



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: 02 28/22 45 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)

Editorial

Invalide Metaanalysen – ein Albtraum! Seite 122

Therapie aktuell

Sind frei verkäufliche Triptane zur Therapie akuter Migräneattacken gefährlich? Seite 124

Was hilft am besten gegen die akute Manie? Seite 125

Fastenkuren Seite 128

Grippe: Impfstoffeinsparung mit besserer Schutzwirkung Seite 129

Antihypertensiva und Gicht Seite 130

Rivaroxaban bei symptomatischer Lungenembolie Seite 131

Die interstitielle Zystitis – das Syndrom der schmerzhaften Blase Seite 132

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Omega-3-Fettsäuren – eine unendliche Geschichte Seite 134

Neue Arzneimittel

Caprelsa® (Vandetanib) Seite 135

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Wachstumsstörungen durch Methylphenidat? Seite 138

Zitate

Tigecyclin (Tygacil®) weiterhin gut wirksam Seite 140

Neisseria gonorrhoeae – Antibiotikaresistenz in Deutschland Seite 140

Was uns sonst noch auffiel

Eigenwillige Auslegung des Begriffs „Interessenkonflikte“ durch psychiatrische Autoren Seite 141

Resistenz von Enterobakterien gegenüber Carbapenam-Antibiotika – eine globale Krise Seite 141

Zum Nocebo Effekt Seite 142

In eigener Sache

Kongress der Gesellschaft der unabhängigen Arzneimittel-Informationsblätter (ISDB) Seite 143

Erratum Seite 144

Invalide Metaanalysen – ein Albtraum!

1. Prolog

„Die Meta-Analyse hat zum Ziel, den wahren Effekt einer Intervention mit möglichst hoher Genauigkeit zu schätzen“ (1). International wird die Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien meistens mit der höchsten Evidenzklasse Ia hervorgehoben. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Evidenzbasierte Therapieleitlinien, Dritte Auflage, 2009, Deutscher Ärzteverlag) wird sie dagegen zurückhaltender interpretiert: Aussagen (zur Wirksamkeit oder zum Risiko eines Arzneimittels) werden u. a. gestützt durch „valide Metaanalysen“. Die entsprechenden positiven oder negativen Aussagen gelten dann als „gut belegt“ und werden mit zwei Pfeilen (nach oben bzw. nach unten) charakterisiert. In den Nationalen Versorgungs-Leitlinien entspricht das annähernd dem Empfehlungsgrad A (= starke Empfehlung mit der Formulierung „soll“). Wie wichtig das von der AkdÄ eingefügte Adjektiv „valid“ ist, soll nachfolgend an einem Negativbeispiel erläutert werden. Das Schockierende daran ist, dass eine solche Arbeit in einer Zeitschrift erscheint, die internationales Ansehen beansprucht und von genügend kritischen Prüfern (Peer Reviewer) zuvor gelesen sein sollte.

2. Negativbeispiel

Am 17. April 2012 erschien in European Heart J eine Metaanalyse mit der zusammenfassenden Aussage, dass bei Hypertonikern, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, die Mortalität signifikant gesenkt werde (2).

Im Detail: Die Autoren analysierten 20 randomisierte klinische Studien, die zwischen 2001 (RENAAL) und 2010 (NAVIGATOR) publiziert wurden. In dieser Analyse wurde der Einfluss von ACE-Hemmern (z. B. Lisinopril, Perindopril)

oder AT1-Antagonisten (z. B. Candesartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan) im Vergleich zu Placebo oder aktiven Kontrollen (z. B. Amlodipin, Diuretika, Nifedipin, Nitrendipin) auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität untersucht.

Es konnten 158.998 Patienten (ACE-Hemmer oder Sartane: 71.401; Kontrollen: 87.597) erfasst werden. Die Kernaussagen lauten, dass durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die Gesamtmortalität um 5 % und die kardiovaskuläre Mortalität um 7 % gesenkt würden. Die Senkung der Gesamtmortalität (10 %) sei ausschließlich auf die Wirkung der ACE-Hemmer zurückzuführen. Durch AT₁-Antagonisten wird die Mortalität nicht gesenkt. Wenn man sich diese Prozentzahlen genauer ansieht, erkennt man, dass es sich nicht um Ereignisreduktionen handelt, sondern um relative Risikoreduktionen (RRR), die zwar statistisch signifikante Unterschiede signalisieren, aber klinisch meist bedeutungslos sind.

sieren, aber klinisch meist bedeutungslos sind.

3. Kritik

Wenn man sich die Studien im Einzelnen betrachtet, sieht man, dass von den 20 einbezogenen Studien in 17 (!) Studien die Mortalität durch RAAS-Antagonisten nicht beeinflusst wird.

Die geringfügige Senkung der Mortalität wird lediglich in drei Studien (ASCOT-BPLA, ADVANCE und HYVET) beschrieben, die nachfolgend analysiert werden sollen.

3.1. ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET – Glossar

Im Studienglossar werden diese drei relevanten „ACE-Hemmer-Studien“ beschrieben. Bei genauerem Hinsehen erlebt man mehrere Überraschungen.

(1) Weder die Gesamtmortalität noch die

Studienglossar

ASCOT-BPLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (2005)
19.257 Patienten (40–79 Jahre) mit Hypertonie (100 %) und mindestens drei weiteren Risikofaktoren. Randomisation: Amlodipin ± Perindopril versus Atenolol ± Bendroflumethiazid. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Herzinfarkt oder tödliche koronare Herzkrankheit. Dauer: 5,5 Jahre.

ADVANCE

Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (2007)
11.140 Patienten (im Mittel 66 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einem weiteren Risikofaktor; Hypertonie 69 %. Randomisation: Perindopril + Indapamid (BIPRETERAX®, PRETERAX® und Generika) versus Placebo. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, Augenerkrankungen. Dauer: 4,3 Jahre.

HYVET

Hypertension in the Very Elderly Trial (2008)
3.845 Patienten (im Mittel 84 Jahre) mit Hypertonie (90 %) und altersbedingter Komorbidität. Randomisation: Indapamid ± Perindopril versus Placebo. Primärer Endpunkt: Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich). Dauer 1,8 Jahre.

kardiovaskuläre Mortalität sind per se primäre Endpunkte. Die kardiovaskuläre Mortalität ist zwar in den zusammengesetzten Endpunkten von ASCOT-BPLA und ADVANCE subsumiert, die Gesamtmortalität wird primär jedoch nicht erfasst. Die Studien-Dauer von HYVET ist mit knapp zwei Jahren natürlich viel zu kurz gewesen, um überhaupt relevante Aussagen zur Mortalität zu gewinnen. Notabene: Die Autoren der Metaanalyse bewerten Kriterien (Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität), die von den Autoren der Studien so singular gar nicht prädefiniert waren!

(2) Alle drei Studien sind keine „reinen“ ACE-Hemmer-Studien. In ASCOT-BPLA wurde primär der Calciumantagonist Amlodipin eingesetzt. Perindopril wurde bei Bedarf bei ungenügender Blutdrucksenkung als Komedikation hinzugefügt. In ADVANCE wurde a priori Perindopril mit Indapamid, einem Saluretikum (Thiazidanalogen), kombiniert. In HYVET wurde primär Indapamid eingesetzt und nur bei Bedarf noch Perindopril hinzugefügt.

Notabene: Es handelt sich also nicht allgemein um ACE-Hemmer, sondern speziell nur um Perindopril, was außerdem niemals als Monotherapie eingesetzt wurde, sondern entweder in fixer Kombination mit einem Saluretikum oder als Komedikament bei Bedarf, wenn Amlodipin oder Indapamid allein den Blutdruck nicht ausreichend senkten.

3.2. ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET – Ergebnisse

Wenn man aus den Originalarbeiten die Ergebnisse für Gesamtmortalität (all-cause mortality) und kardiovaskuläre Mortalität extrahiert, ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Situation.

In den placebokontrollierten Studien wurde die Mortalität um 1,2 % bzw. 2,2 % gesenkt (absolute Risikoreduktion, ARR), die zugehörigen NNT-Werte betragen 83 bzw. 45. Mit anderen Worten: 82 bzw. 44 Patienten haben keinen diesbezüglichen Nutzen (NTN).

Die Senkung der kardiovaskulären Mortalität ist völlig bedeutungslos: NNT-Werte von 125 bzw. 83!

Die HYVET-Studie referierten wir bereits ausführlich (3). Durch deren vorzeitigen Abbruch könnte der minimale Nutzen noch überschätzt worden sein.

Da in ASCOT-BPLA gegen eine aktive Kontrolle verglichen wurde, ist der Netto-Effekt natürlich noch geringer.

Notabene: Nach dieser Metaanalyse senken ACE-Hemmer weder die kardiovaskuläre noch die Gesamtmortalität.

4. Epilog

Die vorliegende Metaanalyse (2) ist invalid und kann deshalb nicht zeigen, dass

FAZIT

Die Tatsache, dass die AkdÄ valide Metaanalysen fordert, um Chancen und Risiken von Arzneimitteln z. B. für Leitlinien sicher bewerten zu können, kann nur nachdrücklich unterstützt werden. ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten senken bei Hypertonikern weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskuläre Mortalität (4). Wie das Beispiel zeigt, führen invalide Metaanalysen („lumping together“) in die Irre!

ACE-Hemmer bei Hypertonikern die Mortalität senken. Ob die positive Interpretation der schlechten Ergebnisse auch der Tatsache geschuldet sein könnte, dass mindestens zwei der Autoren von Servier, dem Vertreiber von Perindopril (Coversum®), Forschungsgelder, Honorare usw. erhielten?

Literatur

1. Koschack J: Weder heiliger Gral noch Teufelswerk: eine methodenkritische Bewertung der Meta-Analyse. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2465–2468.
2. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angio-

Tabelle 1: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität in ASCOT-BPLA, ADVANCE und HYVET

Studie	Kontrolle	„Verum“ %	ARR n	NNT n	NTN
ASCOT-BPLA	Atenolol ± Bendroflumethiazid	Amlodipin ± Perindopril			
Mortalität, total	8,5 %	7,6 %	0,9	111	110
Mortalität, kardiovaskulär	3,5 %	2,7 %	0,8	125	124
ADVANCE	Placebo	Perindopril + Indapamid			
Mortalität, total	8,5 %	7,3 %	1,2	83	82
Mortalität, kardiovaskulär	4,6 %	3,8 %	0,8	125	124
HYVET	Placebo	Indapamid ± Perindopril			
Mortalität, total	12,3 %	10,1 %	2,2	45	44
Mortalität, kardiovaskulär	6,3 %	5,1 %	1,2	83	82

ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat NTN: number treated needlessly

tensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; Epub ahead of print.

3. Meyer FP: Welchen Nutzen haben hochbetagte Patienten (> 80 Jahre) von einer antihypertensiven Therapie

zu erwarten? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 7–9.

4. Port S, Demer L, Jennrich R et al.: Systolic blood pressure and mortality. Lancet 2000; 355: 175–180.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben

U_F_Meyer@gmx.de

Therapie aktuell

Sind frei verkäufliche Triptane zur Therapie akuter Migräneattacken gefährlich?

Die Triptane waren ein therapeutischer Durchbruch bei der Behandlung akuter Migräneattacken. Triptane sind Serotonin-5-HT- 1_B - und - 1_D -Rezeptoragonisten. Über den Serotonin- 1_D -Rezeptor wird eine Vasokonstriktion von Blutgefäßen im Bereich der Dura vermittelt. Die 5-HT- 1_B -Rezeptoren hemmen die Transmission von Schmerzsignalen aus der Dura und dem Versorgungsgebiet des N. trigeminus zum Nucleus caudalis des N. trigeminus und über den Thalamus zum Cortex (1). In Deutschland wurden zwei Triptane nämlich Naratriptan (Formigran®) und Almotriptan (Dolotriptan®) aus der Verschreibungspflicht entlassen und sind OTC erhältlich. Ein Antrag auf Freigabe von Sumatriptan innerhalb der EU wurde vor kurzem von der Europäischen Zulassungsbehörde abgelehnt. Im Folgenden sollen nun die Argumente, die für und gegen eine Freigabe von Triptanen aus der Verschreibungspflicht sprechen, aufgeführt werden.

Wirksamkeit

Triptane sind gut wirksame Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacken. In direkten Vergleichsstudien waren sie Analgetika wie z. B. Acetylsalicylsäure und Ibuprofen nicht überlegen, wirkten allerdings bei Patienten, die nicht auf Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika ansprachen. Triptane wiesen in Studien eine signifikant bessere Wirksamkeit als Mutterkornalkaloide auf (2–5).

Sicherheit der Triptane

Die 20-jährige Erfahrung seit der Zulassung der Triptane zeigt, dass diese sehr sicher sind (6). Mit Hilfe einer großen Datenbank in den USA wurden die klinischen Daten von 130.411 Migränepatienten analysiert, die ihre Migräneattacken mit Triptanen behandelt hatten. Diese wurden mit 130.411 gematchten Kontrollen verglichen (7). Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Triptanen und dem Auftreten von transienten ischämischen Attacken, Schlaganfällen, Myokardinfarkten oder instabiler Angina pectoris. In der Frühphase nach der Zulassung von Sumatriptan gab es mehrere Berichte über Schlaganfälle (8, 9), Myokardinfarkte (10–12) und Todesfälle nach der subkutanen Gabe von Sumatriptan. In der Folgezeit stellte sich dann heraus, dass bei den meisten dieser behandelten Patienten klare Kontraindikationen für die Gabe eines Triptans wie beispielsweise eine koronare Herzerkrankung oder ein Schlaganfall bestanden. Das Risiko schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist bei den oralen Applikationsformen der Triptane deutlich geringer als bei der subkutanen Gabe von Sumatriptan.

Die überzeugendsten Daten zur Sicherheit von Sumatriptan stammen von Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz, die ihre Attacken mit der Injektion von 6 mg Sumatriptan behandeln. Eine Reihe dieser Patienten benutzt Su-

matriptan seit mehr als 10 Jahren zwischen ein- und fünfmal täglich, ohne dass schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet wurden. Dies unterscheidet die Triptane ganz wesentlich von den Mutterkornalkaloiden, bei denen es beim regelmäßigen Gebrauch zu einem schweren Ergotismus kommen kann (13, 14).

Eine weitere Sorge war die theoretische Überlegung, dass es zu einer Interaktion zwischen Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern kommen könnte, die dann zum sog. Serotonin-Syndrom führt (15, 16). Beobachtungen aus Verschreibungsregistern in den Vereinigten Staaten zeigen, dass bei Patienten, die gleichzeitig Rezepte über Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Triptane erhielten, kein erhöhtes Auftreten von Serotonin-Syndromen zu beobachten war (17).

Erfahrung nach der Freigabe von Naratriptan

Die Erfahrung aus Deutschland zeigt, dass fast ausschließlich Patienten frei verkäufliche Triptane in der Apotheke erwarben, die bereits Erfahrung mit verschreibungspflichtigen Triptanen hatten. Der häufigste Grund, den Patienten angaben, frei verkäufliche Triptane zu erwerben, war, dass sie die Wartezeit beim Arzt, um ein Rezept zu erhalten, vermeiden wollten.

Sicherheitsinformationen nach der Freigabe von Naratriptan und Almotriptan in Deutschland

In Deutschland wurden seit 2006 über 9 Mio. Tabletten Naratriptan verkauft. In dieser Zeit wurden nur vereinzelte und meist leichte unerwünschte Arzneimittelereignisse berichtet. Im indirekten Vergleich treten sicherlich schwerwiegende gastrointestinale Blutungsereignisse unter Akuttherapie mit Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antirheumatika häufiger auf verglichen mit vaskulären Ereignissen unter der Behandlung mit Triptanen.

Mögliche Fehldiagnosen und Kontraindikationen

Im Switch-Prozess (d. h. beim Übergang einiger Triptane von einem verschreibungspflichtigen in einen rezeptfreien Status) gab es ernsthafte Bedenken, dass Patienten, die nicht unter einer Migräne leiden, Kopfschmerzen mit Triptanen behandeln könnten. Diese Angst ist unberechtigt, da Triptane nur bei der Migräne (und beim Cluster-Kopfschmerz) wirken, aber nicht beim Spannungskopfschmerz. Daher ist die Gefahr, dass Patienten mit Spannungskopfschmerzen Triptane einnehmen, nicht gegeben. Zudem wurden Apotheker und Apotheken-Personal in Deutschland gezielt geschult, Patienten, die frei verkäufliche

Triptane erwerben wollen, nach vaskulären Erkrankungen und Kontraindikationen zu befragen.

Gefahr des Übergebrauchs

Ein schwerwiegendes, allerdings seltenes Problem ist die zu häufige Einnahme von Triptanen und der dadurch ausgelöste medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerz (18). Aus diesem Grund wurde in Deutschland frei verkäufliches Naratriptan und Almotriptan nur in Packungsgrößen mit je 2 Tabletten eingeführt. Auch der relativ hohe Preis der freiverkäuflichen Triptane (ca. 5 – 10 Euro pro Packung) hat sicherlich dazu beigetragen, einem Übergebrauch vorzubeugen. Seit dem Switch im Jahr 2006 wurden daher nur ganz wenige Fälle der missbräuchlichen Einnahme von frei verkäuflichen Triptanen berichtet.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann unter Hans.Diener@uk-essen.de angefordert werden.

Interessenkonflikte

HC Diener war als Gutachter im Switch Verfahren von Naratriptan und Almotriptan beim BfArM tätig. Er hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an Klinischen Studien, Teilnah-

FAZIT

Triptane sind wirksame und sichere Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacken. Die Erfahrungen nach der Freigabe von Naratriptan und Almotriptan in Deutschland sind sehr positiv, und es gibt bisher keine Hinweise auf schwerwiegende vaskuläre unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Medikamentenübergebrauch.

me an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CoLucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, Mennerini, Minster, MSD, Neuroscore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, SanofiAventis, St. Jude Medical und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer.

D. Holle hat finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von Grünenthal erhalten.

*Prof. Dr. med. HC Diener, Essen,
Dr. med. D. Holle, Essen
Hans.Diener@uk-essen.de*

Was hilft am besten gegen die akute Manie?

Die akute Manie, die häufig im Rahmen einer bipolaren Erkrankung auftritt (ICD-10: F 31.1), aber auch z. B. als eine Form der Wochenbettspsychose (F 30.8) beobachtet werden kann, ist für Angehörige und die Umwelt meist ein recht spektakuläres Ereignis. Sie stellt einen besonderen Erregungszustand dar, in welchem der Kranke über eine kaum steuerbare Energie und Dynamik verfügt und nur ein minimales Schlafbedürfnis zeigt. Er wird durch seine Logorrhoe und Gedankenflucht, aber auch seinen Bewegungsdrang für die Umwelt

unverständlich und schwer erträglich. Die Stimmungslage ist meist deutlich gehoben (euphorisch), kann aber auch dysphorisch-gereizt sein, was dann zu Konflikten mit der Umwelt, gegebenenfalls auch mit der Polizei führt. Das Denken ist beschleunigt, die Denkinhalte können, müssen aber nicht wahnhaft verändert sein (Größenwahn etc.). Dieser Zustand klingt im allgemeinen in einigen Wochen oder Monaten spontan ab oder schlägt in eine akute Depression um, bedarf aber meist dennoch einer stationären Behandlung, denn der Kranke

ist durchaus gefährdet durch z. B. sinnlose enorme Geldausgaben, sexuelle Untriebigkeit und sein sozial völlig unangepasstes Verhalten, z. B. auch beim Autofahren. Die praktische Durchführung einer Pharmakotherapie kann sich freilich schwierig gestalten, da typischerweise dem Kranken eine Krankheitseinsicht fehlt, sodass gegebenenfalls Zwangsmaßnahmen, d. h. eine temporäre Unterbringung nicht zu umgehen sind. Letztere wiederum erweist sich oft als nicht möglich, da der zuständige Richter im Gegensatz etwa zu einer De-

pression mit Suizidalität die Unterbringungs- und Behandlungsbedürftigkeit nicht sieht, sondern vielmehr meint, dem Patienten seine „Selbstverwirklichung“ zugestehen zu müssen. Manische Patienten können für kurze Zeit auch durchaus fast normal erscheinen. Dass die frustrierten und höchst genervten Angehörigen für diese juristische Sicht oft wenig Verständnis haben, verwundert nicht.

Im Allgemeinen zeigt das Auftreten einer ersten „endogenen“, d. h. nicht durch z. B. Schwangerschaft oder Medikamente ausgelöst, manischen Phase das Vorliegen einer typischen manisch-depressiven, also bipolaren Erkrankung an. Der rezidivierende Verlauf ist sehr wahrscheinlich. Generell ist das Lebenszeitrisiko eines Suizids bei solchen Patienten sehr hoch. Etwa jeder sechste Patient mit dieser Erkrankung stirbt unbehandelt am Suizid (1).

Welche Medikamente kommen nun für eine Behandlung in Frage? Welche Vor- und Nachteile haben sie?

Früher war die Medikamentenwahl einfach: Es wurden als klassische „Stimmungsstabilisierer“ mit guter Wirksamkeit gegen die akute Manie Lithiumsalze¹ verordnet. War eine schnellere Wirksamkeit erforderlich, wurde Haloperidol genommen, bei freilich auch stärkerer Beeinträchtigung des Patienten durch vor allem motorische UAW. Die Wirksamkeit von Lithium, das nach wie vor als der Goldstandard unter den antimanischen Medikamenten gilt, ist gut belegt (2). Seine Wirkung setzt aber langsamer ein als die der Antipsychotika/Neuroleptika, weshalb auf letztere bei stark erregten Patienten und insbesondere im Hinblick auf den Entlassungsdruck im modernen Krankenhaus nicht verzichtet werden kann. Der Vorteil von Lithiumsalzen (im Allgemeinen wird Lithiumcarbonat eingesetzt) liegt darin, dass sie eine eindeutige Indikation auch für die Langzeitprophylaxe besitzen und für diese Indikation ein besonders günstiges Nutzen-Risiko-Kosten-Profil zeigen (3). Als direkte Alternative zu Lithium kann auch als Stimmungsstabilisierer Valpro-

at eingesetzt werden (freilich nicht bei Patientinnen im gebärfähigen Alter), dessen akut antimanische Wirksamkeit gut belegt ist, während seine langzeitprophylaktische Wirksamkeit seit dem Bekanntwerden der lange erwarteten Ergebnisse der BALANCE-Studie (4) bezweifelt werden muss. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat daraufhin die früher – ohne das Vorliegen beweiskräftiger Wirksamkeitsbelege! – existierende prophylaktische Indikation inzwischen wieder zurückgenommen.

Neben Stimmungsstabilisierern, d. h. Lithium und Antikonvulsiva, werden heutzutage zunehmend sogenannte atypische Neuroleptika oder Antipsychotika der zweiten Generation eingesetzt und sind auch für diese Indikation zugelassen. Aus diesem großen Arsenal verfügbarer Substanzen muss also eine rationale, begründete Auswahl getroffen werden. Hilfestellung können dabei zwei aktuelle Publikationen geben:

1) Die neue deutschsprachige S-3-Leitlinie „Bipolare Störungen“ (3) mit kritischen und begründeten Empfehlungen für die Wahl des einen oder anderen Wirkstoffs;

2) eine metaanalytische Aufarbeitung (5) von 68 qualifizierten kontrollierten Studien aus den Jahren 1980-2010 zur relativen Wirksamkeit folgender potentiell antimanischer Substanzen: Aripiprazol, Asenapin, Carbamazepin, Gabapentin, Haloperidol, Lamotrigin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Topiramamat und Ziprasidon. (Zur Wirkungscharakteristik der meisten der genannten Substanzen vgl. Kapitel 11 und 16 in „Arzneiverordnungen“. (6))

Der besondere Informationswert dieser Publikation aus der sehr kompetenten britischen Arbeitsgruppe von Cipriani et.al. (5) liegt darin, dass sie Aussagen darüber enthält, welche Substanz jeweils besser als eine andere ist, wesentlich basierend auf dem Rückgang der manischen Symptome über drei Wochen, und welche Substanzen empfohlen werden. Beide Publikationen legen großen Wert auf die detaillierte Auflistung evtl. bestehender Interessenkonflikte. In der S-3-

Leitlinie wird dies auch minutiös für jede besprochene Studie gelistet.

Nachfolgend seien die wesentlichen Ergebnisse für die in praxi wichtigsten Wirkstoffe referiert, wobei bei den Bewertungen im Allgemeinen von einer Behandlungsdauer von 3 Wochen ausgegangen wird. Vorausgeschickt sei, dass die S-3-Leitlinie überraschenderweise für keine Substanz eine uneingeschränkte Empfehlung, sondern jeweils nur B-Empfehlungen ausspricht. Dies gilt auch für Haloperidol (wegen der motorischen UAW) und für Lithium (wegen der, wie es heißt, komplizierten Handhabung bei manischen Patienten). Im Falle von Carbamazepin wird darauf hingewiesen, dass es in Deutschland für diese Indikation gar nicht zugelassen ist. Außerdem bereiten natürlich die zahlreichen pharmakokinetischen Interaktionen von Carbamazepin bei einer kombinierten Behandlung spezielle Probleme. Bezüglich Valproat gibt die Inkonsistenz der Studienergebnisse den Ausschlag für die auch hier zurückhaltend kritische Bewertung durch die Leitlinienkommission. Bei Aripiprazol werden das vermehrte Auftreten von exzitatorischen Symptomen bis hin zur Akathisie, bei Olanzapin die besonders ausgeprägte Gewichtszunahme, bei Quetiapin die metabolischen Veränderungen als die Anwendung limitierende Faktoren genannt.

Für das 2010 von der EMA nur zur Behandlung der Manie zugelassene „Antipsychotikum“ Asenapin wird aufgrund der sehr beschränkten Studienzahl und der Unklarheiten bezüglich des Nutzen und Risikos einer Langzeitbehandlung nur eine sehr zurückhaltende Empfehlung ausgesprochen, was sich mit der kritischen Bewertung durch die AkdÄ deckt:

„In der zugelassenen Indikation zeigte Asenapin eine geringere Wirksamkeit als Olanzapin, bei nicht verbessertem Sicherheitsprofil. Damit ist kein therapeutischer Vorteil gegeben. Aufgrund unzureichender Wirksamkeit wurde es in der ebenfalls beantragten Indikation Schizophrenie nicht zugelassen.“(7).

¹ Eine zusammenfassende Darstellung der Lithiumtherapie wird in Kürze in AVP erscheinen.

Die NNTs bezogen auf eine Remission oder Ansprechen nach 3 Wochen liegen für die meisten Substanzen je nach Studie zwischen ca. 4 und 9, für Asenapin bei 6 bis 12. Wegen der Gefahr einer QTc-Zeit-Verlängerung und dem Auftreten von Torsade de Pointes soll Haloperidol in höheren Dosen auch nicht mehr intravenös appliziert werden (8).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse von Cipriani et al. (5) decken sich in vielen, aber nicht in allen Punkten mit den Schlussfolgerungen der S-3-Leitlinie. Die Autoren fanden für die Antikonvulsiva Topiramid und Lamotrigin sowie für Gabapentin keine von Placebo unterschiedliche antimanische Wirksamkeit. Den größten Effekt hatte Haloperidol, das auch signifikant stärker wirksam war als z. B. Lithium, Carbamazepin, Valproat, Aripiprazol und Quetiapin. Wirksamer als Valproat waren auch Olanzapin und Risperidon, die zusammen mit Quetiapin die beste Verträglichkeit, bewertet anhand der Abbruchraten wegen UAW, aufwiesen. Insgesamt ergab sich meta-analytisch eine größere Wirksamkeit für Antipsychotika als für Stimmungsstabilisierer. Dies stimmt überein mit dem Ergebnis einer ebenfalls 2011 publizierten Metaanalyse von Yildiz et al. aus der Bostoner Arbeitsgruppe (9) und dürfte wohl auch allgemeiner klinischer Erfahrung

FAZIT

Wegen ihrer mangelnden Krankheitseinsicht stellt die Therapie akut-manischer Patienten oft ein organisatorisches und rechtliches Problem dar. Zur Behandlung eignen sich Stimmungsstabilisierer wie Lithium und Valproat oder Antipsychotika, insbesondere solche der zweiten Generation. Keiner der zur Verfügung stehenden und zugelassenen

Wirkstoffe incl. des ganz neuen Asenapins erhält in der neuen S-3-Leitlinie der Fachgesellschaft eine uneingeschränkte Empfehlung. Antipsychotika sind zwar im Vergleich zu Stimmungsstabilisierern wirksamer, eignen sich aber nicht in gleicher Weise für die oft notwendige, langfristige phasenprophylaktische Anschlussbehandlung.

entsprechen. In einem begleitenden Editorial (10) wird freilich auch betont, dass für die individuelle Therapieentscheidung die Wirksamkeit mit den Risiken der einzelnen Wirkstoffe und vor allem auch mit ihrer phasenprophylaktischen Wirksamkeit abgeglichen werden müsse. Unter diesem Gesichtspunkt sollte die Favorisierung von Olanzapin, Risperidon und Haloperidol als Primärtherapie, wie sie Cipriani et al. zum Ausdruck bringen, wieder auf den Boden ärztlicher Vernunft zurückgeführt werden. Lithium punktet dann bei solch integrativer Betrachtung wieder deutlich stärker.

In praxi bedingt der Umstand, dass im Grunde keine Substanz die ideale Option für diese Indikation ist, häufig und zunehmend eine Kombinationstherapie (11), z. B. Lithium als Basismedikation

mit temporärer Zugabe eines Antipsychotikums wie Haloperidol oder Risperidon und evtl. noch eines Benzodiazepins. Die Evidenz für die relative Wirksamkeit der Kombinationen ist insgesamt deutlich schlechter als für die Monotherapien und kann in der S-3-Leitlinie nachgelesen werden.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Tabelle 1: Ausgewählte Optionen für eine Primärtherapie bei akuter Manie.

(Benötigte Dosierungen variieren inter- und intraindividuell. Zu den angegebenen therapeutischen Blutspiegelbereichen vgl. (12)).

Lithiumsalze:	12–18 mmol/Tag (bei normaler Nierenfunktion); danach Dosis entsprechend standardisiertem 12 Std.-Blutspiegel eintitrieren. Zielwert : 0,8–1,0 (nur kurzzeitig bis 1,2) mmol/l. Initial engmaschige Blutbildkontrollen.
Valproinsäure:	500–1500 mg/Tag. Angestrebter Blutspiegel: 50–100 ng/ml; in der akuten Manie gelegentlich bis 120 ng/ml möglich. Nicht bei Patientinnen, bei denen Schwangerschaft nicht sicher auszuschließen ist. Kontrolle der Leberfunktionswerte!
Haloperidol:	6–15 mg/Tag in 3 Einzeldosen p.o. Möglichst nicht i.v. (Cave QTc-Zeit-Verlängerung) Blutspiegel 1–10 ng/ml.
Risperidon:	4–10 mg/Tag in 2 Einzeldosen. Blutspiegel incl. Metabolit 20–60 ng/ml. Cave kardiale UAW.
Olanzapin:	5–20 mg/Tag. Blutspiegel 20–80 ng/ml. (Ist auch zur Phasenprophylaxe zugelassen, aber nur im Falle eines Ansprechens der akut-manischen Phase. Cave Gewichtszunahme, Diabetes!)
Quetiapin:	400–800 mg/Tag. Blutspiegel 100–500 ng/ml. Bei Einnahme von Retard-Präparat am Abend muss bei Blutabnahme am Morgen mit ca. doppelt so hohen Blutspiegeln gerechnet werden. (Ist auch zur Phasenprophylaxe zugelassen, wenn zuvor eine Besserung der akut-manischen Phase erfolgte.) Cave Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom.
In der Praxis wird oft für begrenzte Zeit zusätzlich Lorazepam. 3–6 mg/Tag eingesetzt, obwohl hierfür keine Zulassung besteht. Cave Interaktion mit Valproat (Lorazepam-Dosis halbieren)!	

Fastenkuren¹

Nach Weihnachten oder dem Karneval und vor Ostern kommen viele Menschen, auch solche, die nicht religiös sind, auf die Idee, dass Fasten eine gute Sache sein könnte. Beim Fasten steht der Gedanke der „körperlichen Reinigung“ und „Umstimmung“ im Raum (1). Beim „Heilfasten“ soll diese Umstimmung bestehende Krankheiten zumindest günstig beeinflussen, wenn nicht gar heilen. In Deutschland war es vor allem der Arzt Otto Buchinger (1882–1970), der das Fasten propagierte. Beim Fasten soll eine „biologische Entgiftung“ erfolgen, die „Schlacken“ sollen entfernt werden. Was das für „Schlacken“ sind und wo sie sitzen, ist der wissenschaftlichen Medizin nicht bekannt. Bezüglich der irrigen Vorstellung, dass wir uns fortlaufend giftige Stoffe durch unser Essen zuführen, sei auf einen vorangegangenen Artikel (2) verwiesen.

Entschließt man sich bei Übergewicht zu einer Fastenkur, so kann es sehr nützlich sein, aus dem Alltag herauszukommen, keine Arbeit, keine Familie um sich herum und stattdessen viel Beschäftigung mit sich selbst zu haben.

Oft wird die Fastenkur so durchgeführt: Nach drei Übergangstagen mit kalorienreduzierter Kost folgt dann das eigentliche Fasten. Am ersten Fastentag wird eine „Darmreinigung“, entweder mit Glaubersalz oder Einläufen durchgeführt. Es werden dann 2–3 mal am Tag kalorienfreie oder sehr kalorienarme elektrolythaltige Flüssigkeiten – Gemüsebrühe, Fruchtsäfte – angeboten. Schließlich wird der Tagesablauf durch Gymnastik, Wandern, Schwimmen und physikalische Anwendungen wie Massage aufgelockert. Therapeutisches Fasten soll etwa drei Wochen dauern. Stark Übergewichtige können es länger aushalten. Ein normalgewichtiger Mensch überlebt ohne Nahrung etwa 60 Tage (ohne Flüssigkeiten allerdings nur etwa 3–4 Tage).

Mit dem Stoffwechsel funktioniert die Sache etwa so: nachdem die Kohlenhydratereserven innerhalb von Stunden

aufgebraucht sind, greift der Körper auf sein Fett zurück. Weil sich aber dies nur langsam mobilisieren lässt, müssen auch die Eiweißreserven den Energiebedarf mit decken. Dies bedeutet, dass es zum Verlust an Muskulatur kommt. Die Gewichtsabnahme beträgt täglich etwa 150–450 g. Anfangs ist der erreichte Gewichtsverlust stärker, da es dabei zu einer Flüssigkeitsausscheidung kommt.

Zusammenstellung von Begriffen, die einem wissenschaftlich denkenden Arzt Verständigungsschwierigkeiten bereiten:

- Aufbaunahrung
- Biologische Entgiftung
- Darmgifte
- Darmreinigung
- Frühjahrsmüdigkeit
- Immunstärkung
- Schlacken
- Stärkung der Abwehrkräfte
- Umstimmung
- Wellness

Wie eindrucksvoll solche Kuren wirken können, sei an einem Beispiel aus der Praxis erläutert:

Ein 48 Jahre alter, 178 cm großer, 122 kg schwerer Lehrer kommt in eine Kuranstalt, und wird, wie oben dargestellt behandelt und mit einem Gewicht von 110 kg nach ca. 4 Wochen entlassen. Sein Blutdruck betrug vor der Behandlung unter der Gabe von Antihypertensiva 185/140 mm Hg, nach Behandlung ohne Medikamente 140/80. Das Gesamt-Cholesterin fiel von 380 mg/dl auf 148 mg/dl, die Gesamtlipide von 655 mg/l auf 97 mg/l, die Harnsäure von 9,02 mg/dl (unter 300 mg Allopurinol) auf 4,8 mg/dl (ohne Allopurinol), der Blutzucker nüchtern (unter oraler Therapie) von 349 mg/dl auf 105 mg/dl (ohne Therapie) und das HB A_{1c} von 14,6 auf 9,5. Dieser Erfolg ist spektakulär aber nicht singulär.

Das Traurige an der Sache ist aber der

„Jojo-Effekt“, über den bereits Wilhelm Busch in seiner Knopp-Trilogie berichtet: Tobias Knopp, seinem übergewichtigen Protagonisten, gelingt es in 14 Tagen durch Glaubersalz und viel Bewegung gut abzunehmen, aber nach 14 Tagen hat er sein altes Gewicht wieder. Mit anderen Worten: man kann einer solchen Fastenkur nur dann zustimmen, wenn zumindest die bescheidene Hoffnung besteht, dass danach durch eine Umstellung auf eine vernünftige Ernährung der Erfolg des Fastens stabilisiert wird. Ansonsten ist das im Falle eines Sanatoriums-Aufenthaltes angewandte Geld zum Fenster hinausgeworfen. Das „Danach“ muss also sorgfältigst geplant werden – mit Einbeziehung der Angehörigen.

Übrigens: Der oben genannte Lehrer hatte seine alten Werte innerhalb von 8 Wochen „müheles“ wieder erreicht.

Dieses „Heilfasten“ ist in vieler Hinsicht modifiziert worden. Da gibt es einmal die Methode nach Buchinger, dann die Methode Mayr, die Schrothkur und viele andere Varianten. Sehr sinnvoll ist es beim Null-Kalorien-Fasten, dafür zu sorgen, dass das körpereigene Eiweiß (also vor allem die Muskulatur) nicht angegriffen wird. Dies kann in gewissem Umfang vermieden werden durch täglich etwa 500 ml Buttermilch oder ein Ei. Der Gewichtsverlust wird durch diese Gabe von wenigen Kalorien kaum vermindert.

Entscheidend ist nach Erkenntnissen des Hirnforschers, Internisten und Diabetologen A. Peters (3) nicht die besondere Art der Reduktionsdiät, von denen es hunderte verschiedene gibt, sondern die erforderliche und dauerhafte Umprogrammierung des Gehirns bezüglich der Wirkungen der diversen, Glukose-Hunger auslösenden Stressoren und der entsprechenden Botenstoffe. Die dazu notwendige Balance von „normalem“ Hunger bzw. „normalem“ Sättigungsgefühl

¹ Wir bitten unsere Leser, diesen Artikel mehr als Essay denn als wissenschaftliche Abhandlung aufzufassen.

und mit dem vom Gehirn angestrebten Wohlgefühl muss neu erworben, „vom Gehirn erlernt“ werden. Die hierfür in mindestens 2 Millionen Jahren beim Menschen (aber auch bei Tieren) in der Evolution entstandenen detaillierten Mechanismen der hirnwirksamen Botenstoffe in Verbindung mit Kortisol und Katecholaminen (stressteuernd), Orexin aus dem lateralen Hypothalamus (Glukose primär für das Gehirn einfordernd), Leptin aus den Fettzellen (bei Adipositas „Sattsein“ meldend, wird durch Orexin bei Glukosemangel vom Hirn überspielt) und schließlich auch Dopamin (als „Glückshormon“ bei der angestrebten Befriedigung wirksam) und weitere Botenstoffe mit ihren Rezeptoren steuern das hoch differenzierte System der Ausbalancierung von hirnenergetischer und emotionaler Homöostase.

Hierbei können auch immer wieder Falschsignale die Balance stören. In der westlichen Zivilisationsnahrung wird unser Geschmacksempfindens durch hinzugefügte Farben, Düfte, Geschmäcker, Süßungsmittel, Salze, Phosphate, Röstaromen, Fremdaromen usw. manipuliert, was zu einer dauerhaften Umprogrammierung unserer eigentlichen Bedürfnisse führt. Auch Medikamente (Kortison, Sulfonylharnstoffe, Antidepressiva, Opioide, Amphetamine)

FAZIT

Fastenkuren, am besten in einem Sanatorium, also in einer veränderten Umgebung, unter einem sanften Druck und ärztlicher Aufsicht durchgeführt, können zu spektakulären Besserungen des metabolischen Syndroms führen, wofür ein Beispiel gebracht wird. Sinnvoll sind solche Fastenkuren jedoch nur, wenn für eine vernünftige Ernährung nach der Kur gesorgt wird und zusätzlich eine befriedigende Balance der emotionalen und hirnenergetischen Homöostase mit Stabilisierung des Körpergewichts dauerhaft erreicht werden kann. Das bedeutet in erster Linie, dass der Betroffene lernen muss, die Stresssituationen in seinem Alltag zu bewältigen, ohne ständig auf die Ersatzbefriedigung „Essen“ zu verfallen. Ansonsten ist die Kur wegen des „Jojo-Effektes“ vergebens.

sowie Drogen (Alkohol, Koffein, Cannabis) können die endogene Balance von hirnenergetischer und emotionaler Homöostase durcheinander bringen.

Als die eigentliche und tiefergehende Störung dieser Balance wurde in der „Selfish-Brain-Theorie“ (selfish = egoistisch) (3) erkannt, dass ihr eine allgemeine Stresskrankheit mit erhöhtem

endogenen Kortisol zugrunde liegt, wodurch das Hirn, das stets eine vordringliche Glukose-Selbstversorgung im Körper durchsetzt, die entsprechenden Bedürfnisse falsch programmiert.

Literatur

1. Federspiel K, Herbst V: Die Andere Medizin: „Alternative“ Heilmethoden für Sie bewertet. Berlin: Stiftung Waren-test, 2005.
2. Banasiak U, Gundert-Remy U: Wie bedeutsam sind Nachweise von Pflanzenschutzmittelrückständen in Gemüse und Obst? Gibt es eine gesundheitliche Gefährdung? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2011; 38: 4–5.
3. Peters A: Das egoistische Gehirn: Warum unser Kopf Diäten sabotiert und gegen den eigenen Körper kämpft. Berlin: Ullstein Buchverlage GmbH, 2011.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von Autor und Koautor verneint.

*Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt,
Dr. med. Klaus Ehrental, Hanau
dhoeffler@t-online.de
Dr.KlausEhrental@gmx.de*

Grippe: Impfstoffeinsparung mit besserer Schutzwirkung

Die gute immunogene Wirkung intradermaler Impfungen beruht auf der Immunpotenz der Dermis. Bereits geringe Impfdosen induzieren eine ausgeprägte Immunantwort. Dendritische Zellen in der Haut nehmen offenbar eine Schlüsselfunktion bei der Auslösung einer boosterfähigen T-Zellimmunität ein, die als Grundlage eines nachhaltigen Impfschutzes betrachtet werden kann (1).

Seit einiger Zeit erfreut sich die intradermale Applikation von Influenza-Spaltimpfstoffen zunehmender Beliebtheit.

Im Februar 2009 erteilte die Europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicine Agency) die Marktzulassung für die intradermal applizierbaren trivalenten Influenza-Spaltimpfstoffe Intanza®/IDflu®. Grundlage für die Zulassung war eine klinische Studie an etwa 7.000 Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 59 bzw. von > 60 Jahren (2;3).

Beide Impfstoffe sind hinsichtlich Zusammensetzung, Effektivität und Sicherheit gleich. Intanza®/IDflu® ist mit 9 µg Antigengehalt (Hämagglutinin) für

Erwachsene zwischen 18 und 59 Jahren und Intanza®/IDflu® mit 15 µg für Personen ab 60 Jahren zugelassen.

Jährliche Influenza-Epidemien führen zu 3–5 Millionen schweren Erkrankungen und bis zu 500.000 Todesfällen weltweit (WHO, (3)). Ältere Menschen haben erfahrungsgemäß ein überdurchschnittliches Risiko influenzabedingter Komplikationen. Darüber hinaus altert auch das Immunsystem – Immunseneszenz – und bedarf bei Impfungen einer stärkeren Immunstimulation.

Studien an Kindern und Jugendlichen sind bislang nicht durchgeführt worden. Deshalb ist der Impfstoff für diese Altersgruppe nicht zugelassen.

Mit einem geeichten Mikroinjektionssystem – Intanza® ist als Fertigspritze mit einer 1,5 mm langen und dünnen Mikronadel auf dem Markt – werden 0,1 ml streng intradermal injiziert.

Literatur

1. Leroux-Roels I, Vets E, Freese R et al.: Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008; 26: 6614–6619.

2. Holland D, Booy R, De LF et al.: Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008; 198: 650–658.

3. WHO: Acute Respiratory Infections (Update September 2009): http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html. Zuletzt geprüft: 1. August 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

FAZIT

Studien haben gezeigt, dass mit intradermal applizierten Dosen von Intanza®/IDflu®, einem Influenza-Spaltimpfstoff bei Erwachsenen (18 bis 59 Jahre) und bei älteren Menschen (> 60 Jahre) eine hinreichend hohe Immunantwort zu erreichen ist. Der intradermale Influenzaimpfstoff erscheint für ältere Personen vorrangig geeignet.

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

Antihypertensiva und Gicht

In den USA haben 74 % aller Patienten mit Gicht eine Hypertonie (1). Dies legt die Vermutung nahe, dass eine gemeinsame Pathogenese und/oder eine verminderte Harnsäureausscheidung bedingt durch hypertensive Nierenveränderungen für das gemeinsame häufige Auftreten eine Rolle spielen könnte.

Das Risiko für die Entstehung einer Gicht kann bekanntlich durch Diuretika verstärkt werden, aber auch Betablocker können die Harnsäurespiegel erhöhen. Calciumantagonisten und Losartan senken die Harnsäurespiegel.

In einer Datenbank von Allgemeinärzten in England in den Jahren 2000–2007 wurden 24.768 Patienten im Alter von 20–89 Jahren mit neu aufgetretener Gicht identifiziert und mit einer Kontrollgruppe von 50.000 anderen Patienten (ohne Gicht) bezüglich der Einnahme von antihypertensiver Medikation verglichen (2). Die beiden Gruppen wurden nach Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Anzahl der Arztbesuche, Alkoholkonsum, Medikamentengebrauch und Nebenerkrankungen abgeglichen.

Das relative Risiko für die Entstehung

einer Gicht betrug 0,83 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,7–0,94) für Calciumantagonisten, 0,81 (95 %-KI 0,7–0,94) für Losartan, 2,36 (95 %-KI 2,21–2,52) für Diuretika, 1,48 (95 %-KI 1,40–1,57) für Betablocker, 1,24 (95 %-KI 1,17–1,32) für ACE-Hemmer und 1,29 (95 %-KI 1,16–1,43) für Angiotensin-II-Rezeptorblocker mit Ausnahme von Losartan. Je länger die Einnahme von Amlodipin oder Losartan dauerte, desto geringer war das Risiko: Amlodipin-Behandlung < 1 Jahr: 1,02, 1–1,9 Jahre: 0,88, 2 und mehr Jahre 0,75. Für Losartan: lauteten die gleichen Zahlen 0,98, 0,87 und 0,71.

Das relative Risiko bei Gicht für hypertensive Patienten allgemein betrug 1,99 (95 %-KI 1,92–2,06).

Betrachtet man Kombinationstherapien, so konnte die auf die ACE-Hemmer zurückgehende Risikoerhöhung durch die Gabe von Calciumantagonisten anscheinend ausgeglichen werden 1,13 (95 %-KI 0,96–1,32).

Calciumantagonisten vermögen die renale Harnsäureausscheidung zu erhöhen, wahrscheinlich durch Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und

der verminderten Rückresorption von Natrium und Harnsäure im proximalen Tubulus. Losartan scheint ähnlich wie Probenecid durch Hemmung der Harnsäurerückresorption urikosurisch wirksam zu sein. Diese Eigenschaft ist wohl unabhängig vom Renin-Angiotensin-System, da andere AT-II-Blocker diese Eigenschaft nicht besitzen.

Diuretika führen sämtlich zu einer vermehrten Rückresorption von Harnsäure im proximalen Tubulus. Unklar ist, warum Betablocker, ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorenblocker den Harnsäurespiegel erhöhen sollen. Insgesamt muss auf die beschränkte Aussagefähigkeit solcher retrograder Studien hingewiesen werden.

Patienten mit einem hohen Risiko für Gicht könnten von der Bevorzugung von Calciumantagonisten und Losartan in ihrer antihypertensiven Medikation profitieren. In epidemiologischen Studien werden hohe Harnsäurespiegel immer wieder mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Diabetes, Hypertonie und Entstehung einer Niereninsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Daher könnte theoretisch eine Senkung der Harnsäure

FAZIT

Diuretika erhöhen das Risiko, eine Gicht zu bekommen, dosisabhängig deutlich (6 Fälle pro 1000 Patientenjahre), Betablocker, ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorenblocker moderat (1-2 Fälle pro 1000 Patientenjahre), während Calciumantagonisten und Losartan das Risiko vermindern. Insgesamt bedürfen – praktisch gesehen – in diesem Zusammenhang nur die Diuretika der Aufmerksamkeit – eine nicht so ganz neue Erkenntnis.

respiegeln die kardiovaskuläre und renale Prognose von Patienten verbessern (3). Die bisher vorliegenden Endpunktstudien zu Calcium-antagonisten und Losartan rechtfertigen diese Hoffnung jedoch nicht.

Literatur

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007–2008. *Am J Med* 2012; 125: 679–687.
2. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA: Antihypertensive drugs and

risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: d8190.

3. Ruilope LM: Antihypertensives in people with gout or asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 2012; 344: d7961.

Interessenkonflikte

Dr. Zieschang erhielt Vortragshonorare der Firmen Boehringer Ingelheim und Novartis 2009 und 2010.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Rivaroxaban bei symptomatischer Lungenembolie

Rivaroxaban (Xarelto® 10 mg Filmtabletten), ein direkter oral wirksamer Faktor Xa-Inhibitor, wurde bereits am 30. September 2008 zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Die zulassungsrelevanten Studien waren RECORD 1, 2 und 3. Es folgten Zulassungen für die Schlaganfallprophylaxe infolge von nicht-valvulärem Vorhofflimmern (ROCKET-AF) sowie für die Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose (EINSTEIN-DVT).

Der Vorteil von Rivaroxaban ist, dass weder Injektionen wie bei den Heparinen oder ein engmaschiges Monitoring der Gerinnungsparameter wie bei Warfarin erforderlich sind.

EINSTEIN-PE

In dieser offenen randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (noninferiority trial) (1) wurden bei Patienten mit Lungenembolie und/oder tiefer Venenthrombose Rivaroxaban gegen die Standardtherapie mit dem niedermolekula-

ren Heparin Enoxaparin und den Coumarinderivaten Warfarin oder Acenocoumarol getestet (Tabelle 1).

Hinsichtlich der Wirksamkeit ist Rivaroxaban der Standardtherapie nicht unterlegen ($p = 0,003$ gilt für Nicht-Unterlegenheit).

Große Blutungen traten unter der Standardtherapie etwas häufiger auf. Hinsichtlich des klinischen Netto-Effektes unterscheiden sich die Therapieschemata nicht. Wie compliant die Patienten unter Praxisbedingungen mit Rivaroxa-

Tabelle 1: EINSTEIN-PE (-Pulmonary Embolism) 2012 (modifiziert nach 1)

Ereignis	Rivaroxaban (n = 2419) %	Standardtherapie (n = 2413) %	HR (95 % CI)	P
Erneute venöse Thromboembolie	2,1	1,8	1,12 (0,75–1,68)	0,003
Große Blutung	1,1	2,2	0,49 (0,31–0,79)	0,003
Klinisch relevante kleine Blutung	9,5	9,8		
Klinischer Netto-Effekt	3,4	4,0	0,85 (0,63–1,14)	0,28
Tod	2,4	2,1	1,13 (0,77–1,65)	0,53

HR: Hazard Ratio CI: Konfidenzintervall INR: International normalized ratio
Netto-Effekt: Venöse Thromboembolie plus große Blutung

FAZIT

Rivaroxaban ist der Standardtherapie (Enoxaparin plus Warfarin) bei Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie mit oder ohne symptomatischer tiefer Venenthrombose nicht unterlegen. Das Nutzen-Schaden-Profil (Netto-Effekt) unterscheidet sich nicht.

ban umgehen, wenn das intensive Monitoring entfällt, bleibt abzuwarten.

Literatur

1. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Die interstitielle Zystitis – das Syndrom der schmerzhaften Blase

Die interstitielle Zystitis (IC) gilt als seltene Erkrankung. Man schätzt aber, dass in den USA 1,2 Millionen Frauen und 82.000 Männer an diesem Syndrom leiden. Dies wäre bei 150 Millionen US-Frauen immerhin fast 1%. Das Syndrom ist gekennzeichnet durch Dysurie, Pollakisurie, Schmerzen im Beckenbereich und Dyspareunie. Der Patient hat bereits bei geringer Blasenfüllung das Gefühl, unbedingt urinieren zu müssen und fühlt danach eine Erleichterung. Insgesamt ist der Beschwerdekomples von dem der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion nicht zu unterscheiden. Zum Unterschied zur bakteriellen Zystitis, die ja häufig auch spontan ausheilt, halten die Beschwerden andauernd an.

Während man früher die interstitielle Zystitis als eigenes Krankheitsbild ansah, wird heute der Begriff IC/PBS (interstitial cystitis / painful bladder syndrom) verwendet, weil das histologische Charakteristikum der IC, eine Entzündung, die auch das Interstitium betrifft, nicht in jedem Falle zu erheben ist. Auf die Dauer kann die Erkrankung zu ausgedehnten Narben in der Blase und damit zu einer Induration ihrer Wände führen. Über die Ursache der Erkrankung kann bisher nur spekuliert werden. Zur Diskussion steht, dass das Blasenepithel für das Kalium des Urins durchlässig wird, und dass das Kalium im Interstitium zur Entzündung führt. Der Kaliumgehalt des Urins liegt bei 40–140 mval/l, während bekanntlich das norma-

le Plasmakalium etwa 3,6–4,8 mval/l beträgt.

Nach dem heutigen Kenntnisstand ist das Leiden keine Präcancerose: Es ist nicht mit einem gesteigerten Risiko für den Blasenkrebs verbunden.

Die Diagnose einer IC/PBS kann nur durch Ausschluss anderer Leiden (Infektion, Tumor, Fremdkörper) gestellt werden. Aus praktischen Gründen ist wie folgt vorzugehen:

- Da sich der Patient mit den Beschwerden wie bei einer (evtl. chronischen) Zystitis vorstellt, ist zunächst eine bakterielle Infektion auszuschließen. Dies sollte durch eine Blasenpunktion erfolgen (Goldstandard). Ein relativer Hinweis liegt vor, wenn wiederholte Mittelstrahl-Urinkulturen steril waren und eine antibakterielle Therapie erfolglos blieb.
- Ein weiterer Hinweis ergibt sich beim wiederholten Befund einer Erythrozyturie (> 10 Ery/microl) /Mikrohämaturie ohne oder mit nur geringer Leukozyturie.
- Die Diagnose „Interstitielle Zystitis“ ist eine pathologisch-histologische Diagnose, die anhand von Biopsien aus den auffälligen Bereichen der Blase gestellt wird. Es kann aber auch sein, dass nur die Schleimhaut und nicht auch das Interstitium betroffen ist. Einer solchen Mehrfach-Biopsie der Blase in Narkose geht immer die Harn-

röhren-Blasenspiegelung voraus, die Tumore, Blasensteine und Fremdkörper ausschließt.

Therapie

Wie bei einer Erkrankung mit ungeklärter Ursache zu erwarten, gibt es keinen allgemein anerkannten therapeutischen Ansatz. Es stehen reichlich Metaanalysen und Richtlinien (1–5), zur Verfügung, auf die im Weiteren verwiesen wird. Es sind kläglich wenige und keine guten Originalarbeiten vorhanden. Dies wohl, weil die Erkrankung selten ist und sich bisher kein Pharma-Unternehmen zur Durchführung größerer RCTs veranlasst sah.

Intravesikale Behandlung

Das einzige Medikament, das von der FDA in dieser Indikation zugelassen ist, ist Dimethylsulfoxid (DMSO). Es ist in den USA unter dem Namen Rimso-50® im Handel. In Deutschland ist es bisher nicht zugelassen. Es werden 50 ml einer 50 %igen Lösung durch einen Katheter in die Blase eingefüllt und dort 15 min belassen, danach ausgespült. Die Behandlung wird wöchentlich durchgeführt und 6 bis 8-mal wiederholt. Gut angeleitete und motivierte Patienten können die Behandlung auch selbst durchführen. Die Wirkung wird so erklärt: Die Substanz durchdringt das Gewebe der Blase und wirkt dort antiphlogistisch und analgetisch. Da sie auch spasmoly-

tisch wirkt, werden auch die Pollakisurie und Dysurie positiv beeinflusst. Als UAW tritt ein (harmloser) knoblauch-ähnlicher Geschmack und Geruch der Atemluft auf. Dieser hält etwa sieben Stunden an. In Tierversuchen ergeben sich als UAW Kataraktbildungen, die beim Menschen bisher nicht beobachtet wurden. Kontrollen des Blutbildes und der Leber- und Nierenfunktion werden angeraten. Es wurden hohe Erfolgsquoten in einer placebokontrollierten, allerdings sehr kleinen Studie von 33 Patienten berichtet. Größere Studien liegen nicht vor.

Orale Bandlung

Pentosanpolysulfat, in Deutschland zur Behandlung der Claudicatio intermittens angeboten, ist seit 1996 in der Indikation IC/PBS in den USA, nicht aber in Deutschland zugelassen. Wie die Substanz wirken soll, ist unklar. Nach verschiedenen zum Teil methodisch nicht überzeugenden Untersuchungen profitieren nur 30 % der Patienten von dieser teuren Therapie. Die Substanz wird im Allgemeinen gut vertragen. Ist nach einer Behandlung von sechs Monaten keine Besserung eingetreten, sollte die Therapie abgesetzt werden.

Es wird auch über eine Wirksamkeit von *Cimetidin* (Generika) berichtet, 300 mg 2 x tgl. Hierdurch soll es in 44 – 57 % der Fälle zu einer Besserung kommen, die über Jahre anhält. Wie diese die Magensäureproduktion hemmende Substanz diese Wirkung entfalten kann, bleibt unklar.

Kleinere Beobachtungsstudien zeigten eine Wirksamkeit von *Cyclosporin A*.

Amitriptylin (Saroten® u. a.) soll nach einer allerdings zahlenmäßig sehr kleinen randomisierten Studie zu einer Besserung der Pollakisurie und der Nykturie führen. Gegeben wurden 25 mg Amitriptylin, langsam nach Verträglichkeit höher dosiert auf maximal 100 mg. Naturgemäß kann es sich bei der Gabe

FAZIT

Die interstitielle Zystitis / das Syndrom der schmerzhaften Blase (IC/PBS) ist eine wohl doch nicht so seltene Erkrankung, wie bisher vermutet. In den USA wird ihre Häufigkeit auf knapp 1 % der Frauen geschätzt. Sie befällt rund 10-mal mehr Frauen als Männer. Der Beschwerdekomples ist von dem der unkomplizierten Harnwegsinfektion nicht zu unterscheiden, spricht aber auf Antibiotika nicht an. Die Ursache ist unklar. Die Diagnose ist nur durch Ausschluss zu stel-

len und schließt Biopsien zwingend ein. Eine allgemein zu empfehlende Therapie existiert bisher nicht. Oral kommt Pentosanpolysulfat, Cimetidin und Amitriptylin in Frage (alle bei uns in dieser Indikation nicht zugelassen). Blaseninstillationen mit DMSO (in Deutschland nicht im Handel) sollen erfolgreich sein. Die Ergebnisse stützen sich allerdings nur auf eine sehr kleine Studie. Die Studienlage ist insgesamt unbefriedigend.

von Amitriptylin nur um eine symptomatische Therapie handeln.

Alle hier genannten Mittel zur oralen Behandlung sind in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen, so dass, da auch DMSO bei uns nicht im Handel ist, der Arzt „de jure“ über keine Behandlungsoption verfügt.

Andere Therapieansätze

Natürlich wurden Versuche mit den gängigen Analgetika (Ibuprofen, ASS) unternommen, jedoch mit mäßigem Erfolg. Bei schwersten Schmerzen müssen u. U. Opiode eingesetzt werden. Über Erfolge diätetischer Maßnahmen wird nicht berichtet.

Literatur

(nur zusammenfassende Arbeiten)

1. National Kidney & Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC): Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: <http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/interstitialcystitis/>. NIH Publication No. 11–3220, September 2011. Zuletzt geprüft: 17. April 2012.
2. French LM, Bhambore N: Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Am Fam Physician* 2011; 83: 1175–1181.

3. Grover S, Srivastava A, Lee R et al.: Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. *Ther Adv Urol* 2011; 3: 19–33.

4. American Urological Association (AUA) Guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/ic-bps/diagnosis_and_treatment_ic-bps.pdf. Approved by the AUA Board of Directors, Januar 2011. Zuletzt geprüft: 17. April 2012.

5. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R et al.: Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol* 2012; 61: 29–53.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Dr. med. W. Buchwal, Urologe, Darmstadt zu Dank verpflichtet.

Omega-3-Fettsäuren – eine unendliche Geschichte

Zur Erinnerung: Omega-3-Fettsäuren sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren, z. B. Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), die auch als Ethylester im Handel sind, z. B. *Omacor*[®].

Unter Bezug auf drei solide prospektive Studien (OMEGA und ALPHA OMEGA bei Herzinfarkt und GISSI-HF bei Herzinsuffizienz) hatten wir dezidiert formuliert, dass die Komedikation von Fischöl zu einer leitliniengerechten Standardtherapie weder nach einem Herzinfarkt noch bei Herzinsuffizienz einen Zusatznutzen bringt (1). In den „Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fettstoffwechselstörungen“ (2012, Seite 30) wird ausgeführt: „...dass die Datenlage eine Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht rechtfertigt“.

Jetzt erschien eine aktuelle Meta-Analyse, in der 14 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien ausgewertet wurden (2). Ausgewertet wurden die Daten von 20.485 Patienten (40–80 Jahre, 78 % Männer) mit kardiovas-

kulären Erkrankungen. 10.226 Patienten wurden in die Interventionsgruppe (EPA oder DHA, 0,4 bis 4,8 g täglich), 10.259 Patienten in die Placebogruppe (Olivenöl, Sonnenblumenöl, Maisöl u. a.) randomisiert. Die Behandlungszeiten reichten von 1,0 bis 4,7 Jahre. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt. Es wird deutlich, dass Fischöl im Rahmen einer Sekundärprävention nicht wirksamer ist als Placebo. Das war zu erwarten. Aber nun wurde es uns aus südkoreanischer Sicht bestätigt.

Bei der Industrie scheint die Botschaft inzwischen angekommen zu sein. Sie hat ein neues Indikationsgebiet erfunden: „Omega-3-Fettsäuren zur Unterstützung der normalen Gehirnfunktion – auch im Alter... Mit 200 mg DHA und 300 mg EPA... Nur eine Kapsel täglich“ (Quelle: Super TV 20/2012, S. 20, Reklame von Doppel herz[®]).

Literatur

1. Meyer FP: Omega-3-Fettsäuren („Fischölkapseln“) ohne Zusatznutzen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 104–106.

FAZIT

Im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen sind Fischölpräparate ohne Nutzen.

2. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG: Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Tabelle 1: Meta-Analyse zum Einfluss von Fischöl im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen (modifiziert nach (2))

Ereignis	Studien n	RR	95 % CI
kardiovaskulär (total)	14	0,99	0,98–1,09
kardiovaskulär (Tod)	10	0,92	0,35–1,01
Tod (total)	13	0,96	0,90–1,02
Herzinfarkt (total)	11	0,81	0,65–1,01
Angina pectoris (total)	7	0,77	0,50–1,18
Herzinsuffizienz	6	0,92	0,73–1,17
Schlaganfall, TIA	7	1,13	0,77–1,66

RR: relatives Risiko CI: Konfidenzintervall TIA: transitorische ischämische Attacke

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.

Caprelsa® (Vandetanib)

Indikation

Caprelsa® ist zugelassen für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren RET¹-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

Bewertung

Caprelsa® (Vandetanib) verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) bei MTC gegenüber Placebo um ca. 11 Monate. Die Verlängerung des PFS beruht im Wesentlichen auf einem besseren partiellen Ansprechen der Patienten mit MTC auf Vandetanib gegenüber Placebo. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) durch Vandetanib kann anhand der vorliegenden Studienergebnisse aus einer RCT² nicht gezeigt werden.

Wegen seiner z. T. schwerwiegenden oder sehr häufigen Nebenwirkungen (z. B. posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Verlängerung des QTc-Intervalls) wurde Vandetanib nur

für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf eines MTC zugelassen.

Mit der Zulassung war die Auflage verknüpft, weitere Studienergebnisse beim MTC vorzulegen („conditional marketing authorisation“). Offene Fragen umfassen die optimale Dosierung und Dauer der Therapie und die Wirksamkeit bei negativem RET-Status.

Wegen eines möglicherweise geringeren Nutzens bei Patienten ohne RET-Mutation wird ein entsprechender Test bei Behandlungsbeginn empfohlen.

Pharmakologie und klinische Studien

Vandetanib ist ein Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR)-2 und des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), der RET-Tyrosinkinase und der vaskulären endothelialen Rezeptor-3-Tyrosinkinase. Es hemmt u. a. die Tumorzellen-induzierte Angiogenese und Tumorgefäßpermeabilität.

Zur Zulassung wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie vorgelegt. Patienten mit nicht resektablem, lokal fortge-

schrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom wurden ab November 2006 eingeschlossen und mit Vandetanib 300 mg (n = 231) oder Placebo (n = 100) bis zum Krankheitsprogress behandelt. Darauf folgte die Entblindung und Möglichkeit der Open-label-Behandlung mit Vandetanib (bis 300 mg). Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit hereditärem (87 %) als auch mit sporadischem MTC (10 %) und einem WHO-Performance-Status von 0–2. 57 % der Patienten hatten einen positiven RET-Status, 2 % einen negativen und bei 41 % war der Status unbekannt. 95 % der Patienten hatten Metastasen. Der primäre Endpunkt war das PFS in der ITT³-Population, erhoben mittels unabhängigem radiologischen Review nach den RECIST⁴-Kriterien. Unter den sekundären Endpunkten waren die objektive Ansprechrates (ORR; Anteil Patienten mit kompletter oder partieller Response nach RECIST) und das OS.

1 RET = Rearranged during transfection

2 RCT = Randomised controlled trial bzw. randomisierte kontrollierte Studie

3 ITT = Intention to treat

4 RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Cut-off am 31.07.2009) waren Patienten über 103 Wochen beobachtet worden. Bei 51,0 % unter Placebo und 31,6 % unter Vandetanib war es zur Krankheitsprogression gekommen. Das mediane PFS unter Placebo lag bei 19,3 Monaten. Das PFS unter Vandetanib konnte noch nicht berechnet werden, da noch nicht genug Ereignisse eingetreten waren; es wurde auf 30,5 Monate geschätzt (Hazard Ratio [HR] 0,46; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,31–0,69; $p = 0,0001$).

Die ORR (objektive Ansprechrate) lag bei 45,0 % unter Vandetanib und 13,0 % unter Placebo (Odds Ratio [OR] 5,48; 95 % CI 2,99–10,79; $p < 0,0001$). Eine komplette Response wurde nicht nachgewiesen (nur partielle Response). Ein signifikanter Effekt von Vandetanib auf das OS konnte nicht nachgewiesen werden (HR 0,98; 95 % CI 0,28–2,85). Allerdings wechselten viele Placebo-Patienten nach Eintreten einer Progression auf die unverblindete Vandetanib-Behandlung (cross-over), was die Aussagekraft der Analyse beeinträchtigt.

Subgruppenanalysen zeigten, dass Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Vandetanib und Placebo in der Gruppe mit (bei Studieneinschluss bekanntem) positivem RET-Status größer waren (Progressionsrate unter Vandetanib 34 % vs. Placebo 54 %) als in der Gruppe mit unbekanntem Status (27 % vs. 43 %). Eine Post-hoc-Analyse bei Patienten mit negativem RET-Status ($n = 79$) zeigte nur eine numerische Überlegenheit von Vandetanib gegenüber Placebo auf das PFS (HR 0,57; 95 % CI 0,29–1,13; p -Wert fehlt). Bei positivem RET-Status ($n = 187$) war Vandetanib hingegen signifikant überlegen (HR 0,45; 95 % CI 0,26–0,78; p -Wert fehlt).

Während der randomisierten Behandlungsphase trat bei 31 % unter Vandetanib und 13 % unter Placebo ein schweres unerwünschtes Ereignis (SAE) auf, darunter Infektionen (z. B. Pneumonie), gastrointestinale (z. B. Diarrhoe), metabolische (z. B. Hyperkalzämie, Dehydrierung), vaskuläre (z. B. Hypertonus) und respiratorische SAE (z. B. Pneumonitis). Die Einnahme ging u. a. mit dem Risiko

einer dosisabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Erhöhung) einher. Durch die lange Halbwertszeit (HWZ) von 19 Tagen und häufige Diarrhoen unter Vandetanib haben diese Risiken besonderes Gewicht. Bei 49 % der Vandetanib- und 15 % der Placebo-Patienten wurde eine Dosisreduktion oder Unterbrechung notwendig.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen aus Studien bei Patienten mit MTC:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen oberer Atemwege, Harnwegsinfektionen, Appetitabnahme, Hypokalzämie, Insomnie, Depression, Kopfschmerzen, Par- und Dysästhesie, Schwindel, Hornhauttrübung, Verlängerung QTc-Intervall, Hypertonie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit, Hautreaktionen, Proteinurie, Nephrolithiasis, Asthenie, Schmerzen, Ödeme.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Pneumonie, Sepsis, Influenza, Zystitis, Sinusitis, Laryngitis, Follikulitis, Furunkel, Pilzinfektion, Pyelonephritis, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Dehydratation, Angst, Tremor, Bewusstseinsverlust, Gleichgewichtsstörungen, Dysgeusie, Sehstörung, Photopsie, Glaukom, Konjunktivitis, hypertensive Krise, zerebrovaskuläre Ischämie, Epistaxis, Hämophytosen, Pneumonitis, Kolitis, Stomatitis, Dysphagie, Obstipation, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Cholelithiasis, Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Alopezie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie, Fieber, Erhöhung von GOT und GPT, Gewichtsverlust.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Appendizitis, Staphylokokkeninfektion, Divertikulitis, Abszesse der Abdominalwand, Mangelernährung, Krampfanfälle, Gehirnodem, Katarakt, Akkomodationsstörung, (akute) Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, Frequenz-

störung, respiratorisches Versagen, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, intestinale Perforation, fäkale Inkontinenz, bullöse Dermatitis, Anurie, Wundheilungsstörung, Erhöhung des Hb.

Nebenwirkungen aus weiteren Studien mit Vandetanib-Monotherapie:

Torsade de pointes (TdP), Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, interstitielle Lungenerkrankung, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES).

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Vandetanib ist ein schwacher Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Arzneimittel, die über P-gp ausgeschieden werden, wie Dabigatran oder Digoxin, können in ihrem Plasmaspiegel erhöht werden und Dosisanpassungen erforderlich machen.
- Vandetanib ist Inhibitor des Kationentransporter 2 (OCT2). Metformin ist ein Substrat von OCT2. Seine Elimination kann deshalb vermindert und eine Dosisanpassung notwendig werden.
- Die gleichzeitige Gabe mit potenten CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) kann die Vandetanib-Exposition vermindern und sollte vermieden werden.
- Wechselwirkungen mit Vitamin-K-Antagonisten sind möglich, eine häufigere Überprüfung des INR wird empfohlen.
- Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern wird nicht empfohlen.

Kombinationen mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern:

Kontraindizierte Kombinationen: Cisaprid, Erythromycin i.v., Toremfen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika Klasse IA / III.

Nicht-empfohlene Kombinationen: Methadon, Haloperidol, Amisulprid,

Chlorpromazin, Sulpirid, Zyclo-penthixol, Halofantrin, Pentamidin, Lumefantrin, Ondansetron.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom, QTc-Intervall > 480 ms.

Warnhinweise:

- Verordnende Ärzte müssen mit der Arztinformation und Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Mit jeder Verschreibung ist ein Patientenpass auszuhändigen.
- Aufgrund einer Halbwertszeit von 19 Tagen sind kardiale UAW besonders problematisch.
- Bei Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, psychischen Veränderungen sollte ein PRES in Betracht gezogen und ein zerebrales MRT durchgeführt werden.
- Patienten sollten sich gegen Sonnenlicht schützen.
- Vandetanib sollte (zeitweilig) abgesetzt werden, wenn sich das korrigierte QTc-Intervall einmalig auf ≥ 500 ms erhöht, Toxizität \geq Grad 3 nach CTCAE⁵ auftritt.
- Vandetanib soll nicht gegeben werden bei Patienten mit TdP in der Vorgeschichte, es sei denn alle Risikofaktoren, die zum TdP beitrugen, wurden korrigiert.
- Unterbrechung oder Abbruch der Vandetanib-Behandlung kann erforderlich sein bei Herzinsuffizienz, nicht kontrollierbarer Hypertonie, (schweren) Hautreaktionen.
- EKG, Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie TSH sollten bei Behandlungsbeginn, nach 1, 3, 6 und 12 Wochen und danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr bestimmt werden.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäi-

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Caprelsa® (Vandetanib)	
Ältere Patienten	Keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Anwendung bei diesen Patienten nicht indiziert.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht eingeschränkte Nierenfunktion: Vermutlich keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion: Anfangsdosis könnte auf 200 mg erniedrigt werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Anwendung wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten vorliegen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten vorliegen. Eine Änderung der Anfangsdosis ist vermutlich nicht erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Es besteht ein Risiko für fetale Anomalien oder Fehlgeburt. Behandlung sollte nur fortgeführt werden, wenn der Nutzen für Schwangere das Risiko für den Fötus überwiegt.
Anwendung bei Stillenden	Es liegen keine Daten, ob Vandetanib beim Menschen in die Muttermilch übergeht, vor. Kontraindiziert.

Dosierung und Kosten

Caprelsa® (Vandetanib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 300 mg ³	75.254,85

Stand Lauertaxe: 01.06.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Informationen über Dosisreduktion bzw. zeitweiliges Aussetzen der Gabe sind der Fachinformation zu entnehmen.

schen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Caprelsa® vom 02.03.2012.

Stand: 12.06.2012

⁵ CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events

Wachstumsstörungen durch Methylphenidat?

Störungen von Aktivität und Aufmerksamkeit (Hyperkinetische Störung (HKS) nach ICD bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in der US-amerikanischen Klassifikation DSM) manifestieren sich in der Regel im Vorschul- oder frühen Grundschulalter und bei vielen der Betroffenen bleibt die Symptomatik ganz oder teilweise bis in das Erwachsenenalter bestehen. Daraus resultiert ein u. U. langjähriger Therapiebedarf. Die diagnostischen Kriterien des HKS sind strenger gefasst als die des ADHS, resultierend in Prävalenzraten von ca. 1,5 % respektive ca. 3–5 % im Grundschulalter. Inhaltlich sind beide Konzepte sehr ähnlich. HKS und ADHS, gemischter Typ, beschreiben eine Trias aus motorischer Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörungen. Es werden außerdem noch ein vorwiegend hyperaktiv-impulsiver sowie ein vorwiegend unaufmerksamer Typ beschrieben. Die Behandlung erfolgt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts unter Einschluss psychoedukativer, verhaltenstherapeutischer und medikamentöser Strategien, dabei ist nicht für jedes Kind eine Medikation angezeigt (1). Im Falle einer pharmakologischen Behandlung ist das Psychostimulanz Methylphenidat (MPH) ein Mittel der ersten Wahl und wird mit dieser Indikation langjährig eingesetzt. MPH ist wirksam gegen alle Kernsymptome von HKS/ADHS. Die Effektstärken der Behandlung liegen zumeist zwischen 0,9–1,1, die NNT (number needed to treat) bei 3–5 im Sinne eines deutlichen Effekts (2). Häufige UAW umfassen Schlafstörungen, Appetitminderung, Bauch- und Kopfschmerzen, gelegentlich auch innere Unruhe, Dysphorie, Blutdruckänderungen oder Verstärkung von Tics. Störungen von Wachstum und Gewichtszunahme sind insbesondere bei längerfristiger Einnahme von Interesse.

Eine wichtige Studie der letzten Jahre über die Behandlung von ADHS an einer

großen Stichprobe mit einem homogenen Altersbereich (7–9 Jahre), die nach einer Behandlungsphase von 14 Monaten bis zu drei Jahre nachuntersucht wurde (MTA-Studie) wird in zwei Metaanalysen zu Stimulantieneffekten auf das Wachstum (3;4) zitiert. In vier Behandlungsarmen wurden die Kinder nicht-pharmakologisch, mit „treatment as usual“ (durchschnittliche MPH-Dosis 23 mg/Tag), kombiniert pharmakologisch und verhaltenstherapeutisch (durchschnittliche MPH-Dosis 31 mg/Tag) oder intensiv pharmakologisch (durchschnittliche MPH-Dosis 38 mg/Tag) behandelt. Das mittlere Wachstum in den Behandlungsgruppen betrug 6,2 cm, 5,6 cm, 4,9 cm beziehungsweise 4,3 cm mit einem geschätzten Wachstumsdefizits in der am intensivsten medizierten Gruppe von 1,2 cm pro Jahr (4). Ein ähnliches Ergebnis ergab sich in den o.g. Metaanalysen sowie einer jüngeren Übersichtsarbeit zu UAW von Medikationen bei ADHS (5). Unter Behandlung mit MPH vermindert sich das Größenwachstum circa um 1 cm pro Jahr während der ersten ein bis drei Behandlungsjahre, danach scheint sich der Effekt auf das Wachstum abzuschwächen (3–5). Die Defizite im Größenwachstum zeigen sich nach etwa einem Jahr der Behandlung, während ein MPH-assoziiertes Gewichtsverlust bereits nach 3–4 Monaten der Behandlung beobachtet werden kann (4). Der Metaanalyse von Faraone und Mitarbeitern zufolge nahm in der großen Mehrzahl der Studien das Wachstumsdefizit bei MPH-behandelten Kindern über die Zeit hinweg ab, während die im Vergleich zu Kontrollen niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit sich im Verlauf von zwei bis drei Jahren normalisierte (3). Junge Erwachsene, die als Kinder über 5–6 Jahre mit MPH behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu unbehandelten Gleichaltrigen keine Wachstumsminde rung. Allerdings war bei fast allen Behandelten die Medikation vor dem Alter von 13 Jahren beendet

worden (4). Vermutlich trägt hierzu auch ein Rebound-Effekt mit beschleunigtem Aufholwachstum nach Beendigung der Medikation bei, der in nahezu allen Studien, jedoch nicht in der MTA-Studie gefunden wurde (3). Die Daten dieser Studie sind jedoch im Hinblick auf die Abschwächung der Wachstumsstörung bzw. einen Rebound schwierig zu interpretieren, da zum einen zu Beginn der Untersuchung sowohl vormedizierte als auch nicht-vormedizierte Kinder eingeschlossen wurden und nach Abschluss der aktiven Studienphase nach 14 Monaten die medikamentöse Behandlung teilweise fortgeführt, teilweise abgesetzt und teilweise neu begonnen wurde (3,4). Insgesamt lassen sich – auch im Hinblick auf zunehmend längere Phasen medikamentöser Behandlung – derzeit keine sicheren Aussagen darüber treffen, inwieweit nach langjähriger MPH-Gabe die Endgröße im Erwachsenenalter gegenüber unbehandelten Kontrollen reduziert ist. Die klinische Bedeutung eines Wachstumsdefizits ist jedoch in der Mehrzahl der Fälle als gering einzuschätzen, allerdings gibt es eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite mit unter Umständen deutlichen Wachstumsdefiziten im Einzelfall (3–5). Im Hinblick auf Aufholwachstum durch Medikamentenpausen beispielsweise in den Sommerferien ist die Datenlage widersprüchlich. In einigen Studien zeigte sich ein positiver Effekt auf das Wachstum beim Aussetzen der Medikation in den Sommerferien, in anderen Studien nicht bzw. erst nach wiederholtem Aussetzen in zwei aufeinanderfolgenden Jahren (3). Medikamentenpausen sind aus klinischer Sicht auch nicht in allen Fällen sinnvoll, beispielsweise, wenn Zielsymptome der individuellen pharmakologischen Behandlung die hyperaktiv-impulsive Symptomatik mit Auswirkungen auf die Verhaltenssteuerung in sozialen Kontexten sind. Etwas deutlicher ist die Datenlage im Hinblick auf die Dosisabhängigkeit der Wachstums-

verzögerung. Die Ergebnisse der MTA-Studie sowie von Metaanalysen deuten auf eine positive Korrelation von MPH-Dosis und Wachstumsdefizit hin (3,4). Als weitere prädiktive Faktoren werden eine zu Beginn der Medikation hohe Größe bzw. Schwere des Körpergewichts vermutet sowie ein stärkerer Effekt bei Kindern im Vergleich zu Adoleszenten (3). Diese Hypothesen bedürfen jedoch noch weiterer Untersuchungen.

Als wahrscheinlichste Ursache für Wachstumsdefizite gilt eine verminderte Kalorienaufnahme aufgrund von Appetitstörungen (4,5). Weitere Hypothesen betreffen eine Stimulanzien-bedingte hormonelle Dysregulation oder eine medikamentenunabhängige ADHS-assoziierte Veränderung des Wachstums. Aufgrund der dopaminergen Wirkung von MPH wäre ein Einfluss auf Wachstumshormon und/oder Prolaktin plausibel, allerdings fand sich in den Mehrzahl der diesbezüglichen Studien kein Hinweis auf Langzeiteffekte von MPH auf diese Hormone (3). Auch die Datenlage zu mit dem Störungsbild direkt assoziierten Veränderungen von Wachstum beziehungsweise Wachstumsgeschwindigkeit bei HKS/ADHS ist widersprüchlich (3). Letztlich sind die zu Grunde liegenden Mechanismen der Wachstumsstörung weitgehend unbekannt.

Neben MPH (z. B. Ritalin®, u. a., Generika) werden auch andere Stimulanzien zur Behandlung von HKS/ADHS eingesetzt, in Deutschland am häufigsten Dexamphetamin (Attentin®). Dazu durchgeführte Studien deuten darauf hin, dass die Effekte von MPH bzw. Dexamphetamin auf das Größenwachstum sich nicht wesentlich unterscheiden (5). Atomoxetin (Strattera®) ebenfalls Mittel zur Behandlung von HKS/ADHS mit einem noradrenergen Wirkmechanismus, scheint vergleichbare Effekte auf das Wachstum zu haben. Meta-Analysen zeigten, dass 6 bis 7-jährige Kinder nach zweijähriger Behandlung im Schnitt 2,7 cm kleiner waren als aufgrund der

FAZIT

Methylphenidat (MPH) ist ein Mittel der ersten Wahl zu Behandlung von Störungen von Aufmerksamkeit und Aktivität (HKS/ADHS) mit einer guten Wirksamkeit auf alle Kernsymptome des Störungsbildes. Unter Behandlung mit MPH kommt es in den ersten 2–3 Behandlungsjahren zu einem Wachstumsdefizit, das sich vermutlich danach abschwächt und eventuell aufgrund von Aufholwachstum im Erwachsenenalter nicht mehr nachweisbar ist. In der Mehr-

zahl der Fälle handelt es sich hierbei nicht um klinisch relevante Befunde, im Einzelfall kann das Wachstum jedoch auch deutlich beeinträchtigt sein. Aufgrund dessen ist eine regelmäßige Überwachung von Gewicht und Größe unter MPH-Behandlung notwendig. Bei relevanten Wachstumsdefiziten sollte das weitere klinische Vorgehen in Absprache mit einem in der Behandlung von HKS/ADHS erfahrenen Kollegen erfolgen.

Größe erwartet worden war, bzw. in einer gemischten Stichprobe von Kindern und Jugendlichen, bei denen die Größe nach zwei Jahren durchschnittlich 0,5 cm unter dem Erwartungswert lag (4).

Als klinische Handlungsempfehlung sollte neben der Aufklärung von Patienten und Eltern über die mögliche UAW unter Behandlung mit MPH entsprechend der Fachinformationen die Entwicklung von Gewicht und Größe regelmäßig – mindestens alle sechs Monate – überprüft werden. Bei Hinweisen auf eine deutlichere Wachstumssuppression können verschiedene Maßnahmen in der individuellen Behandlung angewandt werden, wie Ernährungsberatung oder auch Medikamentenpausen in den Ferien (5). Dies sollte jedoch insbesondere im Hinblick auf eine Symptomverschlechterung bei Medikamentenpausen unter Kontrolle eines in der Behandlung von HKS/ADHS erfahrenen Arztes erfolgen.

Literatur

1. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J et al.: European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 1: 17–30.

2. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al.: Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476–495.

3. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ: Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 994–1009.

4. Vitiello B: Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 459–74, xi.

5. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J et al.: European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17–37.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

*PD Dr. med. Martina Pitzer, Karlsruhe
Martina.Pitzer@klinikum-karlsruhe.de*

Tigecyclin (Tygacil®) weiterhin gut wirksam

Wir hatten 2007 in AVP ausführlich über dieses neue Antibiotikum, das mit den Tetracyclinen verwandt ist, berichtet (1). Dieses Breitbandantibiotikum muss intravenös gegeben werden. Es deckt ein sehr breites Erregerspektrum ab und erfasst insbesondere auch MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) und VRA (Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*). *Proteus* spp. und *Pseudomonas* spp werden jedoch nicht gehemmt. Tigecyclin ist also kein „Alles-Killer“ und muss gezielt eingesetzt werden. Hierzu fordert auch der Rote Handbrief der Fa. Pfizer vom 17.3.2011 auf. Das Verteilungsvolumen von Tigecyclin ist groß, und somit werden hohe Gewebespiegel erreicht. Es war in Studien vergleichbaren Therapieregimen wie Vancomycin/Aztreonam und Imipenem-Cilastatin nicht unterlegen. Wir hatten daher zur Debatte gestellt, bei Verdacht auf die oben genannten multiresistenten Keime noch vor Kenntnis des bakteriologischen Resultates die Therapie mit Tigecyclin zu beginnen. Zugleich aber hatten wir gefordert, das Resistenzverhalten gegen diese Substanz sorgfältig zu über-

prüfen. Inzwischen liegt eine Arbeit hierzu vor (2). Der Autor konnte bei 400 *E. faecalis*-Stämmen keinen gegen Tigecyclin resistenten Stamm finden. Allerdings ist *E. faecalis* auch gegenüber den verschiedenen Betalaktamen wie z. B. Ampicillin gut empfindlich. Bei *E. faecium* sieht aber die Sache vollständig anders aus: Dieser Erreger war in der vorliegenden Studie (n = 200 Stämme) gegenüber Ampicillin und Imipenem in mehr als 90 % der Fälle resistent, und auch Vancomycin wies eine Resistenzquote von 8,8 % auf. Resistente Stämme gegenüber Tigecyclin (und auch Linezolid) fanden sich jedoch nicht. Der Autor bringt Zahlenmaterial, das die Zunahme der *E. faecium*-Infektionen in Deutschland und deren Resistenz gegen Vancomycin eindeutig belegt.

Literatur

1. Höffler D: Tigecyclin i.v. (Tygacil®) – ein neues Breitband-Antibiotikum. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 19–20.

FAZIT

Erfreulicherweise liegen (nach dieser Studie) bisher keine gegenüber Tigecyclin (Tygacil®) resistenten Stämme von *E. faecalis* und *E. faecium* vor, wobei letzterer Erreger gegenüber verschiedenen Betalaktamen zu 90 % und gegenüber Vancomycin zu knapp 10 % resistent ist. Die Verbreitung von *E. faecium* nimmt – offenbar im Rahmen der sich immer mehr ausweitenden Intensivmedizin – zu.

2. Schmitz F-J: In-vitro-wirksamkeit von Tigecyclin bei *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. *Chemother J* 2012; 21: 33–39.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Neisseria gonorrhoeae – Antibiotikaresistenz in Deutschland

Unter diesem Titel erschien eine Übersicht im *Chemotherapie Journal* (1). Eine deutschlandweite Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie der Uni Frankfurt/M wertete die Daten von 162 Stämmen aus 23 Zentren aus. Die Stämme waren in der Zeit vom 1.1. 2010 bis zum 31.12.2011 gesammelt worden. Die Resistenz betrug:

Penicillin 78 %
Ciprofloxacin 74 %
Tetracyclin 66 %
Azithromycin 40 %
Cefixim 0 %
Ceftriaxon 0 %
Spectinomycin 0 %

Es können also bei der Gonorrhoe nur Cephalosporine der Gruppe 3 und Spectinomycin empfohlen werden.

Literatur

1. Wichelhaus TA, Horn N: *Neisseria gonorrhoeae* – Antibiotika-Resistenz in Deutschland. *Chemother J* 2012; 21: 7.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Eigenwillige Auslegung des Begriffs „Interessenkonflikte“ durch psychiatrische Autoren.

Die Angabe von Interessenkonflikten ist heute für alle Verfasser von wissenschaftlichen Zeitschriftenaufsätzen selbstverständliches Gebot. Dennoch wird mit dieser gut begründeten Forderung nach verbesserter Transparenz in individuell recht unterschiedlicher, gelegentlich auch erstaunlicher Weise umgegangen. Dies betrifft offenbar auch Psychiater, obwohl deren eigene Fachgesellschaft, die DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) auf ihrem letzten Jahreskongress Ende 2011 einen durchaus fortschrittlichen Verhaltenscodex für den Umgang mit Interessenkonflikten verabschiedet hat.

In der Märznummer 2012 der von Prof. Möller und Prof. Falkai, dem letztjährigen Präsidenten der DGPPN, herausgegebenen Zeitschrift *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, dem offiziellen Organ der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie, findet sich ein Bericht (1) über die Ergebnisse eines im Jahre 2007 (!) abgehaltenen „Consensus Meetings“, das sich mit methodischen Problemen klinischer Arzneimittelprüfungen bei schizophre-

nen Patienten befasst hatte. Das Meeting war von der Firma GSK (Glaxo-Smith-Kline) organisiert worden. Bemerkenswert und irritierend ist nun nicht nur das lange Intervall bis zur Publikation, sondern insbesondere, dass alle fünf Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu besitzen; irritierend deshalb, weil bei mehreren der Autoren eindeutige und breit gefächerte Kontakte zur pharmazeutischen Industrie bestehen. Da dies jeder Insider weiß, kann man dieses Verhalten – bei wohlwollender Betrachtung – wohl nur so deuten, dass die Verfasser im Hinblick auf den nicht-produktbezogenen Inhalt der Arbeit, vielleicht aber auch im Hinblick auf die Bedeutung der dargestellten Meinung für die Interessen der forschenden pharmazeutischen Industrie, glaubten, selber entscheiden zu können, ob bestehende Industrieverbindungen als Interessenkonflikte angegeben werden müssen oder nicht. Dies stellt nun freilich eine höchst eigenwillige Interpretation des Transparenzgebots dar. Es wäre den Autoren zu raten, sich gelegentlich in dem von ihrem psychiatrischen Kollegen Klaus Lieb mit herausgegebenem Buch: „Interessenkonflikte in der Medizin“ (2)

zu informieren, worin ein Interessenkonflikt besteht und wie und warum er im Detail beschrieben werden soll. Auch die AkdÄ weist ihre Mitglieder immer wieder darauf hin, dass die Entscheidung, ob bestehende Interessenkonflikte für einen bestimmten Kontext, ein Projekt etc. relevant sind, nicht derjenige zu treffen hat, der der Träger des Konflikts ist. Immerhin hatten die Autoren vermerkt, dass GSK das Treffen organisiert und unterhalten hatte.

Literatur

1. Riedel M, Leucht S, Ruther E et al.: Critical trial-related criteria in acute schizophrenia studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 151–155.
2. Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Hrsg.): *Interessenkonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.

Die RED

Resistenz von Enterobakterien gegenüber Carbapenem-Antibiotika – eine globale Krise

Unter diesem Titel publiziert J.H. Tanne im *British Medical Journal* einen Artikel, in welchem eine globale Krise als Folge der Resistenzentwicklung der Enterobacteriaceae gegenüber Carbapenem-Antibiotika heraufbeschworen wird (1). Was ist passiert?

Zunächst tauchte vor kurzem das Neu-Delhi metallo-beta-lactamase-1-Plasmid (NDM-1) auf, welches eine Resistenz gegenüber praktisch allen verfügbaren β -Laktamantibiotika überträgt. Neuerdings gibt es allerdings ein noch größeres Problem, nämlich Carbapenemasenproduzierende *Klebsiella-pneumoniae*-

Stämme. Dies sind die mittlerweile am häufigsten vorkommenden Antibiotikaresistenten Mikroorganismen in der Mittel-Atlantik Region der US-Küste. In der Zwischenzeit findet man Carbapenemasen bildende Enterobakterien, wie z. B. *Salmonellen*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Yersinia pestis*, *Pseudomonaden*

u. a. sowohl in Nordamerika als auch in Europa, Südamerika und Asien. Es besteht eine äußerst hohe Übertragungsfrequenz dreier verschiedener Klassen von Carbapenemen durch Plasmide. Diese mit solchen Carbapenemen behafteten Erreger sind hochpathogen und werden leicht über die Hände, durch kontaminierte Nahrung und Wasser übertragen. Die Mortalität bei durch *Klebsiella pneumoniae* hervorgerufenen Pneumonien liegt bei über 50 % (!). Darüberhinaus sind 50–70 % der klinischen Isolate von *Acinetobacter baumannii*, die aus Blutkulturen isoliert wurden, multi-resistent und gehen ebenfalls mit einer Mortalitätsrate von 50–60 % einher. Damit ist die Resistenzsituation von *A. baumannii* mindestens so dramatisch wie diejenige der Mykobakterien. Ähnliches gilt für Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* besonders bei kolonisierten Hospitalpatienten, die in 50 % der Fälle von Immunkompromittierten und Verbrennungspatienten isoliert werden mussten. Dieses zunächst noch „lokale“ Problem wird demnächst auf Grund der raschen Verbreitungstendenzen ein weltweites Desaster sein. Gefährdet sind dann allemal Transplantations- und Tumorpatienten. Die Therapie-

situation wird dann besonders prekär, wenn z. B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht auf Aminoglykoside zurückgegriffen werden kann. Darüber hinaus sind Ausweichmöglichkeiten auf andere Antibiotika, gelegentlich auch auf ältere, nur noch selten gebrauchte Substanzen (z. B. Colistin®) äußerst gering und, wenn überhaupt, nur nach vorheriger Resistenztestung möglich. Das außerhalb von Beta-laktamen verfügbare Armamentarium ist minimal und betrifft auch solche Antibiotika, die offiziell in Deutschland gar nicht mehr im Handel sind, wie z. B. Chloramphenicol.

Als Gegenmaßnahmen werden eine bessere Hygieneüberwachung in den Kliniken, ein sparsamer Umgang mit Antibiotika und vor allem eine gezielte Therapie vorgeschlagen sowie eine verstärkte Überwachung und Kontrolle bei Hochrisikopatienten.

Literatur

1. Tanne JH: Resistance of enterobacteria to carbapenem antibiotics is a global crisis. *BMJ* 2012; 344: e1646.

FAZIT

Wenngleich eine derartige Resistenzsituation derzeit noch auf Kliniken beschränkt zu sein scheint, ist auch in der Praxis erhöhte Wachsamkeit geboten, da die Gefahr einer weltweiten Aus- und ubiquitären Verbreitung nicht von der Hand zu weisen ist. Insbesondere Patienten mit Fremdkörpern (z. B. in der Urologie), bei Krebserkrankungen, COPD und anderer chronischer Erkrankungen sind gefährdet bzw. kommen als Träger und Überträger derartiger gegen Carbapeneme und andere Beta-laktamantibiotika resistenter Erreger in Frage.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in diesem Artikel eine Rolle spielt.

*Prof. Dr. med. Dr. Dieter Adam, München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de*

Zum Nocebo Effekt

Das Wort „Nocebo“ (ich werde schaden) wurde als Pendant zum Begriff des Placebo (ich werde gefallen) gebildet und soll zum Ausdruck bringen, dass bestimmte negative Erwartungen beim Patienten negative Ereignisse hervorrufen können. Beide Effekte sind im psychosozialen Kontext des Patienten zu sehen und werden in erster Linie durch verbale Suggestion oder aber auch durch vorausgegangene negative oder positive Erfahrungen mit einer Therapie geformt (1). Zu beiden Effekten gibt es reichlich Beispiele. Wir wollen uns hier nur auf die für den Noceboeffekt zitierten Arbeiten beschränken.

– Patienten erhielten postoperativ eine Morphin-Infusion. Wurden sie infor-

miert, dass nunmehr die Infusion abgebrochen werde, hatten sie sehr viel mehr Schmerzen als dann, wenn die Infusion ohne ihr Wissen beendet wurde.

– Frauen wurde unter der Geburt gesagt: „Sie werden jetzt eine Lokalanästhesie erhalten. Diese wird dazu führen, dass sie ein Taubheitsgefühl im Bereich des Damms haben, und es wird ihnen während des ganzen Geburtsvorganges sehr gut gehen“. In diesem Fall hatten die Patienten weit weniger Schmerzen, als wenn ihnen gesagt wurde: „Es gibt einen Stich, ungefähr so wie ein schwerer Bienenstich. Das aber ist das Schlimmste an der ganzen Sache.“

– Patienten mit einer benignen Prostatihyperplasie wurde gesagt: „Sie bekommen Finasterid. Dies kann eine Schwächung der Erektionsfähigkeit, einen Rückgang der Libido und Probleme bei der Ejakulation nach sich ziehen“. Dann hatten 43 % der Patienten entsprechende Symptome. Wurden sie über diese Möglichkeit nicht informiert, hatte nur 15,3 % entsprechende Nebenwirkungen. Es gibt auch ältere Untersuchungen, die zeigten, dass nur solche Patienten sexuelle Probleme nach Einnahme von Beta-blockern entwickelten, denen vorher gesagt wurde, dass dies als UAW auftreten könne.

Die Autoren der oben genannten Arbeit ziehen daraus den Schluss, dass dem Patienten die Therapie in positiven Begriffen erklärt werden sollte. Dies ist natürlich höchst schwierig im deutschen Gesundheitssystem, in dem der Patient den Beipackzettel liest, der unkommentiert geradezu zwangsweise einen Noceboeffekt auslöst. Welcher Arzt kennt nicht den Patienten, der ihm mit Empörung den „Einnahmeverhinderungszettel“ hinhält mit der Frage, ob er ihn vergiften wolle? Der Arzt tut deshalb gut daran, die wichtigsten „Stolpersteine“ des Beipack-

FAZIT

Der Noceboeffekt – das Gegenteil des Placeboeffektes – muss bei jeder Form der Behandlung einkalkuliert werden.

zettels mit dem Patienten zu besprechen.

Die Autoren bestätigen aber die alte Weisheit, dass ein pessimistisch dreinschauender und redender Arzt weniger

Erfolg haben wird als einer mit positiver, optimistischer Ausstrahlung.

Literatur

1. Colloca L, Finniss D: Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012; 307: 567–568.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

In eigener Sache

Kongress der Gesellschaft der unabhängigen Arzneimittel- Informationsblätter (ISDB)

Zentrales Anliegen der AVP ist es, Sie als Leser über den rationalen und möglichst sicheren Einsatz von Arzneimitteln zu informieren – unabhängig von den Interessen und dem Einfluss pharmazeutischer Unternehmen oder anderer Einflussnahmen. Auf der ganzen Welt gibt es eine Reihe ähnlicher Bulletins, die sich die unabhängige Information von Ärzten und Pharmazeuten, sowie zunehmend auch Patienten zum Ziel gesetzt haben. Wichtige Initiativen und Arzneimittelinformationenblätter haben sich in der „International Society of Drug Bulletins (ISDB)“ zusammengeschlossen, bei der die AVP seit dem Jahr 2005 Vollmitglied ist.

Vom 24. bis 28. März 2012 fand der diesjährige Kongress der ISDB statt. An dem Treffen in der Nähe von Vancouver nahmen 55 Mitarbeiter von 31 Bulletins aus 25 Ländern teil.

In verschiedenen Vorträgen ging es schwerpunktmäßig um den Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf das Wissen über Arzneimittel. Sergio Sismondo beschrieb beispielsweise, wie die

Gedankenwelt von Ärzten im medizinischen Alltag durch sogenannte „Key opinion leaders“ (KOL) beeinflusst wird (1,2). KOL sind respektierte medizinische Experten, die von pharmazeutischen Unternehmen gezielt eingesetzt werden, um den Absatz ihrer Produkte zu fördern. Sie selbst verkennen diesen Aspekt und schätzen sich als unabhängig ein. Für ihre Auftritte und Publikationen liefern ihnen die pharmazeutischen Unternehmen häufig vorgefertigte Folienvorträge oder Manuskripte. KOL sind auf jedem Kongress zu finden.

Außerdem beschrieb Sismondo den Prozess des „Ghost management“, der zu einer von einem pharmazeutischen Hersteller geplanten Publikation führt (1,3). An dessen Anfang steht das Ziel des pharmazeutischen Herstellers, ein Arzneimittel möglichst häufig zu verkaufen. Um es mit geeigneten Publikationen bewerben zu können, werden Studien geplant und durchgeführt, die die passenden Ergebnisse liefern sollen. Auf vorgefertigte Manuskripte setzen akademische Autoren ihre Namen, was der firmeninternen Forschung ein Siegel von

Unabhängigkeit und Glaubwürdigkeit verleiht. Akteure auf diesem Gebiet haben sich in verschiedenen Gesellschaften offiziell organisiert, wie z. B. der „International Society for Medical Publication Professionals“ und der „International Publication Planning Association“. Für seine Forschung hat Sismondo als verdeckter Ermittler an deren Treffen teilgenommen.

Zu den Grundsätzen der ISDB gehört es, dass sich die Mitglieder gegenseitig unterstützen. So werden beispielsweise von etablierten Bulletins Patenschaften für Zeitschriften übernommen, die sich gerade erst gründen oder aus sich entwickelnden Ländern stammen. Auf der Generalversammlung wurden dementsprechend Workshops abgehalten, in denen Kenntnisse z. B. zum Aufbau einer Website oder zum Verfassen von Texten für Laien vermittelt wurden.

Außerdem wurden Arbeitsgruppen gebildet, die in den nächsten Monaten Schwerpunktthemen der ISDB bearbeiten werden. Eine Arbeitsgruppe beschäftigt sich beispielsweise mit der Abfrage

von Interessenkonflikten bei den Mitarbeitern und Autoren der Bulletins. Formblätter sollen überarbeitet und den ISDB-Mitgliedern zur Verfügung gestellt werden. Wo Freiheit von Interessenkonflikten nicht möglich ist, gilt ihre Deklaration zurzeit als Mittel der Wahl, um den Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf medizinisches Wissen so gering wie möglich zu halten. Auch die Interessenkonflikte der Autoren der AVP werden regelmäßig abgefragt. In der letzten Zeit gibt es allerdings einige Hinweise, dass die Darlegung von Interessenkonflikten auch kontraproduktiv sein kann (4,5). Beispielsweise wurde in einer Studie deutlich, dass Fachleute, die ihre Interessenkonflikte offengelegt haben, die Meinung anderer stärker zu beeinflussen versuchen, als Fachleute, die das nicht getan haben (4). Transparenz von Interessenkonflikten ersetzt also nicht substantiellere Veränderungen in der medizinischen Forschung und Fortbildung, wie z. B. die vermehrte Förderung von klinischen Studien durch öffentliche Mittel.

Als Präsident der ISDB wurde Jörg Schaaber von der BUKO¹-Pharmakampagne aus Bielefeld für die nächsten drei Jahre wiedergewählt. Die Pharma-Kampagne wurde mit dem Ziel gegründet, die Aktivitäten der deutschen Pharmaindustrie in der Dritten Welt zu untersuchen (6). Ein Schwerpunkt ihrer Arbeit ist die

industrieeunabhängige Information von Patienten. In einer nationalen Zusammenarbeit geben die vier deutschen ISDB-Zeitschriften – der *Pharma-Brief* der BUKO-Pharmakampagne, der *Arzneimittelbrief*, das *Arzneitelegramm* und die *AVP* – die unabhängige Verbraucherzeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ heraus, in der aktuelle Entwicklungen aus dem Bereich der Medizin für Patienten und Angehörige verständlich aufbereitet und kommentiert werden, frei vom Einfluss der pharmazeutischen Industrie und ohne Werbung (7).

Literatur

1. Sismondo S: Managing Key Opinion Leaders and their Publications. Vortrag auf der ISDB General Assembly 2012 in Vancouver, 26. März 2012.
2. „Thought Leadership“. *Arzneimittelbrief* 2012; 46: DB01.
3. Sismondo S: Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? *PLoS Med* 2007; 4: e286.
4. Loewenstein G, Sah S, Cain DM: The unintended consequences of conflict of interest disclosure. *JAMA* 2012; 307: 669-670.

FAZIT

Finanzielle Unabhängigkeit ist eine Voraussetzung für intellektuelle Unabhängigkeit. Diesem Grundsatz folgen unabhängige Arzneimittelinformationsblätter auf der ganzen Welt, im Interesse der Patienten. Ihr Beitrag als Abonnent ermöglicht die Herausgabe der AVP als unabhängiges Arzneimittel-Bulletin der verfassten Ärzteschaft in Deutschland.

5. The PLoS Medicine Editors: Does Conflict of Interest Disclosure Worsen Bias? *PLoS Med* 2012; 9: e1001210.
6. <http://www.bukopharma.de/>
7. <http://gutepillenschlechtepillen.de/pages/index.php>

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Gisela Schott, Berlin
gisela.schott@akdae.de

¹ BUKO steht für Bundeskoordination

Erratum

Die in AVP 5/2012 auf Seite 116 angegebenen Kosten zu Zelboraf® (Vemurafenib) beziehen sich auf den Zeitraum eines Monats und betragen 12.549,92 Euro pro Monat.