachweis der Wirksamkeit gegenüber Placebo ist für die Auswahl des am besten geeigneten Wirkstoffes wenig hilfreich.

3. AIM, ISDB, MiEF: EMA suggestions on comparative clinical trials fall back behind ethical and scientific standards: http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/Press_Release_EMA_Comparators_2011-03-31.pdf. Brüssel, Bielefeld, Paris, 31. März 2011. Zuletzt geprüft: 18. Januar 2012.

4. World Medical Association: Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. 59th WMA General Assembly; Seoul, Oktober 2008. Zuletzt geprüft: 18. Januar 2012.

5. Medicines agencies too often under the influence of drug companies. *Prescrire Int* 2011; 20: 108.

6. We want our money back! *Prescrire Int* 2011; 20: 88.

7. Europäisches Parlament, Haushaltskontrollausschuss: Bericht betreffend die Entlastung zur Ausführung des Haushaltsplans der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das Haushaltsjahr 2009 (C7-0233/2010 – 2010/

2173(DEC)): <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A7-2011-0153&language=DE>. Plenarsitzungsdokument A7-0153/2011 vom 15. April 2011. Zuletzt geprüft: 19. Januar 2012.

8. Überläufer: EMA-Chef geht zur Industrie. *Arzneimittelbrief* 2011; 45: 32.

9. Open Letter to European Commissioner John Dalli: Re: Conflict of interest for former EMA Executive Director Thomas Lönngren: <http://haieurope.org/wp-content/uploads/2011/02/25-Feb-2011-Joint-Open-Letter-to-European-Commission.pdf>. Brüssel, 24. Februar 2011. Zuletzt geprüft: 19. Januar 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Neues in der Behandlung der Gicht

Was wissen wir zur Pathophysiologie der Gicht?

Die Gicht ist eine stoffwechselbedingte Gelenkentzündung, die durch Harnsäurekristalle ausgelöst wird. Harnsäure entsteht im Organismus als Endprodukt des Purinstoffwechsels, und wird in den letzten Schritten durch das Enzym Xanthinoxidase (XO) katalysiert. Harnsäure wird zum überwiegenden Teil renal durch aktive Transportmechanismen eliminiert. Nur 10 % der über die Glomeruli filtrierte Serumharnsäure werden über den Urin ausgeschieden. Häufige, genetisch bedingte Defekte der renalen Harnsäureausscheidung (Polymorphismen in Genen der Harnsäuretransportproteine, z. B. des Urat/Anion-Austauschers URAT-1 oder des Urat-Efflux-Transporter ABCG2) senken diese Rate noch deutlich und liegen bei der überwiegenden Mehrheit von Gichtpatienten vor. Auch Medikamente wie Diuretika und niedrig dosiertes ASS können diese Transporter blockieren und führen so zur Hyperurikämie. Die heute übliche übermäßige Zufuhr von purinreicher Kost (z. B. Innereien, Fisch, Fleisch, Hülsenfrüchte) oder Getränken, wie purinhaltigem Bier führt dann zu stetigem Anstieg der Harnsäurespiegel über die Zeit. Zumeist ist bei der Entstehung einer Hyperurikämie von kombinierten Mechanismen auszugehen (1). Seltener können die Harnsäurewerte auch auf Grund eines erhöhten Zellumsatzes deutlich ansteigen, z. B. bei Leukämien, Lymphomen und anderen Tumorleiden, insbesondere unter Chemotherapie oder bei Erkrankungen wie Psoriasis oder Morbus Paget (2).

Hyperurikämie ist als wiederholt gemessene Erhöhung der Serumharnsäure (S-HSR) auf $> 400 \mu\text{mol/l}$ ($> 6.8 \text{ mg/dl}$) definiert, da oberhalb dieses Wertes das physiologische Löslichkeitsprodukt (pH 7,4; Temp. 37°C) der Harnsäure überschritten wird und es zur Kristallbildung

und Ausfällung von Mononatriumurat kommen kann. Die Kristallablagerungen stellen Fremdkörper dar und können körpereigene Abwehrzellen aktivieren, was sich klinisch als anfallsartige, heftig schmerzende Gelenkschwellung mit Rötung, dem typischen akuten Gichtanfall, äußert. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass durch Harnsäurekristalle über das NALP-3-Inflammasom eine überwiegend Interleukin-1 β vermittelte Entzündungsreaktion angestoßen wird (3).

Rationale Gichttherapie

Den zwei Seiten der Erkrankung, Stoffwechselstörung und Entzündung entsprechend, gibt es für die Gicht zwei sich ergänzende Therapieprinzipien. Ein Prinzip ist die kurzfristige, antientzündliche Akutbehandlung des Gichtanfalles. Das zweite, wichtigere – weil von kausaler Bedeutung – ist die langfristige Senkung der Serumharnsäure zur Lösung der Harnsäurekristalle aus ihren Depots (4).

Antientzündliche Akutbehandlung des Gichtanfalles

Für die in der Regel über etwa eine Woche erforderliche anti-inflammatorische Behandlung des Anfalls stehen die klassischen NSAR in ihrer jeweiligen Tagesmaximaldosierung, bei Risikofaktoren in Kombination mit PPI, zur Verfügung.

Seit Jahrtausenden bekannt, heute jedoch selten angewandt, ist alternativ die Wirksamkeit von Colchicin, dem Alkaloid der Herbstzeitlosenpflanze, im akuten Gichtanfall. Hier reichen zumeist niedrige Dosen, d. h. täglich 2 – 3 x 0,5 mg aus. Colchicin hat aber leider ein enges therapeutisches Fenster. Erfahrungsgemäß wird es gerade zu Beginn der Behandlung zu hoch dosiert (laut Packungsanleitung initial 2 x 0,5 mg, dann stündlich 1 x 0,5 mg bis zu max. 8 mg), was Übel-

keit, Erbrechen und Durchfall und verständlicherweise Compliance-Probleme nach sich zieht. In einer randomisierten, kontrollierten multizentrischen Studie wurden Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Hochdosis- und Niedrigdosisbehandlung von Colchicin verglichen. Niedrig dosiertes Colchicin (1.8 mg/Tag) war gleich wirksam wie hoch dosiertes Colchicin (4.8 mg/Tag), die Nebenwirkungen bei der geringen Dosierung aber immer noch relevant (5).

Bei Patienten mit einer moderaten bis schweren Niereninsuffizienz oder bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR stellen Glukokortikosteroide (0,5 mg/kg KG für einige Tage) die beste Alternative dar.

Langfristige Harnsäuresenkung als kausale Gichttherapie

Ist der akute Gichtanfall abgeklungen, sollte die harnsäuresenkende Therapie eingeleitet werden. Spätestens nach einem zweiten Gichtanfall innerhalb eines Jahres ist die Indikation für eine Harnsäuresenkung in jedem Fall gegeben. In der Regel würden wir aber bereits nach dem ersten Anfall damit beginnen, weil der erste Gichtanfall als Zeichen einer Kristallablagerung zu werten ist und mit aller Wahrscheinlichkeit bei persistierend erhöhten Serumharnsäurewerten weitere Anfälle folgen werden. In jedem Fall ist es wichtig, den Patienten (und seine Lebenspartner/in) diätetisch zu beraten, um ihn an der Behandlung zu beteiligen. Gut belegt, ist der unbedingt anzustrebende Serum-Harnsäurezielwert von $< 360 \mu\text{mol/L}$ ($< 6.0 \text{ mg/dL}$), der in der Regel mit Diätmaßnahmen alleine nicht zu erreichen ist (1).

Erhöhte HSR-Werte allein ohne klinische Manifestation einer Gichterkrankung (Arthritis, Nierensteine) sind keine Indikation für eine medikamentöse Therapie (Risiko-Nutzen-Abwägung). Man

sollte den Patienten jedoch unbedingt auf die erhöhte Harnsäure und mögliche Folgen hinweisen und ihm vorerst Diätinweise an die Hand geben.

Urikosurika

Obwohl die renale Ausscheidungsstörung pathophysiologisch die entscheidende Rolle bei der Hyperurikämie spielt, sind urikosurisch wirkende Medikamente, wie Benzbromaron und Probenecid in praxi die zweite Wahl; ihr Einsatz hat sich nicht durchgesetzt. Gründe hierfür sind die Erfordernis der einschleichenden Dosierung (Beginn mit 25 mg/Tag, langsame Steigerung bis maximal 100 mg/Tag; reichliche Trinkmenge), da durch die erhöhte Konzentration von Harnsäure im Harn die Gefahr der Nierensteinbildung erhöht wird, die Erfordernis eines Ausschlusses erhöhter Urin-Harnsäure-Werte vor der Gabe und für Benzbromaron publizierte Fälle von fulminantem Leberversagen, die zur Marktrücknahme in vielen Ländern geführt haben. Probenecid wird derzeit kaum eingesetzt, da es dreimal täglich verabreicht werden muss und darüber hinaus mit Sulfonylharnstoffen interagiert. Zu alledem haben Urikosurika bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion keine ausreichend harnsäuresenkende Wirkung (4)

Urikostatika

Praktisch steht zur Behandlung der Hyperurikämie bei Gicht das Urikostatikum Allopurinol (Hemmer des Schlüsselenzyms Xanthinoxidase, XO) an erster Stelle, welches mit täglich 100 mg anfangs dosiert werden sollte und je nach Serumharnsäurewert um 100 mg wöchentlich auftitriert wird. Durch die einschleichende Dosierung werden die Auslösung neuer Gichtanfälle und das Risiko seltener lebensbedrohlicher Hautreaktionen (s. unten) vermindert. Die tägliche Einmalgabe von Allopurinol ist bei guter Verträglichkeit aufgrund der langen HWZ des gleichermaßen aktiven Metaboliten Oxipurinol ausreichend. Für Maximaldosierungen von 800–900 mg Allopurinol täglich existieren keine Studiendaten über den Langzeiteinsatz. Niereninsuffiziente Patienten sollten nur ein Drittel der Dosis, meist 100 mg Allopurinol täglich erhalten (4).

Unter Allopurinol kann mit einer Häufigkeit von ca. 2 % ein milder Hautausschlag auftreten. Bei niereninsuffizienten Patienten, die zudem Diuretika erhalten, wird ein höheres Risiko für ein generalisiertes Überempfindlichkeitsyndrom mit Vaskulitis, Hepatitis, Fieber, Eosinophilie, Dermatitis und einer weiteren Nierenfunktionsverschlechterung (sog. DRESS-Syndrom, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) beobachtet. Der Mechanismus für dieses Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom ist bisher nicht vollständig geklärt. Die Creatinin-Clearance-abhängige Dosierung von Allopurinol führt jedoch häufig nicht zu einer optimalen Harnsäuresenkung. In einer Studie mit 250 Patienten in Neuseeland erreichten nur 19 %, die eine leitliniengerechte Allopurinoldosis einnahmen, den Harnsäurezielspiegel, während 38 % deutlich höhere Dosen benötigten.

Neu ist seit 2010 der Wirkstoff Febuxostat (Adenuric®) als zweiter Xanthinoxidase- (XO) Hemmer verfügbar. Es handelt sich um einen selektiven Inhibitor dieses Enzymes, der im Gegensatz zu Allopurinol keine Purinsstruktur aufweist, also selbst kein Substrat für die XO darstellt. In der CONFIRMS-Studie wurde gezeigt, dass Febuxostat 80 mg die Harnsäure effektiver senkt als Febuxostat 40 mg und als Allopurinol 300mg bzw. 200 mg (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion). Febuxostat und Allopurinol waren dabei gleich gut verträglich in der Anwendung. Bisher stehen klinischen Studien zum direkten Vergleich mit höheren Allopurinoldosierungen aus. Eine Überlegenheit von Febuxostat gegenüber Allopurinol in der Verhinderung von weiteren Gichtanfällen wurde bisher nicht bewiesen.

Febuxostat stellt bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Allopurinol und ungenügender Harnsäuresenkung durch Allopurinol eine Alternative dar. Ein entscheidender Vorteil der neuen Substanz ist, dass sie auch bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ohne Dosisanpassung gegeben werden kann (siehe auch AVP 38, Ausgabe 4, Seite 87, Juli 2011). Da die Ta-

bletten nicht teilbar sind, ist eine einschleichende Dosierung für Febuxostat nicht möglich. Wie in den Studien gezeigt wurde, kommt es unter 80 mg zu einer raschen, starken Absenkung der S-HSR mit der Auslösung von Gichtanfällen. Aus diesem Grunde ist besonders bei Patienten mit schwerer, polyartikulärer und/oder tophöser Gicht (große Kristalldepots) eine gleichzeitige Anfallsprophylaxe, mit z. B. Colchicin zu empfehlen (6). Aufgrund der Studienergebnisse wird das Erfordernis einer Anfallsprophylaxe in der Fachinformation des Medikamentes mit angegeben. Die Tagestherapiekosten dieser neuen Substanz liegen derzeit in Deutschland für die 80 mg Tabletten bei ca. 1,40 Euro und für 120 mg bei ca. 1,60 Euro und damit - wie zu erwarten - deutlich über denen von Allopurinol-Generika (300 mg ca. 15 Cent/Tag).

Weder Allopurinol noch Febuxostat sollten mit Azathioprin kombiniert werden, da sie dessen Abbau hemmen und so zu gefährlichen Leukopenien führen können.

Ausblicke

In den letzten Jahren haben genetische und biochemische Forschungsergebnisse unser Bild der Gicht wesentlich detaillierter gemacht. Gleichzeitig ist die Diskussion um die Stellung der Hyperurikämie als (eigenständiger) kardiovaskulärer Risikofaktor wieder „aufgeflammt“. Auch vor diesem Hintergrund ist ein zunehmendes wissenschaftliches Interesse an Hyperurikämie und Gicht zu beobachten. In den nächsten Jahren sind weitere Studienergebnisse, vor allem zu neuen urikosurisch wirkenden Substanzen zu erwarten.

Literatur

1. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al.: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447–452.
2. Tausche AK, Jansen TL, Schroder HE et al.: Gout--current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 549–555.

FAZIT

- Die Gicht ist eine häufige Gelenkerkrankung, die bei persistierender Hyperurikämie durch Ablagerungen von Harnsäurekristallen in Gelenken hervorgerufen wird.
- Die Therapie der Gicht umfasst die akute, antientzündliche Behandlung des Gichtanfalles und kausal die langfristige Harnsäuresenkung (Ziel der Serumharnsäure < 360 µmol/l; < 6,0 mg/dl).
- Die Allopurinoldosis muss dementsprechend auftitriert werden (in der Regel bis 300 mg/Tag oder alternativer Einsatz von Benzbromaron (auch in Kombination möglich)).
- Als neue Alternative bei unzureichender Harnsäuresenkung und/oder Unverträglichkeit für Allopurinol und/oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz steht der Xanthinoxidase-Hemmer Febuxostat zur Verfügung. Weitere pharmakologische Entwicklungen zur Gicht sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

3. Winzer M, Tausche AK, Aringer M: [Crystal-induced activation of the inflammasome: gout and pseudogout]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 733–739.

4. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al.: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR

Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312–1324.

5. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K et al.: High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-

blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1060–1068.

6. Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F et al.: International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 835–840.

Interessenkonflikte

AKT hat Honorare für Beratertätigkeit der Firma Berlin Chemie Menarini, Novartis und Savient sowie für Vorträge von der Firma Berlin Chemie Menarini erhalten.

MA hat an Advisory Boards (Beratertätigkeit) von Berlin Chemie Menarini und Novartis teilgenommen und für beide Firmen Vorträge gehalten.

Dr. med. Anne-Kathrin Tausche, Dresden
Prof. Dr. med. univ. Martin Aringer, Dresden
anne-kathrin.tausche@uniklinikum-dresden.de

Therapie des prämenstruellen Syndroms

Prämenstruelle Beschwerden beeinflussen das Leben vieler Frauen – und deren Familien. Über die Auslöser der prämenstruellen Symptome ist wenig bekannt. Die zyklischen Veränderungen der ovariellen Steroidkonzentrationen scheinen nicht der einzige Grund zu sein, da sich die Östrogen- und Progesteronserumspiegel bei Frauen mit und ohne prämenstruelle Symptome nicht unterscheiden. Auch die Serumkonzentrationen von Progesteronmetaboliten, Allopregnanolon und Pregnenolon, unterscheiden sich nicht. Die Gabe des Progesteronrezeptorantagonisten Mifepriston (Mifegyne®) erleichtert nicht die Symptome. Basierend auf Ergebnissen von *in-vitro*-Studien und Tierversuchen gibt es Hinweise, dass die zyklischen Veränderungen von Östrogen- und Progesteronspiegeln das Opioid-, GABA- und Serotoninsystem beeinflussen. Zurzeit sprechen

viele Daten dafür, dass Serotonin eine Hauptrolle in der Ätiologie der prämenstruellen Symptome spielt: Zum einen haben Patientinnen mit prämenstruellen Symptomen eine niedrigere Serotoninkonzentration im Blut und eine höhere Konzentration des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor. Zum anderen können die Symptome durch den Serotonin-Agonisten Fenfluramin (in D nicht im Handel) verbessert und durch Entzug des Serotoninvorläufers Tryptophan verschlechtert werden.

Definition

Die Prävalenz des prämenstruellen Syndroms ist unklar, da keine einheitlichen Diagnosekriterien existieren. Kürzlich wurde der Versuch einer einheitlichen Definition durch den Konsensus der International Society for Premenstrual Dis-

orders von Montreal gemacht (1). Folgende Kriterien definieren demnach die prämenstruellen Beschwerden: die Symptome treten in ovulatorischen Zyklen auf, sie liegen nach der Menstruation und vor der Ovulation nicht vor und sistieren am Ende der Lutealphase. Die Art und Anzahl der Symptome werden nicht genauer spezifiziert, jedoch müssen die Beschwerden zu signifikanten Beeinträchtigungen und einem eindeutigen Leidensdruck führen, um die Diagnose „prämenstruelles Syndrom“ stellen zu können.

Da eine große Studie zeigen konnte, dass eine retrospektive Analyse der Symptome zur Diagnosefindung unzuverlässig war, wird empfohlen, dass die betroffenen Frauen prospektiv über zwei Zyklen ihre Symptome und deren Schweregrad dokumentieren. Handelt es sich wirklich

um ein prämenstruelles Syndrom, so treten die Symptome regelmäßig bei menstruierenden Frauen während der Lutealphase des Zyklus auf und verschwinden zum Ende der Menstruation, gefolgt von einer Symptom-freien Zeit.

Die Symptome können körperlich, psychisch oder beides sein. Auch ohne Menstruation können diese Symptome auftreten (nach Hysterektomie, Endometriumphasie oder unter einer Gestagenspirale). In diesen Fällen ist es sehr hilfreich, die Beschwerden zu dokumentieren, um die zyklische Wiederkehr zu erkennen. Auch an iatrogene gestageninduzierte Beschwerden (zum Beispiel im Rahmen einer zyklischen Hormontherapie) muss gedacht werden.

Diese Klassifikation wird dem Kliniker helfen, die richtige Diagnose zu stellen. Einige der zugelassenen Therapien sind ineffektiv, dennoch kann eine effektive Behandlung für die meisten Frauen mit nicht für diese Indikation zugelassenen Medikamenten (Off Label Use) durchgeführt werden.

Eine andere Definition findet das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Demnach ist das prämenstruelle Syndrom gekennzeichnet durch eine depressive oder labile Stimmung, Angst, Reizbarkeit oder Wut, die ausschließlich während der 2 Wochen vor der Menstruation auftritt. Die Symptome müssen schwerwiegend genug sein, um die berufliche und soziale Funktionsfähigkeit zu beeinträchtigen.

Therapie

Nach Diagnosestellung müssen die Schwere der Symptome und die daraus resultierende Belastung für die betroffene Frau erfasst werden. Sie muss über die Ungefährlichkeit und die Natur ihrer Symptome informiert werden. Bei der Therapiewahl müssen auch die Themen Kontrazeption oder Kinderwunsch berücksichtigt werden.

Einige der nichtmedikamentösen Therapien zeigen bei Frauen mit leichten Symptomen Erfolge. Diätempfehlungen

und pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel wurden bisher nicht in robusten Studien untersucht. Der Fruchtextrakt von *Vitus agnus castus* (Agnus Castus Generika/Mönchspfeffer) zeigte in einer kleinen placebokontrollierten Studie einen Effekt.

Ein Programm mit zehn verhaltenstherapeutischen Sitzungen, das sich mit Entspannungstechniken, Stressbewältigung und Selbstbewusstseinstraining beschäftigte, zeigte sich ähnlich effektiv, wie die Behandlung mit Fluoxetin (Fluctin®, Generika) über sechs Monate und war in der Langzeitwirkung effektiver als die medikamentöse Therapie (2).

Das Diuretikum Spironolaktone (Aldactone®, Generika, 100 mg pro Tag in der Lutealphase) konnte in einer randomisierten placebokontrollierten Studie eine Reduktion von abdominellen Blähgefühlen, Brustspannen und Stimmungsveränderungen zeigen (3).

Metaanalysen von placebokontrollierten Studien kamen zu dem Ergebnis, dass selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI), wie zum Beispiel Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram und Sertalin oder Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI; Venlafaxin) eine effektive Option sind, um Stimmungsveränderungen und körperliche prämenstruelle Symptome zu lindern. Die genannten Psychopharmaka können kontinuierlich oder 14 Tage vor der Menstruation eingenommen werden. Die Dosierung ist üblicherweise niedriger als die, die zur Behandlung von Depressionen empfohlen wird. Die Symptome können sich bereits 48 Stunden nach Beginn der Behandlung verbessern. SSRI sind in den USA für diese Indikation zugelassen, nicht jedoch in Deutschland. Die reversiblen Nebenwirkungen von

Tabelle 1:
Empfohlene Dosierungen

Fluoxetin	20 mg/Tag
Sertalin	50–150 mg/Tag
Paroxetin	25 mg/Tag
Citalopram	20 mg/Tag
Venlafaxin	75 mg/Tag

SSRI scheinen bei einem diskontinuierlichen Behandlungsschema geringer zu sein. Mögliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Schwitzen und Zittern. Die kontinuierliche Einnahme ist u. U. mit einer verminderten Libido und Orgasmusfähigkeit verbunden. SSRI und orale Kontrazeptiva können gemeinsam gegeben werden, ohne die Effektivität eines der beiden Medikamente zu reduzieren (4).

Da es keine Studien gibt, die die einzelnen SSRI miteinander vergleichen, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob bestimmte Substanzen wirksamer als andere sind. Zudem kann das Ansprechen auf einen SSRI nicht als Hinweis darauf gelten, ob auch ein anderer SSRI wirkungsvoll ist oder die gleichen Nebenwirkungen hat. Der Einsatz von Gestagenen in der Lutealphase zeigte keinen Nutzen. Theoretisch können sie sogar zu einer Verschlechterung der Symptome führen.

Die Ovarialfunktion kann mit oralen Kontrazeptiva, GnRH-Agonisten, dem Gonadotropinagonisten Danazol (in D nicht im Handel) oder Östrogenen beeinflusst werden. Diese Substanzen werden zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms eingesetzt.

Orale Kontrazeptiva unterdrücken zwar die Ovulation, enthalten aber synthetische Östrogene und Gestagene, die zu Symptomen führen können. Zwei randomisierte Studien konnten für eine Kombination von Drospirenon und 20 µg Ethinylestradiol (24 Wirkstofftableten gefolgt von vier Placebotabletten) eine effektive Behandlung der Symptome ohne Entwicklung neuer Symptome zeigen. Jedoch kam es bei Anwendung der Therapie zu einer hohen Rate von Durchbruchblutungen. Eine Besserung des prämenstruellen Syndroms kann möglicherweise auch mit einer 30 µg Ethinylestradioltablette mit Drospirenon in dem Standard-21/7-Regime erreicht werden (z. B. Petibelle®, u. a.).

Mehrere randomisierte Studien konnten zeigen, dass GnRH-Agonisten (z. B. Leuprorelin, Eligard®, Trenantone®, Goserelein, Zoladex®, u. a.) eine effektive Option

FAZIT

Die Diagnosestellung des prämenstruellen Syndroms basiert nach dem Montrealer Konsensus auf einer Symptomanalyse zweier aufeinanderfolgender Monate. Dies ist besonders wichtig bei Patientinnen, die aufgrund einer Hysterektomie oder Endometriumbiopsie keine regelmäßige Menstruation haben. Bei entsprechender Diagnose kann aus den oben beschriebenen therapeutischen Ansätzen im Einvernehmen mit der Patientin eine individuell adaptierte Therapie gewählt werden. Frauen mit geringem Leidensdruck benötigen keine Behandlung und müssen über die Norma-

lität und die Natur ihrer Symptome informiert werden. Patientinnen, die unter den typischen Symptomen des prämenstruellen Syndroms leiden, aber keine symptomfreie Woche haben, leiden möglicherweise an einer anderen Störung. Eine psychiatrische Mitbetreuung kann sinnvoll bzw. erforderlich sein. Bei Frauen, die an einem prämenstruellen Syndrom leiden, während sie mit einem Progesteron behandelt werden, sollte die Notwendigkeit der Behandlung überprüft und gegebenenfalls von einer zyklischen auf eine kontinuierliche Behandlung umgestellt werden.

in der Behandlung der prämenstruellen Symptome sind. GnRH-Agonisten unterdrücken die ovarielle Steroidproduktion. Der daraus resultierende Östrogenmangel kann zu Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen führen. Zudem besteht das Risiko für eine Osteoporose. Eine sogenannte „add-back-Therapie“ mit einer Kombination von Östrogenen und Gestagenen kann die Nebenwirkungen verringern und damit die mögliche Behandlungsdauer verlängern, ohne dabei die Effektivität zu beeinträchtigen. Diese Therapieform kann wegen o.a. Nebenwirkungen und aus

Kostengründen nicht empfohlen werden. Es kann allerdings hilfreich sein, GnRH-Agonisten versuchsweise einzusetzen, um differenzieren zu können, welche Symptome durch zyklische hormonelle Veränderungen ausgelöst werden und welchen Anteil andere psychopathologische Störungen haben.

Literatur

1. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C et al.: Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the

ISPM Montreal consensus. Arch Womens Ment Health 2011; 14: 13–21.

2. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T: Diagnosis and management of premenstrual disorders. BMJ 2011; 342: d2994.

3. Wang M, Hammarback S, Lindhe BA, Backstrom T: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 1995; 74(10): 803–8

4. Brown J, PM OB, Marjoribanks J, Wyatt K: Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane database of systematic reviews 2009; (2): CD001396

Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. O. Ortman, Regensburg: Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. C. Lattrich, Regensburg: Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

olaf.ortman@klinik.uni-regensburg.de
claus.lattrich@klinik.uni-regensburg.de

Muslimische Patienten: Der Ramadan und die Tabletteneinnahme

In Deutschland leben heute ca. 4,5 Millionen Muslime. Wohl jeder Arzt hat Patienten dieses Glaubens in seiner Klientel. Mit der Problematik, wie sich bei diesen Patienten eine geregelte Tabletteneinnahme im Ramadan bewerkstelligen lässt, setzten sich Autoren der Deutschen Apothekerzeitung auseinander (1). Dieser Fastenmonat Ramadan richtet sich nach dem Mondkalender, er „wandert“ sozusagen durch das ganze Jahr, kann also einmal im Dezember liegen, einmal im August. In diesen und den nächsten Jahren sind Sommermonate an der Reihe (2012: Beginn: 20. Juli 2012 – 18. Aug. 2012, 2013: Beginn: 09. Juli. 2013 – 07. Aug. 2013).

Die Vorschrift besagt, dass der Gläubige vom Sonnenaufgang bis zum Sonnenuntergang nichts essen und trinken darf. Daraus ergibt sich, dass die Problematik an kurzen Wintertagen deutlich geringer ist als an langen Sommertagen. „Fasten“ im Sinne des Korans bedeutet nun nicht, dass sich die Menschen knapp ernähren müssen, vielmehr darf nach Sonnenuntergang durchaus reichlich gegessen werden.

Der Koran nimmt von dieser Bestimmung Kranke, Reisende und Schwangere aus. Sie müssen jedoch das Fasten nachholen, wenn sie dazu in der Lage sind, also zum Beispiel die Reise beendet

oder das Kind geboren haben. Somit wäre die Problematik sehr leicht gelöst, doch betrachten sich chronisch Kranke zum Beispiel Hypertoniker oder Diabetiker nicht als „Kranke“ in diesem Sinne des Korans. Auch können sie das Fasten nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachholen.

Freilich sind viele Muslime insbesondere aus der Türkei so aufgeklärt und pragmatisch, dass für sie die Tabletteneinnahme im Ramadan kein Problem ist.

Grundsätzlich sind *zwei Aspekte* zu berücksichtigen:

- die Auswirkung des Fastens auf die Erkrankung, also zum Beispiel des Hungerns auf den Diabetes und die fehlende Flüssigkeitszufuhr (vielleicht auch noch an heißen Tagen) auf den Kreislauf,
- die Unmöglichkeit, mehrfach am Tag Tabletten einzunehmen.

Es ist grundsätzlich sinnvoll, eine Medikation so einzurichten, dass sie nur einmal oder höchstens zweimal am Tag eingenommen werden muss. Dies erhöht die Therapietreue (2). Dieser Grundsatz sollte bei Muslimen und gerade im Hinblick auf den Ramadan besonders beachtet werden und ist bei den heutigen medikamentösen Möglichkeiten zumeist auch zu bewerkstelligen. Zu beachten ist, dass ein Diuretikum, zum Beispiel in der Hochdrucktherapie, morgens gegeben, die Situation des Patienten, der nun über Stunden nichts trinken kann, noch schwieriger macht.

Zu einzelnen Erkrankungen:

1. Hochdruck: Langwirksame ACE-Hemmer und AT-1-Blocker, langwirksame Kalziumantagonisten (z. B. Amlodipin), langwirksame Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon), langwirksame Betablocker (z. B. Bisoprolol).
2. Herzinsuffizienz: langwirksame ACE-Hemmer, Betablocker (s.o.)
3. Hyperlipidämie. Statine, eine Tablette abends
4. Asthma: Inhalation wird als nicht fastenbrechend angesehen
5. Epilepsie: erhöhte Anfallsquoten im Ramadan sind beschrieben. Epileptiker sollten nicht am Fasten teilnehmen.
6. Diabetes: Es gibt einige Untersuchungen dazu, dass sich die Zahl der Patienten mit Diabetes, die stationär aufgenommen werden müssen, bei Muslimen im Ramadan erheblich erhöht. Hierbei kommen wohl zwei Aspekte zusammen, einmal der erhöhte Blut-

FAZIT

Der Arzt muss bei Muslimen nachfragen, ob sie sich am Fasten des Ramadan beteiligen oder nicht. Beteiligen sie sich, sind Maßnahmen erforderlich u. a. die Gabe lang wirksamer Medikamente, die nur einmal am Tag gegeben werden müssen. Bei manchen Kranken, so bei Diabetikern und Epileptikern, muss von der Teilnahme am Ramadan ganz abgeraten werden. Im Zweifel sollte der Patient die Problematik mit seinem Geistlichen besprechen.

zucker und die Entstehung eines diabetischen Komas sowie eine Exsikkose durch die Glukose-bedingte Diurese. Bei diesen Gefahren erscheint es sinnvoll, zumindest bei schwereren Diabetesformen, den Patienten (vielleicht mithilfe seines Geistlichen) davon zu überzeugen, dass eine Teilnahme am Ramadan für ihn zu gefährlich ist.

7. Chronische opioid-bedürftige Schmerzzustände: Hier könnte eine transdermale Applikation die Ramadan-Problematik entschärfen.
8. Psychiatrische Erkrankungen : Akutpsychotische Patienten werden vermutlich nicht strikt die Ramadan-Regeln befolgen müssen. ADHS: Methylphenidat steht als retardform zur Verfügung, könnte somit morgens früh und /oder abends eingenommen werden. Die frühmorgendliche Einnahme hätte den Vorteil, dass die negative Wirkung auf Appetit und Flüssigkeitsaufnahme abends abgeklungen sein dürfte. Depression: Die meisten Antidepressiva haben eine lange Halbwertszeit, sodass eine Einmalgabe möglich sein dürfte, bei evtl. reduzierter Tagesgesamtdosis. Probleme treten bei einer Lithiummedikation trotz der Möglichkeit einer Einmaldosis auf. Lithium hat eine geringe therapeutische Breite und die Voraussetzung für eine sichere Therapie sind eine ausreichende Flüssigkeitsmenge und stabile Natriumzufuhr. Der Blutspiegel muss

regelmässig (etwa alle drei Monate) kontrolliert werden, und zwar 12 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme.

Nicht als fastenbrechend angesehen werden Augen- und Ohrentropfen, transdermale Systeme, Creme, Salben, Injektionen und Infusionen, intravaginale Applikationen, sublinguale Sprays, Mundspülungen.

Akute Erkrankungen

Bei der Behandlung akuter Infektionen oder Schmerzzustände ergeben sich keine Probleme: Hier erlaubt der Koran Ausnahmen, doch muss das Fasten später nachgeholt werden. Beschrieben wurde das gehäufte Auftreten von Magengeschwüren. Gefährdeten Patienten sollte also ein PPI verordnet werden. Wegen der üppigen Mahlzeiten nach Sonnenuntergang sind akute Bauchbeschwerden und Schlafstörungen häufig. Dies kann dann auch zu großer Tagesmüdigkeit führen mit Gefahren beim Autofahren.

Literatur

1. Zieglmeyer M, Goller C: Arzneimittelaufnahme im Ramadan – Religios motiviertes Fasten als Herausforderung für Arzt und Apotheker. Deutsche Apotheker Zeitung 2010; 150 (33): 64–67.
2. Höffler D: Zum Problem der Therapietreue. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2006; 33: 10–12.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de*

*Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Berlin
bruno.mueller-oerlinghausen@web.de*

Nicotinsäurepräparate – Tod auf Raten

Nicotinsäure (Niacin) wurde 1954 zur Behandlung von Dyslipidämien eingeführt, ist in Deutschland aber nicht mehr im Handel. Im Jahr 2004 wurde eine retardierte Nicotinsäure zugelassen (Extended Release Niacin, ER Niacin, Niaspan®). Durch die verzögerte Freisetzung der Nicotinsäure sollte die unangenehme Flush-Symptomatik vermindert werden. Auch dieses Präparat wird in Deutschland nicht mehr vertrieben.

Am 3. Juli 2008 wurde Tredaptive® zugelassen, eine Kombination aus retardierter Nicotinsäure (1000 mg) und Laropiprant (20 mg). Laropiprant ist ein selektiver Antagonist von Prostaglandin D2 Subtyp 1, der den Nicotinsäure bedingten Flush unterdrücken soll.

In den USA wurde die Zulassung von Tredaptive® abgelehnt, da die FDA erst die Ergebnisse der HPS 2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)-Studie abwarten will, in der Tredaptive® gegen Placebo getestet wird. Alle Patienten erhalten dazu eine Basistherapie von Simvastatin (40 mg) ± Ezetimib (10 mg).

Diese Zurückhaltung der US-amerikanischen Behörde ist durchaus berechtigt, wie aus der bisherigen Datenlage deut-

lich wird, die nachfolgend dargestellt werden soll.

1. Niacin versus Placebo (CDP, 1975)

In einem sehr überzeugenden Coronary Drug Project (CDP) wurde bei Männern zwischen 30 und 64 Jahren mit vorhergehendem Herzinfarkt die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener lipidmodifizierender Pharmaka geprüft. In die sechssarmige Studie wurden insgesamt 8.341 Patienten eingeschlossen (1). Im Kontext unseres Themas wurden in Tabelle 1 nur die Daten von Niacin und Placebo eingetragen und kommentiert. Trotz der relativ langen Versuchsdauer wurde die Mortalität, unabhängig von der Ursache, durch Niacin nicht reduziert. Das betrifft auch den prädefinierten primären Endpunkt. Lediglich die Rate nicht tödlicher Herzinfarkte wurde im Vergleich zu Placebo vermindert. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass 92 % der Niacin-Patienten unter Flush litten, so dass der doppelblinde Ansatz nicht mehr gewährleistet war. Da unter Niacin aber signifikant häufiger Vorhofflimmern, andere kardiale Arrhythmien und gastrointestinale Probleme auftraten als unter Placebo, kamen die Autoren zu dem Schluss, Niacin nur mit großer Sorgfalt („care“) und Vorsicht

(„caution“) bei Männern mit koronarer Herzkrankheit einzusetzen. Das war praktisch das Aus für Niacin – schon im Jahr 1975. Weitere Studien, in denen Niacin hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte mit Placebo verglichen wurde, existieren nicht.

2. Retardiertes Niacin plus Simvastatin versus Placebo plus Simvastatin (HATS, 2001)

In der HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) wurden 76 Patienten (Männer < 63 Jahre, Frauen < 70 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit (früherer Herzinfarkt, koronare Intervention, Angina pectoris), mit mindestens drei Stenosen und Dyslipidämie (HDL-C ≤ 35 mg/dl für Männer, ≤ 40 mg/dl für Frauen; LDL-C ≤ 145 mg/dl, Triglyceride ≤ 400 mg/dl) entweder mit Niacin (500 bis 4000 mg/Tag) plus Simvastatin (10, 20 oder 30 mg/Tag) oder mit Placebo (mit 100 mg Niacin täglich) plus Simvastatin behandelt (randomisiert, doppelblind, drei Jahre).

Durch die Kombination wurde die koronare Atherosklerose zurückgebildet. Außerdem traten unter Niacin plus Simvastatin weniger kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisation) auf (1 Patient

Tabelle 1: Coronary Drug Project, CDP (modifiziert nach 1)

3.908 Patienten (30 – 64 Jahre, 100 % Männer) mit einem oder mehreren Herzinfarkten (NYHA I oder II). Randomisation: Niacin (3,0 g/d) vs Placebo. Primärer Endpunkt: Tod, total. Mittlere Behandlungsdauer: 74 Monate (96 % ≥ 5 Jahre)						
Ereignis	Placebo (n = 2.789) %	Niacin (n = 1.119) %	ARR %	NNT n	NNK n	P
Tod, total	25,4	24,4	1,0	100	–	
Tod, kardiovaskulär	22,7	21,3	1,4	71	–	
Tod, nicht kardiovaskulär	1,9	2,7	– 0,8	–	125	
Tod, koronar	19,2	18,1	1,1	91	–	
Tod, plötzlich kardiovaskulär	11,4	11,9	– 0,5	–	200	
Herzinfarkt, nicht tödlich	13,8	10,2	3,6	28	–	< 0.01

ARR: Absolute Risikoreduktion (negative Werte: Risikoerhöhung) NNT: number needed to treat NNK: number needed to kill

von 38 = 2,6 %) als unter Placebo plus Simvastatin (12 Patienten von 38 = 32 %) (2).

Die Anzahl der inkludierten Patienten war natürlich zu gering, um zu einer sicheren Aussage zu gelangen. Aber die Kombination Niacin plus Simvastatin war zunächst zu einer interessanten Option geworden.

3. ER Niacin plus Simvastatin versus Placebo plus Simvastatin (AIM-HIGH, 2011)

Der Intention von HATS folgend, wurde nun eine durch die Untersucher initiierte Studie geplant und durchgeführt, in die Patienten (≥ 45 Jahre) einbezogen wurden, die an einer kardiovaskulären Erkrankung (stabile koronare Herzkrankheit, cerebrovaskuläre oder periphere arterielle Erkrankung) litten und eine Dyslipidämie aufwiesen (HDL-C < 40 mg/dl bei Männern, < 50 mg/dl bei Frauen, Triglyceride 150–400 mg/dl, LDL-C < 180 mg/dl) (3).

Die Basistherapie erfolgte bei allen Patienten mit Simvastatin (40 – 80 mg/Tag) plus Ezetimib (10 mg/Tag), wenn erforderlich.

Randomisiert wurde nach ER Niacin (1.500–2.000 mg täglich) versus Placebo. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten (Geschmack, Flush) wurde jeder

Placebotablette eine kleine Menge (50 mg) von schnell freisetzendem Niacin zugesetzt.

Obwohl die Lipidwerte unter der ER Niacin-Anwendung sich – wie erwartet – deutlich verbesserten im Vergleich zu Placebo, wurde die Studie nach drei Jahren vorzeitig beendet, weil keine klinisch relevante Wirkung auftrat (Tabelle 2).

Im Gegenteil – unter der ER Niacin Komedikation traten numerisch sogar mehr Herzinfarkte und Schlaganfälle auf als unter Placebo. Folgerichtig heißt es in einem Editorial (4) in etwa: Niacin mit 56 Jahren – Zeit für den vorzeitigen Ruhestand?

4. Tredaptive® – quo vadis? (HPS 2-THRIVE, 2013?)

Tredaptive®, eine Kombination aus schnell freisetzendem Laropiprant (20 mg/Tablette) und verzögert freisetzender Nicotinsäure (1000 mg/Tablette) wurde in Deutschland bereits am 3. Juli 2008 zugelassen. Die Zulassung erfolgte zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, etwa kombinierter Dyslipidämie (erhöhtes LDL-C, erhöhte TG, niedriges HDL-C) oder primärer Hypercholesterolemie.

Die Kombination des Präparates mit Statinen wird vom Hersteller empfohlen, wenn die Patienten auf Statine allein

nicht ausreichend ansprechen. Eine Monotherapie mit Tredaptive® soll nur erfolgen, wenn Statine für Patienten nicht geeignet sind.

Bereits 2010 wurde mit Tredaptive® ein Umsatz von drei Millionen Euro erzielt (5), obwohl noch keine Studie publiziert wurde, in der ein klinisch relevanter Nutzen von Tredaptive® nachgewiesen worden wäre, geschweige denn ein Zusatznutzen in Kombination mit einem Statin.

Wir hatten in AVP, Band 36, Ausgabe 5, September 2009 Seite 108–109 Stellung genommen und kamen zum Schluss, dass es sich um ein Nischenpräparat handele, das indiziert sei in Fällen, in denen Statine nicht vertragen werden oder allein nicht ausreichend helfen.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die Zulassung von Tredaptive® abgelehnt mit der Begründung, dass erst die Ergebnisse der HPS 2-THRIVE Studie abzuwarten sind. Mit Ergebnissen ist wohl nicht vor 2013 zu rechnen.

Das BfArM mutet den deutschen Patienten und Ärzten ein hohes Risiko zu, falls es in dieser Studie auch zu einer geringfügig erhöhten Zahl von Herzinfarkten und Schlaganfällen unter der Kombination Tredaptive® plus Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein kommen

Tabelle 2: Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/HIGH Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes, AIM-HIGH (modifiziert nach 3)

3.414 Patienten (64 ± 9 Jahre, 46 % ≥ 65 Jahre, 85 % Männer) mit einer gesicherten kardiovaskulären Erkrankung und Dyslipidämie und metabolischem Syndrom. Basistherapie: Simvastatin (40 – 80 mg täglich) ± Ezetimib (10 mg täglich). Randomisation: ER Niacin (1500–2000 mg täglich) versus Placebo. Primärer kombinierter Endpunkt: Koronarer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisation wegen eines akuten Koronarsyndroms oder einer koronaren oder cerebralen Revaskularisation. Studienabbruch nach 3 Jahren.

Ereignis	Placebo (n = 1696) %	ER Niacin (n = 1718) %	ARR %	P
Primärer Endpunkt	16,2	16,4	– 0,2	0.80
Koronarer Tod	1,5	1,2	0,3	
Herzinfarkt, nicht tödlich	4,7	5,4	– 0,7	
Ischämischer Schlaganfall	0,9	1,6	– 0,7	
Hospitalisation, Koronarsyndrom	4,0	3,7	0,3	
Hospitalisation, Revaskularisation	5,1	4,7	0,4	
Tod, total	4,8	5,6	– 0,8	0.32

ARR: Absolute Risikoreduktion (negative Werte: Risikoerhöhung)

FAZIT

Obwohl durch Nicotinsäure Fettstoffwechselstörungen günstig beeinflusst werden können, gibt es bisher noch keinen Beleg dafür, dass durch Nicotinsäure-Präparate allein oder in Kombination mit einem Statin die Prognose der Patienten verbessert werden kann. Das Kombinationspräparat Tredaptive® ist in Deutschland zugelassen worden, obwohl noch kein Nachweis für Sicherheit und Wirksamkeit (kardiovaskuläre Morbidiät/Mortalität) vorliegt. Für die Kombination von Nicotinsäure mit einem Statin gibt es sogar ernst zu nehmende Risikosignale (AIM-HIGH).

sollte. Unabhängig von der schlechten Datenlage, „bastelt“ MSD schon an einer fixen Dreifachkombination ER Niacin + Laropiprant + Simvastatin.

Literatur

1. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231: 360–381.
2. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001; 345: 1583–1592.
3. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al.: Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive

statin therapy. N Engl J Med 2011; 365: 2255–2267.

4. Giugliano RP: Niacin at 56 years of age – time for an early retirement? N Engl J Med 2011; 365: 2318–2320.

5. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2011.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

Apixaban

Apixaban (Eliquis®) gehört – neben Dabigatran und Rivaroxaban – zu den „neuen“ oralen Antikoagulantien, mit denen derzeit heftig um Marktdominanz gerungen wird.

1. ADVANCE

Apixaban wurde im Mai 2011 zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- (32 bis 38 Tage) oder Kniegelenkersatzoperationen (10 bis 14 Tage) mit einer empfohlenen Dosis von 2,5 mg zweimal täglich.

In den zulassungsrelevanten Studien ADVANCE-2 (Knie) und ADVANCE-3 (Hüfte) wurde Apixaban gegen das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (40 mg s.c. einmal täglich) getestet. In der Rubrik „Neue Arzneimittel“ wurde Apixaban durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nur sehr eingeschränkt positiv bewertet (1).

2. APPRAISE-2 (2)

Patienten mit akutem Koronarsyndrom (≤ 7 Tage vor der Randomisation) und

mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren für ischämische Ereignisse wurden neben der kliniküblichen Standardtherapie (Aspirin \pm Clopidogrel usw.) entweder mit Apixaban (5 mg zweimal täglich) oder mit Placebo behandelt.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) sich in beiden Studienarmen nicht unterschied. Schwere Blutungen traten aber unter Apixaban häufiger auf (1,3 %) als unter Placebo (0,5 %), und auch die Rate intrakranieller Blutungen unterschied sich deutlich (0,3 % bzw. 0,1 %) (2).

3. ARISTOTLE

Die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern hängt von den thromboembolischen Komplikationen ab, weshalb eine Thromboembolieprophylaxe entsprechend dem individuellen Risiko angezeigt ist (3).

In ARISTOTLE wurden Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall (mittlerer CHADS₂-Score: 2,1) entweder mit Warfarin (Ziel-INR: 2,0 bis 3,0)

oder mit Apixaban (5 mg zweimal täglich) behandelt. Nach einer Behandlungsdauer von im Mittel 1,8 Jahren waren beide Substanzen nahezu gleich wirksam im Hinblick auf erneute Schlaganfälle oder systemische Embolien. Unter Apixaban traten aber weniger Blutungen auf als unter Warfarin. Wir berichteten darüber ausführlich in AVP (4).

4. ADOPT (5)

Die Autoren von ADOPT (Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis) waren der Meinung, dass eine längerfristige Gabe von Apixaban die aus der Klinik entlassenen Patienten wirksamer und sicherer vor venösen Thromboembolien (VTE) schützt als eine kurzzeitige Prophylaxe mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin. In die doppel-blinde, doppel-dummy (Apixaban Patienten erhielten eine Placebo-Spritze und Enoxaparin Patienten erhielten eine Placebo-Tablette), placebokontrollierte Studie wurden akut erkrankte Patienten (Männer und Frauen ≥ 40 Jahre), z. B. mit Herzinsuffizienz (38,5 %), respiratorischer Insuffizienz (37,1 %), Infektionen ohne septischen Schock (22,2 %), rheumatischen Be-

Tabelle 1: ADOPT (modifiziert nach 5)

6.528 Patienten (67 ± 12 Jahre. Spanne: 40 bis 101 Jahre, 51 % Frauen) wurden randomisiert: Apixaban (oral 2,5 mg zweimal täglich für 30 Tage) versus Enoxaparin (s.c. 40 mg einmal täglich für 6 bis 14 Tage). Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Tod durch VTE, Lungenembolie, symptomatische tiefe Venenthrombose, asymptomatische proximale tiefe Venenthrombose bis zum Tag 30. Bewertet wurden 4495 Patienten. Primärer Sicherheitsendpunkt: Blutung (bis zum Tag 30)

Ereignis	Apixaban (n = 2.211) %	Enoxaparin (n = 2.284) %	RR (95 % CI) für Apixaban	
VTE (tödlich oder nicht tödlich)				
Tag 30	2,71	3,06	0.87 (0,62 – 1,23)	ns
während der s.c. Behandlungsperiode	1,73	1,61	1.06 (0,69 – 1,63)	ns
Einzelaspekte (Tag 30)				
VTE, tödlich	0,06	0,09		
Lungenembolie, tödlich, nicht tödlich	0,22	0,24		
Symptomatische tiefe Venenthrombose	0,15	0,49		
Blutung, schwer	0,47	0,19	2.58 (1,02 – 7,24)	s
Blutung, schwer oder nicht schwer (klinisch relevant)	2,67	2,08	1.28 (0,93 – 1,76)	ns
Blutung, total	7,73	6,81	1.13 (0,95 – 1,34)	ns

RR: relatives Risiko CI: Konfidenzintervall ns: nicht signifikant s: signifikant VTE: venöse Thromboembolie

schweren (1,2 %), entzündlichen Darmerkrankungen (0,75 %), eingeschlossen, die mindestens noch einen zusätzlichen Risikofaktor für VTE (frühere VTE, chronische Herzinsuffizienz, chronische respiratorische Insuffizienz, BMI ≥ 30 usw.) aufwiesen und deren erwarteter Klinikaufenthalt mindestens drei Tage betrug. Die Patienten mussten in ihrer Mobilität mäßig (Gehen im Zimmer und zum Bad) oder stark (bettlägerig oder Stuhl am Bett) eingeschränkt sein.

In Tabelle 1 werden die Therapien und deren Ergebnisse dargestellt.

Entgegen der ursprünglichen Hypothese der Autoren ist die längerfristige Thromboseprophylaxe mit Apixaban (2,5 mg zweimal täglich) der kurzfristigen mit Enoxaparin (40 mg täglich) nicht überlegen. Apixaban war jedoch signifikant häufiger mit schweren Blutungen belastet als Enoxaparin. Die Autoren schlussfolgerten, dass durch präzise Risikostratifikationen in der Zukunft möglicherweise Patientengruppen identifiziert werden können, für die eine längerfristige Thromboseprophylaxe sinnvoll sein könnte.

FAZIT

Es ändert sich also durch die neueren Studien nichts an der bisherigen restriktiven Bewertung durch die AkdÄ. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber einem niedermolekularen Heparin kann Apixaban zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen eingesetzt werden. Die prophylaktische Behandlung internistischer Patienten mit Apixaban ist – im Vergleich zu Enoxaparin – nicht indiziert.

Direkte Vergleiche zwischen den „neuen“ oralen Antikoagulantien Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) existieren noch nicht.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Eliquis® (Apixaban). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2012; 39: 12–14.

2. Alexander JH, Lopes RD, James S et al.: Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.

3. Moser M, Bode C: [New perspectives for anticoagulation in atrial fibrillation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1966–1970.

4. Meyer FP: Apixaban oder Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 127–128.

5. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–2177.

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 bei 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.

Pradaxa® (Dabigatran) – neu zugelassene Indikation

Indikation

Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:

- vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie,
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %,
- symptomatische Herzinsuffizienz \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2,

- Alter \geq 75 Jahre, Alter \geq 65 Jahre, einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie.

Pharmakologie und klinische Studien

Dabigatranetexilat ist ein reversibler direkter oraler Thrombininhibitor. Es hemmt sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Das inaktive Prodrug Dabigatranetexilat

wird nach Resorption im Plasma und in der Leber durch Esterasen in das wirksame Dabigatran umgewandelt. In der zugelassungsrelevanten randomisierten Phase-III-Studie RELY wurde die Wirksamkeit von Dabigatran vs. Warfarin hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien an 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall untersucht.

In den beiden Dabigatran-Armen erhielten die Patienten je 2 x 110 mg bzw. 2 x 150 mg tägl. Dabigatranetexilat, im War-

Bewertung

In der höheren Dosierung konnte Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle oder thrombotische Embolien (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Warfarin signifikant reduzieren. Schwere Blutungen traten in dieser Dosierung genauso häufig auf wie unter Warfarin. In der niedrigeren Dosierung war Dabigatran ebenso wirksam wie Warfarin, schwere Blutungen traten seltener auf. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde in beiden Dosierungen

verringert. Bei der Gesamtmortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Dabigatran und Warfarin. Unter beiden Dosierungen von Dabigatran nimmt die Herzinfarktrate zu. Es kann bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und schwieriger INR-Einstellung mit Cumarinderivaten eine Alternative sein, aber nicht bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Da kein Antidot zur Verfügung steht, kann bei schweren Blutungen oder dringlicher Operation die Wirkung von Dabigatran nicht aufgehoben werden. Zudem sind Ge-

rinnungstests wie INR oder PTT unter Dabigatran nicht bewertbar (sehr hohe PTT-Werte > 80 s direkt vor der Einnahme der nächsten Dosis weisen allerdings auf eine Überdosierung hin). Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion letale Blutungen auftreten können, sollte immer vor Beginn einer Behandlung mit Dabigatran eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance (CrCl) durchgeführt werden*. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) ist Dabigatran kontraindiziert.

*Rote Hand Brief vom 27.10.2011 zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatran etexilat) behandelt werden.

Tab. 1: Erstes Auftreten von Schlaganfall oder Embolie

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 x täglich	Dabigatranetexilat 150 mg 2 x täglich	Warfarin
Patienten (n)	6.015	6.076	6.022
Schlaganfall oder Embolie*	183 (1,54 %)	134 (1,11 %)	202 (1,71 %)
RR** vs. Warfarin (95 % CI***)	0,90 (0,74–1,10)	0,65 (0,52–0,81)	
p-Wert für Überlegenheit	0,2943	0,0001	

*jährliche Ereignisrate, **relatives Risiko, ***Konfidenzintervall

farin-Arm eine an den INR (2–3) adjustierte Dosis. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Embolie.

In der höheren Dosierung senkte Dabigatran Schlaganfall- und Emboliehäufigkeit signifikant gegenüber Warfarin (Tab. 1).

Signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle zeigte Dabigatran im Vergleich zu Warfarin in der höheren Dosierung. Bei der Gesamtmortalität

Tab. 2: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 x täglich	Dabigatranetexilat 150 mg 2 x täglich	Warfarin
Patienten (n)	6.015	6.076	6.022
Gesamtmortalität*	446 (3,75 %)	438 (3,64 %)	487 (4,13 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,91 (0,80–1,03)	0,88 (0,77–1,00)	
p-Wert	0,1308	0,0517	
vaskuläre Mortalität*	289 (2,43 %)	274 (2,28 %)	317 (2,69 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,90 (0,77–1,06)	0,85 (0,72–0,99)	
p-Wert	0,2081	0,0430	

*jährliche Ereignisrate

war der Unterschied nicht signifikant (Tab. 2).

Schwere Blutungen traten im Vergleich zu Warfarin nur unter der niedrigen Do-

sierung von Dabigatran, lebensbedrohliche Blutungen unter beiden Dosierungen signifikant seltener auf (Tab. 3).

Die jährliche Myokardinfarktrate war für

Dabigatran gegenüber Warfarin (0,64 %) auf 0,82 % in der niedrigeren (RR 1,29 (0,96–1,75); p = 0,09) bzw. 0,81 % in der höheren Dosierung (RR 1,27 (0,94–1,71); p = 0,12) erhöht.

Tab. 3: Blutungen

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 x täglich	Dabigatranetexilat 150 mg 2 x täglich	Warfarin
Patienten (n)	6.015	6.076	6.022
schwere Blutungen*	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,80 (0,70–0,93)	0,93 (0,81–1,07)	
p-Wert	0,003	0,31	
lebensbedrohliche Blutungen*	147 (1,24 %)	179 (1,49 %)	218 (1,85 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,67 (0,54–0,82)	0,80 (0,66–0,98)	
p-Wert	< 0,001	0,03	

*jährliche Ereignisrate

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anämie, Nasenbluten, gastrointestinale Blutung, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Thrombozytopenie, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, Hautausschlag, intrakranielle Blutungen, Hämatom, Hämoptyse, rektale/hämorrhoidale Blutung, gastrointestinale Ulzera, Gastroösophagitis, Erbrechen, ALT/AST erhöht, abnorme(r) Leberfunktion/Leberfunktionstest, Dysphagie, Hautblutung.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Urtikaria, Hyperbilirubinämie, Hämarthrose, urogenitale Blutung, Hämaturie.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Gleichzeitige Anwendung von Dabigatran ist zu vermeiden mit:

1. starken P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol und Clarithromycin) (erhöhter Dabigatran-Spiegel),
2. P-Glykoproteininduktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin) (verringertes Dabigatran-Spiegel).

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 30 ml/min). Akute klinisch relevante Blutung. Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Lebererkrankung, gleichzeitig systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus.

Warnhinweise: Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko ist zu beachten bei

- Patienten > 75 Jahre,
- mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min),

- gleichzeitiger Behandlung mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor,
- geringem Körpergewicht (< 50 kg),
- gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR),
- angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen,
- Thrombozytopenie oder funktionellen Thrombozytendefekten,
- aktiven gastrointestinalen Ulzera,
- kürzlich aufgetretener gastrointestinaler Blutung,
- kürzlich durchgeführter Biopsie oder kürzlich aufgetretenem schweren Trauma,
- kürzlich aufgetretener intrakranieller Blutung,
- chirurgischen Eingriffen an Gehirn, Rückenmark oder Augen,
- bakterieller Endokarditis.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Pradaxa® (Dabigatran)	
Ältere Patienten	Patienten > 75 Jahre: Nierenfunktion mindestens einmal jährlich überprüfen.* Patienten 75–80 Jahre: 300 mg/d. In Einzelfällen bei niedrigem thromboembolischem Risiko und hohem Blutungsrisiko Reduktion der Tagesdosis auf 220 mg.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Vor einer Behandlung bei allen Patienten Nierenfunktion überprüfen.* Während der Behandlung die Nierenfunktion in klinischen Situationen überprüfen, in denen eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird.* Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mindestens einmal jährlich Nierenfunktion überprüfen.* Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min): Kontraindiziert. Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min): Reduzierung der Dosis auf 220 mg/d bei klinischem Verdacht auf erhöhtes Blutungsrisiko. Leicht beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs: Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung während der Stillzeit.

*Rote Hand Brief vom 27.10.2011 zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) behandelt werden

Dosierung und Kosten

Pradaxa® (Dabigatran)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Hartkapseln	2 x 150 mg ³	1293,32

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import.; ³bezogen auf Dabigatranetexilat.

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) Pradaxa® vom 23.08.2011.

Stand: 18.11.2011

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Interaktionsrisiko bei Kombination von Ticagrelor (Brilique®) und Simvastatin

Fünf Fälle mit Rhabdomyolyse und/oder Transaminasen-Anstieg

Seit der Markteinführung von Ticagrelor im Jahr 2011 sind im deutschen Spontanmeldesystem fünf Fälle eingegangen, bei denen die Kombination von Ticagrelor und Simvastatin verdächtigt wurde, im Zusammenhang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu stehen (Stand 13.01.2012). Unter den gemeldeten fünf Fällen waren drei mit Rhabdomyolyse und drei mit jeweils deutlichem Anstieg der Transaminasen. In vier der fünf Fälle erhielten die Patienten weitere Arzneimittel; in allen Fällen kam es nach Absetzen von Simvastatin bzw. von Simvastatin und Ticagrelor zur Besserung. Ob die berichteten Besserungen letztlich in einer restitutio ad integrum mündeten ist nicht bekannt.

Wirkmechanismus und Anwendungsgebiet

Ticagrelor (Brilique®) hemmt reversibel die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation (1). In Kombination mit ASS ist es zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris (IA), Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)), sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. In seiner frühen Nutzenbewertung kommt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zum dem Schluss, dass Ticagrelor für Patienten mit IA oder NSTEMI Vorteile gegenüber einer Vergleichsbehandlung mit Clopidogrel (jeweils in Kombination mit ASS) hat. Bei dem Großteil der Patienten mit STEMI werden hingegen keine Belege für einen Vorteil von Ticagrelor gegenüber Therapiealternativen gesehen (2).

Simvastatin hemmt die HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert einen frühen Schritt in der Cholesterinbiosynthese und bestimmt dessen Geschwindigkeit. Es ist zugelassen für die Behandlung der Hypercholesterinämien sowie für die primäre und sekundäre kardiovaskuläre Prävention (3).

Verordnungen und Verdachtsfälle

Da Ticagrelor im Januar 2011 in den deutschen Markt eingeführt wurde, liegen noch keine Verordnungszahlen vor. Es wird geschätzt, dass etwa 180.000 bis 220.000 Patienten pro Jahr mit IA oder einem NSTEMI für eine Therapie in Frage kommen (2). Simvastatin ist das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Statin. Es wurde im Jahr 2010 in einem Umfang von 1.268 Mio. DDD (4) verordnet, mit steigender Tendenz (plus 7,8 % gegenüber dem Vorjahr).

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ; Stand: 13.01.2012) sind 54 Verdachtsfälle von UAW unter Behandlung mit Ticagrelor erfasst, darunter die oben genannten fünf Fälle, bei denen eine Kommedikation mit Simvastatin vorlag und

beide Arzneimittel als ursächlich für die UAW angesehen wurden.

Interaktionen und deren Folgen

Ticagrelor ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4. Simvastatin wird über CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Simvastatin (area under the curve, AUC) um 56 % und der maximalen Arzneistoffkonzentration (C_{max}) um 81 % kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin in einer Dosierung von mehr als 40 mg pro Tag wird wegen möglicher Verursachung von Simvastatin-Nebenwirkungen daher vom Hersteller nicht empfohlen. Auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor wirkt sich die Kombinationsbehandlung hingegen nicht aus (1).

Die Rhabdomyolyse ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Simvastatin. Erhöhungen der Transaminasen werden ebenfalls als seltene Nebenwirkung ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in der Fachinformation aufgeführt. Mäßige Erhöhungen der Transaminasen, die das Dreifache des Normalwertes nicht erreichen ($< 3 \times \text{ULN}$), können vorübergehend sein und erfordern keinen Behandlungsabbruch. Bei einem anhaltenden Anstieg auf das Dreifache der Norm ($\geq 3 \times \text{ULN}$) empfiehlt der Hersteller das Absetzen von Simvastatin (3).

Nicht alle Statine werden in gleichem Ausmaß durch CYP3A4 verstoffwechselt. Auf Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren weisen die Hersteller nicht nur bei Simvastatin, sondern auch bei Lova-

statin und Atorvastatin, hin (4,5). Der Einfluss von CYP3A4-Inhibitoren auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin wird als unwahrscheinlich bzw. nicht klinisch relevant bezeichnet (7,8,9,10).

Information über Risiken und Möglichkeiten zur UAW-Meldung

Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob die UAW der im Spontanmeldesys-

tem erfassten Fälle, auf eine Interaktion zurückzuführen sind. Da sowohl Simvastatin als auch Ticagrelor zur Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit indiziert sind, werden sie vermutlich häufig gleichzeitig eingenommen. Vor diesem Hintergrund möchte die AkdÄ darauf hinweisen, dass Interaktionen auftreten und das Risiko für Statin-Nebenwirkungen erhöhen können.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Verdachtsfälle mit. Sie können direkt

online melden oder einen Berichtsbogen auf den AkdÄ-Internetseiten unter <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html> herunterladen.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann bei den Autoren nachgefragt werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Mariam Ujeyl, Berlin

Dr. med Thomas Stammschulte, Berlin

mariam.ujeyl@akdae.de

FAZIT

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin in einer Dosierung von mehr als 40 mg/Tag wird nicht empfohlen, da sich durch eine CYP3A4-vermittelte Interaktion das Risiko für Statin-Nebenwirkungen erhöht. Da sowohl Simvastatin als auch Ticagrelor zur Sekundärprävention bei koronarer Herz-

krankheit eingesetzt werden, sollte dies bereits in der Fachinformation beschriebene Risiko beachtet werden. Möglicherweise treten ähnliche, klinisch relevante Interaktionen auch bei einer Kombination mit Lovastatin oder Atorvastatin auf.

Protonenpumpen-Inhibitoren können bei Langzeitanwendung zur Hypomagnesiämie führen

Seit dem Jahr 2006 wurden mehrere Einzelfälle und Fallserien publiziert, bei denen unter Langzeitanwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) eine symptomatische Erniedrigung des Magnesiumspiegels im Serum aufgetreten ist (1–7). Auf der Grundlage einer Bewertung von etwa 50 publizierten oder spontan gemeldeten Fällen geht die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) von einem kausalen Zusammenhang zwischen der PPI-Einnahme und einer Hypomagnesiämie aus. Sie empfiehlt daher regelmäßige Kontrollen des Magnesiumspiegels in folgenden Fällen: bei absehbar längerfristiger Behandlung mit einem PPI sowie bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Medikamenten, die zur Hypomagnesiämie führen können (z. B. Diuretika) oder von Digitalis (Magnesiummangel unter Digitalis erhöht das Risiko von Herzrhythmus-

störungen) (8).

Bei einigen Fällen konnte der kausale Zusammenhang zwischen dem PPI und der Hypomagnesiämie anhand des Ab- und wieder Ansetzens des PPI belegt werden. Alle betroffenen Patienten hatten den PPI über mindestens drei Monate eingenommen, die meisten länger als zwölf Monate. Ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten der Nebenwirkung scheint daher die Behandlungsdauer zu sein. In einem Viertel der Fälle konnte mit einer Substitution von Magnesium keine Besserung erreicht werden, sodass der PPI dauerhaft abgesetzt werden musste (8).

Ein erniedrigter Mg^{2+} -Spiegel kann zu Tremor, Parästhesien, Muskelspasmen, Lethargie, Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen führen. Die Symptome

ähneln einer Hypokalzämie. Die Hypomagnesiämie selbst kann über eine Beeinflussung des Parathormons auch zu einer Hypokalzämie führen. Über welchen Mechanismus PPI den Magnesiumhaushalt beeinflussen, ist nicht abschließend geklärt. Bei ausführlicher dokumentierten Fällen war die Magnesium-Ausscheidung im Urin deutlich erniedrigt. Ein renaler Verlust kommt daher weniger in Betracht, man geht eher von einer erniedrigten intestinalen Aufnahme von Magnesium unter PPI aus (1). Erste experimentelle Untersuchungen bestätigen die Beeinflussung der intestinalen Magnesiumaufnahme durch PPI (9).

In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems sind keine Fälle erfasst, in denen eine Hypomagnesiämie unter PPI berichtet wird. In einigen Fällen wer-

den jedoch Symptome berichtet, die auf eine nicht erkannte – weil nicht untersucht – Hypomagnesiämie hindeuten könnten.

Die bislang bekannt gewordenen Fälle von Hypomagnesiämie unter PPI erlauben keine Aussage zur Häufigkeit dieser Nebenwirkung. Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich. Dass bisher insgesamt nur wenige Fälle berichtet wurden, kann mehrere Gründe haben: Möglicherweise tritt eine Hypomagnesiämie trotz der breiten Anwendung von PPI nur sehr selten auf oder – sie wird bislang nur selten erkannt. Eine Kontrolle des Magnesiumspiegels gehört nicht zu den Standarduntersuchungen und die klinische Symptomatik bei einer Hypomagnesiämie kann abhängig vom

FAZIT

Unter Langzeitbehandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) kann es zu einer symptomatischen Hypomagnesiämie kommen. Zur Häufigkeit gibt es noch keine Informationen. Bisher bekannte Risikofaktoren sind die Behandlungsdauer und die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente, die den Magnesiumhaushalt beeinflussen (z. B. Diuretika). Ob eine Langzeitbehandlung mit einem PPI indiziert und sinnvoll ist, sollte immer kritisch geprüft werden. Kommt es unter Langzeitbehandlung zu Symptomen, die auf ein erniedrigtes Magnesium im Serum hindeuten können, sollte der Blutspiegel kontrolliert werden.

Schweregrad unspezifisch sein oder ganz fehlen.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann bei den Autoren nachgefragt werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
Dr. med. Mariam Ujeyl, Berlin
thomas.stammschulte@akdae.de

Lebensbedrohliche Hämolyse unter Diclofenac

Unter dem Namen Voltaren® kam diese Substanz 1974 in den Handel und ist als Nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) analgetisch und antiphlogistisch wirksam. Es wurde im Jahre 2010 mit 441,4 Mio. DDD verordnet bei gleichbleibender Tendenz und ist also eine seit Jahren sehr häufig angewandte Substanz (1). Bei den UAW unter Diclofenac stehen, wie bei allen NSAR, die Magenbeschwerden im Vordergrund, weshalb nicht selten gleichzeitig ein Protonen-Pumpen-Inhibitor (PPI) verordnet wird.

Uns wurde jetzt über eine 62 jährige adipöse, hypertensive Diabetikerin berichtet, die wegen Schmerzen in der Hand für drei Tage Diclofenac eingenommen hatte. Die Patientin wurde benommen in die Klinik eingeliefert, und man fand ein Hb von 10,3 g/dl, das rasch noch auf 5,4 g/dl abfiel. Bei positivem Nachweis von freiem Hb, erniedrigtem Haptoglobin, erhöhtem Bilirubin und LDH ergab sich der Verdacht auf eine autoimmun-hämolytische Anämie. Eine schon lange laufende und offenbar ohne Komplikationen vertragene Medikation bestand aus Pantoprazol, Thyroxin, Me-

toprolol, Ramipril und Simvastatin. Die Patientin bedurfte einer Intensiv-Therapie mit hohen Dosen Cortison, Plasmapherese und Erythrozytenkonserven. Die Hämolyseparameter waren unter dieser Behandlung rückläufig und etwa ab dem 3. Tag nach dem Absetzen von Diclofenac stabil. Die behandelnden Ärzte stützen die Behauptung, dass das Diclofenac diesen schweren Zwischenfall ausgelöst habe, auf den direkten zeitlichen Zusammenhang. Direkte Antikörper konnten sie nicht nachweisen. Differentialdiagnostisch schlossen sie eine Thrombozytopenie mit Hämolyse bei thrombotischer Mikroangiopathie aus.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 31.01.2012) sind 4.222 Verdachtsfälle von UAW nach Gabe von Diclofenac erfasst. Hierunter befinden sich 50 Fallberichte über eine hämolytische Anämie und 13 Fallberichte über eine autoimmunhämolytische Anämie. Fasst man beide zusammen (= 63), so ergibt sich ein Prozentsatz der Meldungen von 1,5 %. Es handelt sich also um eine UAW, mit der der Arzt rechnen muss.

In der Fachinformation (2) wird die genannte UAW aufgeführt und wird als selten bezeichnet (< 1/10 000–1/1000).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Verdachtsfälle mit. Sie können direkt online melden oder einen Berichtsbogen auf den AkdÄ-Internetseiten unter <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html> herunterladen.

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
2. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation „Voltaren®“. Stand: April 2011.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Glucosamin kann die Wirkung von Marcumar® verstärken – es können Blutungen auftreten

„Glucosamin – Unwirksam bei der Behandlung von Arthroseschmerzen“, so hatten wir in AVP, Oktober 2006 berichtet (1). An dieser Einschätzung hat sich nichts verändert, wie der Stellungnahme der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zu entnehmen ist. Dies ist auch die Ansicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) (2). Das BfR ist eine wissenschaftliche Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit.

Aus dieser Quelle stammt jetzt die Nachricht (3), dass Glucosamin zu einer Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung der Medikamente vom Typ der Cumarin-Antikoagulantien (bei uns gebräuchlich: Phenprocoumon (Marcumar®)) führen kann, d.h. diese kann unversehens stärker als erwartet ausfallen. Eine mögliche Folge ist das Auftreten von Blutungen. Glucosamin scheint die ADP-induzierte Plättchenaggregation zu hemmen. In den meisten der berichteten Fälle handelte es sich um symptomlose Laborwertveränderungen. In einigen Fällen traten jedoch auch Blu-

tungen in verschiedenen Organen auf, in einem Fall mit der Folge einer schweren Hirnblutung.

Sucht man bei Google unter dem Stichwort „Glucosamin“ findet sich eine Fülle von Angeboten, von Glucosamin ratiopharm® bis Glucosamin Doppelherz®. Sucht man weiter, ist man ganz schnell bei „Sportnahrung“ mit Abbildungen von Body-Buildern, kurz, es muss ein recht florierendes Geschäft mit diesem Betrug möglich sein. Die Inzidenz Marcumar®/Glucosamin dürfte so selten nicht sein, da die Klientel, die Marcumar® bekommt, meist alt ist und an Gelenksbeschwerden leiden kann, gegen die Glucosamin angepriesen wird.

Literatur

1. Steinmeyer J: Glucosamin - Unwirksam bei der Behandlung von Arthroseschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2006; 33: 105.
2. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Glucosaminhaltige Nahrungsergänzungsmittel können ein Gesundheitsrisiko für Patienten darstellen, die Cumarin-Antikoagulantien als Blutgerinnungshemmer einnehmen: http://www.bfr.bund.de/cm/343/glucosaminhaltige_nahrungsergaen-

FAZIT

Patienten, die Marcumar® erhalten, sollten vor der Einnahme von Glucosamin gewarnt werden. – Dass der Gesetzgeber es zulässt, dass solche arzneilich unwirksamen und nun auch als potentiell gefährlich erkannten Substanzen unter unwahren Behauptungen vertrieben werden dürfen, ist unverständlich.

zungsmittel.pdf. Stellungnahme Nr. 004/2010 vom 14. August 2009. Zuletzt geprüft: 8. Mai 2012.

3. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Glucosamin in Nahrungsergänzungsmitteln: Riskant auch für Patienten, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen: <http://www.bfr.bund.de/de/presseinformationen.html>. Presseinformation 07/2012 vom 23. Februar 2012. Zuletzt geprüft: 8. Mai 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Zitate

Azithromycin: Prophylaxe von Exazerbationen einer COPD

Akute Exazerbationen der COPD (AE-COPD) sind ein häufiges Problem und tragen in erheblichem Umfang zu Morbidität und Mortalität der Betroffenen bei. In der Subgruppe der stationär behandelten Patienten mit schweren Exazerbationen liegt die Mortalität inzwischen höher als beim akuten Myokardinfarkt. Standard in der Prävention gehäufter AE-COPD ist die Langzeittherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS), welche die Exazerbations-Frequenz in kontrollierten Studien um etwa 20 – 30%

senkt. Allerdings ist diese Therapie mit einer Reihe von unerwünschten Wirkungen verbunden. Neben lokalen Effekten gehört hierzu in einigen Studien und Metaanalysen auch ein erhöhtes Pneumonierisiko, wobei noch unklar ist, um was für Infektionen es sich hierbei handelt und welche Patienten gefährdet sind (1). Neuerdings wurde als Alternative Roflumilast (Daxas®) untersucht. Diese Substanz wurde allerdings in den Zulassungsstudien nicht direkt gegen ICS getestet. Neue Optionen zur Prävention

von AE-COPD mit günstigem Nutzen/Risiko – Profil sind daher erwünscht.

Makrolid-Antibiotika haben neben ihrer antimikrobiellen Hauptwirkung eine Reihe antiinflammatorischer Eigenschaften, die maßgeblich für den günstigen Effekt einer Kombinationstherapie bei invasiven Pneumokokkeninfektionen verantwortlich sind (2). Daher lag es nahe, ihre Wirksamkeit in der Prävention von AE-COPD zu untersuchen. Nach kleineren Studien mit teils methodischen Mängeln,

teils nicht überzeugenden Ergebnissen wurde nun die erste große, randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studie zu diesem Thema publiziert.

Albert et al (3) verglichen in einem Kollektiv von 1.142 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (postbronchodilatatorisches FEV1 im Mittel 40% des Solls) und einer Anamnese von mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr den Effekt von Azithromycin *versus* Placebo. Azithromycin wurde in einer Dosis von 250 mg/Tag über einen Zeitraum von einem Jahr gegeben. Hauptendpunkt war die Zeit bis zur ersten Exazerbation, sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, Kolonisation mit respiratorischen Pathogenen und Adhärenz.

Nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr, die von 90% der Patienten erreicht wurde, ergab sich eine signifikante Verlängerung des Exazerbationsintervalls unter Azithromycin im Vergleich zu Placebo (266 vs 174 Tage), korrespondierend zu einer Reduktion des Exazerbationsrisikos (Hazardratio 0,73/Patientenjahr) und der Exazerbationsfrequenz (1,48 versus 1,83 Exazerbationen/Jahr). Die *number needed to treat* lag bei 9. Weitere Verbesserungen zeigten sich beim *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), einem für die Anwendung bei COPD validierten Symptomen- und Lebensqualitäts-Score. Es ergab sich in der Gesamtgruppe allerdings keine klinisch relevante Differenz.

Patienten mit COPD in fortgeschrittenen Stadien weisen häufig bereits im symptomfreien Intervall eine Atemwegskolonisation auf. Die mikrobiologischen Ergebnisse unter Therapie zeigten ein gespaltenes Bild: Einerseits nahm die Rate der Kolonisation mit pathogenen Bakterien unter Azithromycin im Vergleich zu Placebo insgesamt ab (11,9% vs 30,8%), andererseits nahm der prozentuale Anteil Makrolid-resistenter Erreger deutlich zu (81% vs 41%). Die Interpretation dieser Daten ist durch die Tatsache erschwert, dass keine für die COPD repräsentative Materialentnahme gelang: es wurden Nasopharyngealabstriche anstelle der nicht ausreichend gewonnenen Sputumproben für die Kul-

tur genutzt. Hieraus erklärt sich, dass hauptsächlich Staphylokokken gefunden wurden, die in der AE-COPD eine untergeordnete Rolle spielen. Die häufigeren Exazerbationskeime wie *Häemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* wurden nur vereinzelt gefunden.

Bei den unerwünschten Wirkungen ist eine Hörminderung in der Azithromycin-Gruppe erwähnenswert, die im Vergleich zu Placebo signifikant ausfiel (25% vs 20%).

Insgesamt zeigt diese Studie, dass eine Minderung der Exazerbationsfrequenz durch eine Langzeittherapie mit Azithromycin möglich ist. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil etwa 80% der Patienten bereits unter einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden stand; es handelt sich also um einen additiven Effekt. Allerdings muss der Nutzen dieser Therapie gegen die unerwünschten Wirkungen der Langzeit-Antibiotika-Gabe abgewogen werden. Hier sind insbesondere die in der Verumgruppe häufigere Hörminderung sowie die Selektion Makrolid-resistenter Bakterien unter Therapie zu nennen. Da das identifizierte Erregerspektrum nicht repräsentativ für die unteren Atemwege war (s.o.), muss offen bleiben, in welchem Umfang die bei der COPD klinisch relevanten Keime von der Resistenzentwicklung betroffen sind. Dennoch können die Daten als Hinweis für mögliche Selektionsprobleme durch die Langzeit-Antibiotikagabe angesehen werden, ähnlich wie es bei vermehrtem Makrolideinsatz aus anderen Gründen schon länger bekannt ist (4).

Ob die unter Azithromycin gefundene Reduktion akuter Exazerbationen bei längerer Beobachtung anhält und die Therapie damit nachhaltigen Einfluss auf die Morbidität entfaltet, kann anhand der vorliegenden Daten noch nicht beurteilt werden. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz der Substanz in dieser Indikation erscheint daher bei Abwägung von Risiken und Nutzen verfrüht. Wünschenswert wäre letztlich die Entwicklung von Makroliden ohne antimikrobielle Effekte im humanpathogenen Bereich, bei denen unter Erhaltung der antiinflammatorischen Wirkung in der

FAZIT

Neue Konzepte zur Prävention der AE-COPD (Akute Exazerbation der COPD) sind angesichts der Limitationen zugelassener Optionen (Inhalative Kortikosteroide, Roflumilast) erwünscht. Die tägliche Azithromycingabe über ein Jahr war in der Studie von Albert et al. mit einer Reduktion des Risikos akuter Exazerbationen assoziiert. Dieser Effekt muss allerdings mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate und einem in der Studie nur unvollkommen dokumentierten Risiko der Selektion Makrolid-resistenter Erreger erkauft werden. Insgesamt reichen die derzeit vorliegenden Daten für eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Makroliden bei dieser Indikation nicht aus.

Langzeitanwendung keine Selektionsprobleme auftreten.

Literatur

1. Singh S, Loke YK: Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 118–122.
2. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG: Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837–1842.
3. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
4. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al.: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 441–446.

Interessenkonflikte

Vortragshonorare diverser Firmen, die auf dem Gebiet der Antibiotikaentwicklung tätig sind, darunter auch der Firma Pfizer.

Prof. Dr. med. K. Dalhoff, Lübeck
klaus.dalhoff@uk-sh.de

Stand der Forschung zur Malaria-Impfung

Bis heute steht kein Impfstoff gegen eine parasitäre Infektionserkrankung zur Verfügung. Somit ist auch die Malaria weiterhin nicht durch eine Impfung zu verhüten. Zahlreiche Initiativen und Forschergruppen haben sich aber der Entwicklung einer Malaria-Vakzine verschrieben, wobei der Schwerpunkt neben der Bereitstellung eines Impfstoffes gegen *Plasmodium vivax* (Malaria tertiana, verantwortlich für einen Großteil der Morbidität) im Wesentlichen auf der Entwicklung eines Impfstoffes gegen *P. falciparum* (Malaria tropica, verantwortlich für Morbidität und Mortalität) liegt. Im Folgenden werden die zuletzt gemachten Fortschritte in der Impfstoffforschung zur Malaria tropica zusammengefasst, der jährlich noch immer geschätzte 750.000 Menschen – überwiegend Kinder in Afrika südlich der Sahara – zum Opfer fallen.

P. falciparum macht sowohl im Vektor, der weiblichen Anopheles-Mücke, als auch im menschlichen Wirt einen komplexen Entwicklungszyklus durch. Die jeweiligen Stadien des Protozoons weisen dabei unterschiedliche, teils sehr spezifische antigenetische Eigenschaften auf. Zudem ist *P. falciparum* in der Lage, antigenetisch variable Membranproteine auf der Oberfläche der von Parasiten befallenen Erythrozyten zu installieren und sich somit der Wirtsimmunität zu entziehen. Diese Eigenschaften erschweren die Entwicklung eines universal gegen *P. falciparum* wirksamen Impfstoffes. Gleichzeitig kann die antigenetische Variabilität jedoch dahingehend genutzt werden, dass dem Menschen verabreichte Impfstoffe spezifisch gegen a) die Infektion mit *P. falciparum* (Sporozoiten-Impfstoffe), b) die Erkrankung an Malaria (Impfstoffe gegen Trophozoiten = asexuelle Blutstadien) oder c) gegen die Transmission der Malaria (Impfstoffe gegen Gametozyten = sexuelle, nicht humanpathogene Blutstadien) wirken. Zahlreiche Antigene zu die-

sen drei Strategien werden derzeit präklinisch untersucht, etliche Impfstoffkandidaten haben es auch schon in die klinische Entwicklung geschafft.

Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung eines Sporozoiten-Impfstoffes (RTS,S). Dieser Impfstoff enthält als Antigen ein Sporozoiten-Oberflächenprotein, das circumsporozoite protein (CSP), welches in Partikeln bestehend aus Hepatitis B Surface-Antigen (HBsAg) integriert ist, sowie ein Adjuvans (AS01). In ersten klinischen Studien zeigte sich überraschenderweise, dass die Wirksamkeit dieser Vakzine sich nicht wie erwartet primär gegen die Infektion mit Plasmodien richtet, sondern vielmehr die Häufigkeit klinisch manifester Malariaepisoden senkt. Von beachtlichem Echo in den Medien begleitet wurden am 19. Oktober 2011 Daten, die aus einer Zwischenanalyse zu der aktuell noch laufenden Phase-3-Studie veröffentlicht wurden. Hierbei zeigte sich 14 Monate nach Gabe der ersten Vakzindosis in der Intention-to-treat-Analyse an 6.000 Kindern im Alter von 5-17 Monaten eine Reduktion der Malariaepisoden um 50 % (95 % Konfidenzintervall 46 – 55 %) (1). Die Inzidenz von schwerer Malaria konnte um 45 % gesenkt werden. Vor einer abschließenden Bewertung dieser viel versprechenden Ergebnisse bleibt die Beendigung der Studie abzuwarten, wobei auch die gegenüber der Vergleichsimpfung (Tollwutimpfung) häufigere Nebenwirkungsrate sorgfältig zu analysieren sein wird. Zudem sind die aus diesen Studien an Kindern in Endemiegebieten gewonnenen Effektivitäts- und Verträglichkeitsdaten nur sehr eingeschränkt auf nicht-immune ältere Reisende aus Europa und anderswo übertragbar.

Einen anderen, interessanten Ansatz verfolgt die Arbeitsgruppe um Robert Sauerwein aus Nijmegen in den Niederlanden. Hierbei wurden Malaria-

naive Gesunde insgesamt dreimal im Abstand von je vier Wochen den Stichen von infizierten Anophelesmücken ausgesetzt, während sie gleichzeitig eine Chloroquinprophylaxe (welche nur gegen die Blut-, nicht jedoch gegen die initiale Leberphase wirkt) erhielten. Einen Monat nach Beendigung der Chloroquinprophylaxe waren alle zehn Infizierten geschützt gegen eine erneute Infektion mit demselben Plasmodienstamm. Vier von sechs Probanden, die 28 Monate später erneut infizierten Mücken exponiert wurden, zeigten auch weiterhin eine Immunität gegen eine Infektion (2).

Schon vor einigen Jahren konnte gezeigt werden, dass Mäuse durch Immunisierung gezielt auch gegen einen schweren Krankheitsverlauf der Malaria geschützt werden können, obwohl sie mit einem bei Mäusen häufig letal verlaufendem Plasmodienstamm infiziert worden waren (3). Dieser Impfstoff, der als Antigen den Proteinanker Glykosylphosphatidylinositol (GPI) enthält, befindet sich gerade in präklinischer Entwicklung. Besonders interessant an diesem Ansatz ist, dass beispielsweise Kinder in Endemiegebieten vor schwerer Malaria geschützt würden, während sie sich dennoch infizieren und mit der Zeit eine natürliche Teilimmunität aufbauen könnten.

Frühere Beobachtungen, dass die Applikation bestrahlter Sporozoiten eine Stamm-spezifische Immunität hinterließ (4), sowie die Tatsache, dass in Endemiegebieten lebende Menschen nach wiederholten Plasmodien-Infektionen eine Teilimmunität gegen Malaria entwickeln, lassen hoffen, dass eines Tages ein effektiver und sicherer Impfstoff entwickelt werden kann. Doch ist bislang auch die Dauer der Immunprotektion auf nur wenige Monate bis zu zwei Jahren begrenzt, was bei nachlassender Immunität die Gefahr einer gesteigerten

FAZIT

Erstmals ist die Verfügbarkeit eines Impfstoffes gegen die Malaria in den Tropen absehbar, auch wenn die WHO-Registrierung – selbst bei Ausbleiben von Überraschungen in der klinischen Prüfung – nicht vor 2015 zu erwarten ist. Dieser Impfstoff (RTS,S) wirkt vorwiegend gegen die klinische Manifestation der Malaria, weniger gegen die Infektion an sich. Wann auch in Europa ein Impfstoff für die Reisemedizin zur Verfügung stehen wird, ist aktuell nicht absehbar. Bis auf weiteres wird die Expositions- und Chemoprophylaxe bei Reisenden in Malariaendemiegebiete unverzichtbar bleiben.

Infektionsrate im Sinne eines Rebound-Phänomens beinhaltet. Möglicherweise liegt die Chance in mittlerer Zukunft in der Kombination verschiedener Impfstrategien.

Literatur

1. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS et al.: First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med* 2011; 365: 1863–1875.
2. Roestenberg M, Teirlinck AC, McCall MB et al.: Long-term protection against malaria after experimental sporozoite inoculation: an open-label follow-up study. *Lancet* 2011; 377: 1770–1776.

3. Schofield L, Hewitt MC, Evans K et al.: Synthetic GPI as a candidate anti-toxic vaccine in a model of malaria. *Nature* 2002; 418: 785–789.

4. Hoffman SL, Goh LM, Luke TC et al.: Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002; 185: 1155–1164.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

*Dr. med. Jakob P. Cramer; Hamburg
Prof. Dr. med. Gerd D. Burchard,
Hamburg
cramer@bni-hamburg.de*

„Vergiss Alzheimer!“ – Wirklich?

Die Bundesregierung hat soeben eine millionenschwere Initiative auf den Weg gebracht, um die Arbeit von Menschen, die demente Angehörige betreuen und pflegen, zu unterstützen und damit die Zeit, bis eine Heimeinweisung unumgänglich wird, zu verlängern. Denn über eine Million Menschen sind in Deutschland durch eine Demenz – sie mag nun zum Alzheimer-Typ gehören oder nicht – schwerst behindert. Und alle Anzeichen deuten darauf hin, dass ihre Zahl mit unserer steigenden Lebenserwartung auch zunehmen wird – genauso wie das Risiko einer Krebs- oder Parkinson-Erkrankung.

Nun will die Medizinjournalistin Cornelia Stolze in ihrem kürzlich erschienenen Buch „Vergiss Alzheimer!“ uns die „Wahrheit über eine Krankheit, die keine ist“ näher bringen (1). Das Buch ähnelt in seiner äußeren Aufmachung auffallend dem kontrovers diskutierten provokanten Buch von Sarrazin und ist seitens des Verlages wohl auch als eine Provokation gemeint, die sich als profitträchtig erweisen soll.

Die Autorin stellt die in der Tat erstaunliche Hypothese auf, dass es die Alzheimersche Krankheit gar nicht gibt. Sie beruft sich dabei auf die vielen Widersprüche zwischen den bisherigen Studienergebnissen der internationalen Forschung auf diesem Gebiet. Was so viele Forscher antreibt, nämlich die bisher ungelöste Frage, welches die offenbar komplexen biologischen und psychosozialen Ursachen dieser nach wie vor geheimnisvollen, nicht eindeutig zu definierenden Störung sind, ist für Stolze Anlass zur Vermutung, „Alzheimer“ sei nichts als ein „Schreckgespenst“, ein „Phantom“ oder „Konstrukt“, an dessen Vermarktung aber das Komplott von Ärzteschaft, internationaler Forschung und Pharmaindustrie kräftig Geld verdient. (Mit gleichem Recht könnte dies dann übrigens auch von einer bis heute in ihren Ursachen nicht geklärten Krankheit wie der Schizophrenie behauptet werden.)

Auch wenn man diesem radikalen Bekenntnis nicht unbedingt Glauben schenken will, – angesichts zahlreicher, seriöser entgegengesetzter internatio-

ner Studien und des realen Elends, das insbesondere eine sich früh entwickelnde Alzheimer-Demenz mit sich bringt – so erfahren wir doch aus diesem Buch viel Interessantes über die generelle Art und Weise, wie mit der Angst vor Krankheit ein Geschäft gemacht wird – gerade in einer Gesellschaft, in der unsere persönliche Autonomie und unsere Kontrolle über die Umwelt einen so hohen Stellenwert besitzen. Das Geschäft betrifft insbesondere die Anpreisung von ganz unfertigen Tests zur angeblichen Frühdiagnostik ebenso wie die Vermarktung von Medikamenten, die zwar zur Behandlung der (Alzheimer-) Demenz zugelassen sind, aber doch nur eine bescheidene Wirksamkeit besitzen. Hier hat die Autorin gut und umfangreich recherchiert. Instrukтив ist auch für Laien sowie Angehörige der Gesundheitsberufe die ausführliche Darstellung von Faktoren, die zur Entwicklung eines dementiellen Syndroms beitragen können: verschiedene internistische und psychiatrische Erkrankungen ebenso wie die langfristige Einnahme bestimmter Medikamente oder der langjährige Alkoholmissbrauch (2). Dabei schießt die Autorin in

ihrem kritischen Eifer freilich deutlich übers Ziel hinaus, wenn sie etwa behauptet, Demenz und Depression seien kaum voneinander zu unterscheiden oder ein M. Alzheimer lasse sich nur post mortem diagnostizieren. Die aus dem Englischen übernommene Tabelle der inkriminierten Medikamente ist fehlerhaft und wenig brauchbar. Ein Verweis auf die auch von der AkdÄ empfohlene PRISCUS-Liste wäre hilfreicher. Auch sind die angeführten Belege oft dürftig, wenn z. B. lediglich Zeitungsausschnitte, Interviews oder der SPIEGEL zitiert werden

Die praktisch wichtigste Information dürfte der Leser vom Kapitel „Strategien gegen das Vergessen“ erwarten. Aber gerade hier wird es dann leider sehr allgemein, teilweise trivial (Vereinsamung vermeiden... Hobbies pflegen) und wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit der gut gemeinten Ratschläge zur „Demenz-Prophylaxe“ werden deutlich seltener als in den voranstehenden kritischen Buch-Teilen angeführt.

FAZIT

Sicher hilft es niemandem, „Alzheimer zu vergessen“.

Patienten und Angehörige dürften am meisten profitieren von der detaillierten Beschreibung der Faktoren, wie z. B. Hypothyreose, Exsikkose (!), Hyponatriämie oder anticholinerge Medikamente, die allesamt zu Zuständen der Verwirrtheit und anderen kognitiven Störungen führen können mit dem u. U. fatalen Ergebnis einer dem Patienten lange anhaftenden Diagnose einer Demenz bzw.

einer Alzheimerschen Erkrankung. Als generelle Information zum M. Alzheimer kann das im etwas ermüdend skandalisierenden SPIEGEL-Ton geschriebene Buch sicher nicht dienen, aber es enthält interessante Zusatzinformationen im Kontext anderer, sachlicher gehaltener Ratgeber zur Demenz wie etwa das von unserem a. o. Mitglied der AkdÄ Frau Prof. Dr. med. G. Stoppe verfasste Buch (3).

Literatur

1. Stolze C: Vergiss Alzheimer! Die Wahrheit über eine Krankheit, die keine ist. Köln: Verlag Kiepenheuer & Witsch, 2011.
2. Barnes DE, Yaffe K: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819-828.

3. Stoppe G: Alles über Alzheimer: Antworten auf die wichtigsten Fragen. Freiburg: Kreuz Verlag, 2010.

Interessenkonflikte

Es bestehen keine Interessenkonflikte im Sinne der diesbezüglichen Kriterien der AkdÄ.

Prof. em. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

In eigener Sache

Terminankündigungen

Fortbildungsveranstaltungen 2012/2013 der AkdÄ in Kooperation mit den jeweiligen Ärztekammern und Kassenärztlichen Vereinigungen

Weimar, 29.09.2012, 10.00 Uhr – 13.00 Uhr
Tagungsort: KV-Thüringen

Düsseldorf, 10.10.2012, 15.00 Uhr – 18.00 Uhr
Tagungsort: ÄK-Nordrhein

Hamburg, 21.11.2012, 15.00 Uhr – 18.00 Uhr
Tagungsort: ÄK-Hamburg

Halle, 27.04.2013, 10.00 Uhr – 13.00 Uhr

Themen:

Neue Arzneimittel 2011/2012 – eine kritische Bewertung, Prof. Schwabe, Heidelberg

Neue Antikoagulantien in der Therapie des Vorhofflimmerns, Prof. Pötsch, Bonn

Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Pharmakovigilanz, Dr. Stammschulte, Berlin

Arzneimitteltherapiesicherheit: Eine Herausforderung im Alltag, Dr. Aly, Berlin

Die Teilnahme ist kostenfrei, als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

Auskunft:

Karoline Luzar, AkdÄ, karoline.luzar@akdae.de, 030-4004 56 518