



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 41 · Ausgabe 1 · Januar 2014



Arzneiverordnung
in der Praxis

1974 – 2014

40 Jahre unabhängige
Information über rationale
Arzneimitteltherapie

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 00
E-Mail: avp@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

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

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für
4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieemp-
fehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR
19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anfor-
derung richten Sie bitte an die Arzneimittel-
kommission abo@akdae.de. Bezug im Jahres-
abonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiver-
ordnung 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 Her-
stellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richt-
linien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu ver-
öffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktu-
ellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2014



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

Editorial

40 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)

Die Geschichte eines deutschen Arzneimittelbulletins

Seite 2

Das aktuelle Thema

Die Borreliose – Erkennung und Behandlung heute

Seite 4

Sonnenschein – aber wem nützt er?

Seite 6

Therapie aktuell

IgA-Nephropathie

Seite 7

Apixaban zur Behandlung akuter venöser Thromboembolien

Seite 9

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Kapitel III der „Polypill“

Seite 10

Neue Arzneimittel

RoActemra® (Tocilizumab) – neu zugelassene Indikation

Seite 12

Jetrea® (Ocriplasmin)

Seite 14

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arzneimittelinteraktionen durch Grapefruitsaft

Seite 16

Zitate

Mirabregon, ein neues Mittel zur Behandlung der Harninkontinenz der Frau

Seite 19

Hypomagnesiämie – Erkennung, Behandlung

Seite 20

Aus der Praxis – Für die Praxis

Die Prophylaxe der rezidivierenden Harnwegsinfektion

Seite 21

Was uns sonst noch auffiel

Schmerzmittel und Ausdauersport – eine gefährliche Kombination

Seite 22

In eigener Sache

Terminankündigung

Seite 24

40 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) Die Geschichte eines deutschen Arzneimittelbulletins

Die AkdÄ ist über viele Jahrzehnte seit ihrer Gründung im Jahre 1911 (1) vielen Kollegen und Kolleginnen vor allem durch ihr Standardwerk, die „Arzneiverordnungen“ präsent gewesen (2). Um die hausärztlich tätige Ärzteschaft auch zwischen den jeweiligen Neuerscheinungen des Buches „Arzneiverordnungen“ mit wichtigen aktuellen Arzneimittelinformationen zu versorgen, hob der seinerzeitige ungenannt rührige und unvergessene Geschäftsführer Dr. med. Karl-Heinz Kimbel 1974 die „Arzneiverordnungen in der Praxis“ aus der Taufe (3). Dieses Blättchen – heute würde man sagen: dieser Flyer – erschien zunächst auf je 4 Seiten im DIN-A4-Format in jährlich 4 bis 8 Ausgaben (Abb. 1). Es wurde

damals von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) – das waren noch Zeiten! – an alle Kassenärzte verteilt. Mit der Herausgabe des Heftes AVP war die Arzneimittelkommission ihrem Ziel, nämlich der regelmäßigen, unabhängigen Information über rationale Arzneitherapie, wieder ein wesentliches Stück näher gekommen. Ab 1979 wurde AVP dann im DIN-A5-Format gedruckt auf dem den Älteren unter uns noch erinnerlichen grauen Recycling-Papier (Abb. 2) und umfasste nun 8 – 12 Seiten. Im Jahr 1981 erreichte AVP immerhin 60.000 Kassenärzte; über Verteilerpatenschaften gelangte das Heft auch in die Hände von Klinikassistenten und Medizinstudierenden.

In den 90er Jahren wurde AVP dann regelmäßig dem Deutschen Ärzteblatt beigelegt; freilich war bekannt, dass viele Kollegen beim „Ausschütteln“ der vielen Reklamebeilagen die AVP damit auch – ungelesen und ahnungslos bezüglich der Wichtigkeit dieser Informationen für ihre Praxis – in den Papierkorb beförderten. Die Redaktion lag bis in die späten 80er Jahre bei Dr. med. Karl-Heinz Kimbel und wurde von ihm, man möchte heute rückblickend sagen, relativ autochthon betrieben.

Ab 1994 wurde sie dann mit großem Engagement von dem Göttinger Dermatologen und ordentlichem AkdÄ-Mitglied Prof. Dr. med. Helmut Ippen übernommen. Unter der Geschäftsführung von Dr. med.



Abb. 1: Titelseite AVP 1/74

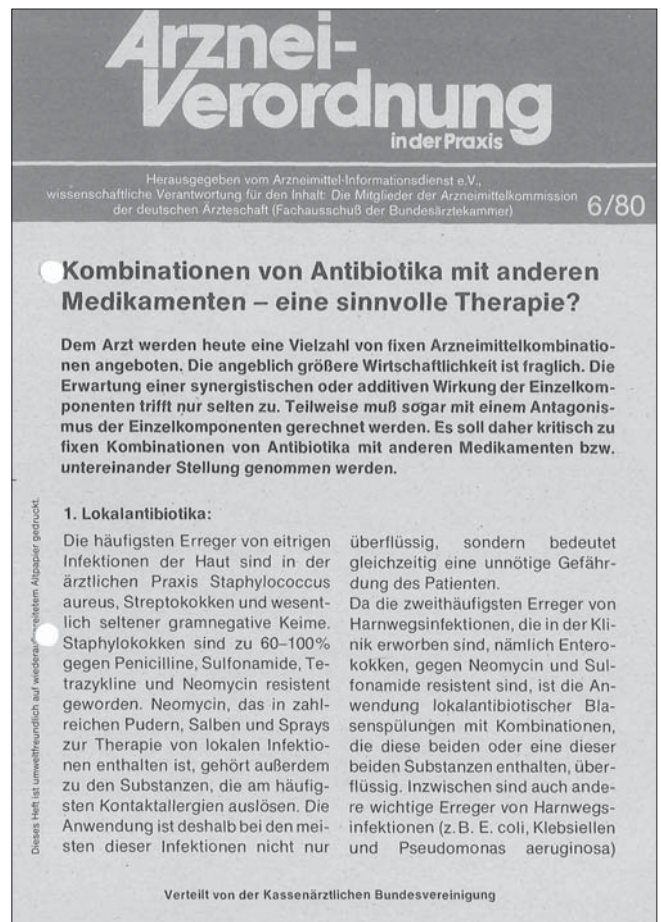


Abb. 2: Titelseite AVP 6/80

Karl-Heinz Munter wurde erstmals eine Geschäftsordnung erstellt, zur Unterstützung der Arbeit des Chefredakteurs ein Redaktionsbeirat berufen und damit die Redaktionsarbeit professionalisiert.

1997 war das Jahr erheblicher Veränderungen für die Zeitschrift: Sie erschien jetzt in einem modernen Layout mit 20 bis 24 DIN-A4-Seiten. Die Redaktion liegt seitdem in den bewährten Händen des Internisten und ordentlichen AkdÄ-Mitglieds Prof. Dr. med. Dietrich Höffler. Im gleichen Jahr war eine weiterhin kostenlose Verteilung der Zeitschrift an die Ärzteschaft nicht mehr möglich, sodass AVP auf eigene kommerzielle Füße gestellt werden musste. Ab 1997 kann die AVP nur im Abonnement gegen eine Schutzgebühr bezogen werden. Es ist dem Geschick von Dr. med. Karl-Heinz Munter zu verdanken, dass diese schwierige, kurzfristig notwendig gewordene Umstellung gelang. Die künftigen Abonnenten der AVP hatten den Vorteil, dass ihnen die seit 1996 in dichter Folge herausgebrachten evidenzbasierten „Therapieempfehlungen“, in anderen Worten Leitlinien der AkdÄ kostenlos als Beilage zu den regulären Heften geliefert wurden. Die erste Therapieempfehlung der AkdÄ „Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen“ erschien im Februar 1996.

Auch das Jahr 2005 muss speziell erwähnt werden: AVP wurde als Vollmitglied der International Society of Drug Bulletins (ISDB) aufgenommen, einem weltweiten Zusammenschluss kritischer und unabhängiger Arzneimittelbulletins. Seitdem findet sich das ISDB-Logo jeweils auf der Titelseite.

Die „Arzneiverordnung in der Praxis“ war nicht das erste deutsche Arzneimittelbulletin bei seiner Gründung im Jahr 1974. Seit 1967 erscheint der von H. Herxheimer u. a. gegründete „Arzneimittelbrief“ (AMB) in monatlicher Folge, der über Jahrzehnte von Dr. med. D. von Herrath und dem ordentlichen AkdÄ-Mitglied Prof. Thimme, beide Internisten, herausgegeben wurde. Die jetzigen Herausgeber sind von Herrath und der AkdÄ-Vorsitzende Prof. Ludwig. Im Jahr 1970

kam zunächst in Form von Flugblättern eines „Arbeitskreises Arzneimittelpolitik Berlin“ das „Arzneitelegramm“ (a-t) hinzu, das zunächst von Dr. med. U. Moebius, später dann bis heute von Wolfgang Becker-Brüser herausgegeben wurde.

AVP, als ein pharmaunabhängiges Informationsblatt der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat rückblickend seinen herausragenden Platz mit seinem breitgestreuten Angebot von Informationen aus allen Bereichen der hausärztlichen Tätigkeit gefunden. Es werden Artikel von A wie Augenheilkunde (Altersbedingte Makuladegeneration) bis zu Z wie Zahnheilkunde (wie etwa einem Artikel zur Parodontitis und Stomatitis aphthosa) angeboten. In AVP wird oftmals auch zusammenhängend über einzelne Krankheitsbilder und deren Behandlungsmöglichkeiten informiert, wie z. B. die Psoriasis oder die Borreliose. Die Autorenbeiträge sind immer namentlich gezeichnet und sind vom wissenschaftlichen Beirat der AVP begutachtet. Sie liegen deshalb prinzipiell auf der Linie der AkdÄ, ohne die Verantwortlichkeit der Autoren für ihren Beitrag in Frage zu stellen. Selbstverständlich ist der Status evtl. Interessenskonflikte von den Autoren darzulegen.

Lohnt es sich für die deutsche Ärzteschaft, drei – oder mit dem „Pharmabrief“ der BUKO-Pharmakampagne vier – solcher Bulletins zur Verfügung zu haben? Ich meine schon, denn die genannten Blätter inklusive AVP sind so unterschiedlich wie die Erwartungen und Voreinstellungen der sie abonnierenden Kollegen und Kolleginnen. Während das a-t mit seinen rot-weißen Heften von Anfang an in seinen teilweise durchaus aggressiven Texten und „Enthüllungen“ die Konfrontation, ja den Skandal und die politische Aufmerksamkeit suchte (und erhielt), legte das AMB mit seiner Aufmachung in schwarz und gelb eher Wert auf sehr gründliche, abwägende, gewiss nicht weniger kritische aber im Vergleich zum a-t etwas mehr akademisch gestaltete Texte.

So geht auch der Redaktion von AVP der Stoff gewiss nicht aus: in den letzten

zehn Jahren sind rund 960 Beiträge in den weiß-grünen Heften von AVP erschienen, die sich auf insgesamt zehn verschiedene Rubriken verteilen.

Dass uns mit dem a-t und dem AMB vieles in unseren Zielsetzungen weiterhin verbindet, zeigt sich an der Herausgabe unserer gemeinsam redigierten und zunehmend erfolgreicher werdenden unabhängigen Laienzeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen“, die im gleichen Verlag wie das AMB sechsmal im Jahr erscheint.

So hat sich „Arzneiverordnung in der Praxis“ aus den kleinen bescheidenen Anfängen in den 70er Jahren zu einem Projekt der AkdÄ entwickelt, das sich sehen lassen kann, das die Anliegen der AkdÄ sichtbar vertritt und dem wir für die Zukunft das nicht nachlassende Interesse unserer Leser und ein anhaltendes Engagement unserer vielen ehrenamtlich für uns schreibenden Autoren wünschen.

Literatur

1. Vor 100 Jahren – Gründung der Arzneimittelkommission. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2011; 38: 2.
2. Müller-Oerlinghausen B: Die „Arzneiverordnungen“ der AkdÄ in der 22. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2011; 38: 2–4.
3. Schröder JM, Düppenbecker H, Müller-Oerlinghausen B, Scheler F: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart. Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am 26./27. April 1952 in Göttingen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003.

*Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, ehemaliger Vorstandsvorsitzender und Ehrenmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
bruno.mueller-oerlinghausen@web.de*

Die Borreliose – Erkennung und Behandlung heute

Die Lyme-Borreliose, benannt nach dem Örtchen Lyme in Connecticut, wo 1975 ein auffallender Cluster von rheumatologischen Erkrankungen Anlass zur Entdeckung der Krankheitsentität war, wird heute meist nur „Borreliose“ genannt. Weltweit gibt es zwar eine ganze Reihe anderer Borreliosen, im Alltag spielen diese aber kaum eine Rolle. Die hier besprochene Lyme-Borreliose wird von mehreren, sehr ähnlichen Borrelienarten verursacht, wir sprechen von *Borrelia burgdorferi* „sensu lato“.

Gemeinsam ist allen Borrelien, dass die Übertragung durch Zecken erfolgt, lediglich das Rückfallfieber (*Borrelia recurrentis*) wird durch Körperläuse übertragen. Im natürlichen Kreislauf leben Borrelien hauptsächlich in Mäusen und werden von Zecken auf jeweils neue Mäusegenerationen übertragen. Die Maus erkrankt durch die Borrelieninfektion nicht, es kommt aber zu einer lebenslangen Bakteriämie. Dadurch kann eine Zecke den Erreger jederzeit wieder aufnehmen und bei der nächsten Blutmahlzeit weitergeben. Menschen und andere Großsäuger sind dagegen epidemiologische Sackgassen, sie lassen keine Bakteriämie zu.

Hauptüberträger sind Schildzecken der Gattung Ixodes, bei uns *Ixodes ricinus*. Diese Zecken sind transovariell (quasi von Geburt an) bereits zu 1% infiziert, nach der ersten Blutmahlzeit der Larve auf einer Maus und der anschließenden Häutung zur Nymphe finden wir etwa 15% Durchseuchung, bei der adulten Zecke bis zu 50%.

Wir haben 5.000 an Patienten gefundene Zecken untersucht (1). Aus dieser Untersuchung stammen wichtige Kennzahlen: Etwa 80% der an Menschen gefundenen Zecken sind Nymphen. Durchschnittlich 15% dieser Zecken enthalten Borrelien, bei einem Viertel der borrelienhaltigen Zecken kommt es zur Übertragung. Das globale Risiko, nach einem

Zeckenstich an Borreliose zu erkranken, beträgt also ca. 4%. Damit ist eine generelle antibiotische Prophylaxe nach Zeckenstich abzulehnen, da man 96 von 100 Patienten unnötig behandeln würde. Eine amerikanische Arbeitsgruppe (2) hat eine prophylaktische Gabe einer Einzeldosis Doxycyclin für sinnvoll erachtet, die tatsächlichen Ergebnisse dieser Studie rechtfertigt das aber unseres Erachtens nicht, da die Fallzahlen dieser Untersuchung zu klein waren, um eine Evidenz zu begründen.

Klinischer Verlauf der Infektion

Nach der Übertragung des Erregers durch Zeckenstich gibt es zunächst ein obligates klinisch symptomfreies Intervall von etwa 7–10 Tagen. Der Erreger breitet sich langsam zentrifugal von der Stichstelle nach peripher aus. Erst mit dem Einsetzen der zellulären Immunantwort nach frühestens sieben Tagen strömen Lymphozyten und Plasmazellen in das betroffene Areal der Haut ein und machen so das Erythema migrans (EM) sichtbar. Das Erythem hat beim Erscheinen bereits eine Größe von mindestens vier Zentimetern und wächst dann täglich um 3–6 mm.

Das Erythema migrans zeigt keine ekzematösen Elemente, da die Epidermis nicht betroffen ist. Die Oberhaut ist glatt und schuppt nicht. Das EM ist eine Blickdiagnose.

Wird ein EM diagnostiziert, ist die Behandlung unverzüglich einzuleiten. Eine serologische Untersuchung auf Borrelienantikörper ist zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll, da in den meisten Fällen noch keine Antikörper nachweisbar sind.

Erstaunlicherweise fehlen auch heute noch größere aussagekräftige Studien, die ausreichende Evidenz für Therapieempfehlungen bieten würden. Die meisten Untersuchungen sind Jahrzehnte

alt und haben nur kleine Fallzahlen eingeschlossen. Trotzdem hat sich im Laufe der Jahre ein standardisiertes Vorgehen etabliert (3).

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum zwölften Lebensjahr geben wir heute entweder Amoxicillin oder Cefuroximaxetil über 20 Tage in gewichtsadaptierter Dosis. Bei Allergien gegenüber Beta-laktamantibiotika ist Azithromycin möglich, ggf. auch Clarithromycin.

Roxithromycin ist zu vermeiden, da es nicht in Studien abgesichert werden konnte. Oralpenicilline außer Amoxicillin sind in vitro schlecht wirksam und deshalb ebenfalls zu vermeiden.

Bei Erwachsenen wird häufig 2 bis 3 mal 100 mg Doxycyclin täglich über 20 Tage verordnet, wobei auf Schutz vor UV-Strahlung zu achten ist und Milchprodukte vermieden werden sollen. Bei Unverträglichkeit kann wie bei Kindern auf Amoxicillin oder Cefuroximaxetil ausgewichen werden. Azithromycin ist ebenfalls wirksam, muss aber kontinuierlich über mindestens zehn Tage gegeben werden.

Schwangere mit Erythema migrans sind konsequent zu behandeln, das es vor allem bei Infektionen im ersten Trimenon zur Übertragung auf das Ungeborene kommen kann. Folgen können Fehlgeburten und Totgeburten sein. Für Schwangere geeignet sind Amoxicillin und Cefuroximaxetil.

Borrelieninfektionen in der Generalisationsphase

Wenn sich die Borrelien in der Haut langsam nach peripher weiterverbreiten, so werden sie früher oder später ein Blutgefäß durchwandern und die Bakteriämie beginnt. Diese kann wegen der relativ geringen Keimzahl subklinisch verlaufen und so völlig unbemerkt bleiben. Sie kann aber auch mit Grippegefühl,

Abgeschlagenheit und Nachtschweiß verbunden sein.

Dann kann es zu ersten Organmanifestationen, zum Beispiel einer Lyme-Karditis, kommen.

Da die Symptomatik der Generalisationsphase sehr uncharakteristisch ist, fehlen Therapiestudien zu diesem Stadium völlig, es herrscht aber Konsens, dass auch in dieser Phase meist noch eine orale Antibiotikatherapie ausreicht.

Neuroborreliose

In einigen Fällen (ca. 5 % der Infektionen) breitet sich der Erreger nicht unbedingt haematogen, sondern entlang peripherer Nerven aus. Dies führt zu heftigsten Schmerzen zunächst in der betroffenen Extremität, dann zu aufsteigender Schmerzsymptomatik (Polyradikulitis) und schließlich zum Vollbild der Neuroborreliose („Bannwarth-Syndrom“) mit entzündlichem Liquorbefund. Facialisparesen können auftreten, sind aber nicht obligat. Bei der Liquorpunktion findet man eine erhöhte Zellzahl und eine autochthone Antikörperproduktion, was mit der Reiber-Formel bewiesen wird. Diese Formel setzt das Verhältnis der Borrelienantikörper im Serum und im Liquor in einen Vergleich zum Verhältnis Albumin im Serum und Liquor. So kann man feststellen, ob im Liquorraum selbst Antikörper gebildet werden oder diese nur aus dem Serum stammen.

Auch Neuroborreliosen können noch mit Doxycyclin behandelt werden, da dieses liquorgängig ist. Im Allgemeinen wird man aber intravenös mit Ceftriaxon oder Cefotaxim behandeln (siehe Tabelle 1).

Die Borreliose im Spätstadium (chronische Phase)

Nach der Erregergeneralisation werden Antikörper gebildet und die von Lymphozyten und Makrophagen erreichbaren Borrelien werden eliminiert. Lediglich an „immunologisch privilegierten Orten“, zum Beispiel in der kollagenen Faser, können Nester von Borrelien überleben (4). Diese Nester sind Ursache für die Symptome des Spätstadiums, die

Tabelle 1: Therapie der Neuroborreliose

Doxycyclin 3 x 100 mg/20 Tage oral
Cefotaxim 2 x 3 g/15 Tage intravenös
Ceftriaxon 2 g/14 Tage intravenös

sich im Wesentlichen auf den Bewegungs- und Stützapparat konzentrieren. Myalgien und Arthralgien, öfter auch Arthritiden großer Gelenke, sind charakteristisch für die chronische Infektion, oft begleitet von starker Abgeschlagenheit und nächtlichen Schweißausbrüchen.

Oft bleiben die Patienten auch für längere Zeit asymptomatisch. Daher kann man bei Reihenuntersuchungen oder Stichproben immer wieder Patienten finden, die zwar hohe Antikörper gegen Borrelien haben, aber zum Zeitpunkt der Untersuchung keine klinischen Beschwerden zeigen.

Dies hat zur Annahme geführt, dass Borrelieninfektionen auch spontan ausheilen können. Zwei Langzeituntersuchungen haben diese Theorie widerlegt. Petersen (5) hat in einer Langzeituntersuchung an 1.849 Patienten in den USA gefunden, dass der letzte zunächst asymptomatisch seropositive Patient nach acht Jahren symptomatisch wurde. Wir haben in der Kraichtal-Studie (6) zeigen können, dass ebenfalls spätestens nach acht Jahren eine Krankheitsaktivität auftrat.

Langzeitstudien, die gezeigt hätten, dass es Spontanheilungen gibt, existieren dagegen nicht.

Gleichzeitig konnten wir zeigen, dass auch die Chronische Borreliose durch eine intravenöse Therapie geheilt werden kann und dass die spezifische Immunantwort nach Jahren wieder verschwindet, wenn die Therapie erfolgreich war (7).

Tabelle 2: Therapie der chronischen Borreliose

Cefotaxim 2 x 3 g/Tag über 15 Tage intravenös (2 x 40mg/kg KG)
Ceftriaxon 2 g/Tag über 14 Tage intravenös (25 mg/kg KG)
Alternativen bei Allergie gegen Cephalosporine:
Penicillin G 4 x 5 MegaE,
Imipenem, Doxycyclin i.v. (nicht durch Studien abgesichert)

Auch für das chronische Stadium existieren nur wenige Therapiestudien. Dattwyler (8) hat gefunden, dass Ceftriaxon Vorteile gegenüber Penicillin G hat (8). Wir konnten zeigen, dass Cefotaxim ebenfalls dem Penicillin G überlegen ist (9).

In den USA hat es sich eingebürgert, über längere Zeiträume mit oralem Doxycyclin zu behandeln, obwohl bis heute keine kontrollierte Studie die Wirksamkeit bewiesen hätte. Die Begründung dafür ist wohl eher in der Tatsache zu suchen, dass Hausärzte und Internisten in den USA aus Haftungsgründen keine ambulanten intravenösen Antibiotikagaben durchführen.

Viel diskutiert wurde eine Studie von Klemperer (10), der gefunden haben will, dass eine erneute i.v.-Therapie bei Patienten, die an persistenten Symptomen leiden und bereits einmal antibiotisch behandelt worden waren, keinen Erfolg bringt. Dieser Studie fehlt jede Aussagekraft, da Klemperer auch „seronegative“ Borreliose-Patienten eingeschlossen hat. Eine seronegative Borreliose gibt es aber im Spätstadium definitiv nicht.

Literatur

1. Maiwald M, Oehme R, March O et al.: Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 103–108.
2. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al.: Single-dose prophylaxis against Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 371–373.
3. Breier F, Kunz G, Klade H et al.: Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24: 69–72.

FAZIT

Die Borreliose ist eine bakterielle Infektion, die durch Zecken übertragen wird. Die Zecken ihrerseits nehmen die Erreger von Mäusen auf. Diese erkranken nicht, stellen also ein unerschöpfliches Reservoir dar. Nur 4 % aller Zeckenbisse führen beim Menschen zu einer Infektion, sodass eine generelle Antibiotikagabe nach einem Zeckenstich nicht zu rechtfertigen ist. Wird der Erreger übertragen, kommt es nach einem symptomfreien Intervall von etwa 7–10 Tagen zum Erythema migrans, das beim Erscheinen bereits eine Größe von mindestens vier Zentimetern hat und dann täglich um 3–6 mm wächst. Zu behandeln ist mit Doxy-

cyclin, Amoxicillin oder Cefuroximaxetil über 20 Tage. Bei Allergien gegenüber Betalaktamantibiotika ist Azithromycin möglich. Kommt es zur Bakteriämie, kann diese subklinisch verlaufen und nur mit Grippegefühl, Abgeschlagenheit und Nachtschweiß verbunden sein. In einigen Fällen (ca. 5 % der Infektionen) breitet sich der Erreger nicht unbedingt hämatogen, sondern entlang peripherer Nerven aus (Neuroborreliose). Sie muss über 20 Tage mit Doxycyclin oral oder über 14 Tage mit Cefotaxim oder Ceftriaxon intravenös behandelt werden. Die chronische Borreliose entsteht so: nach der Bakteriämie werden Antikörper ge-

bildet und die von Lymphozyten und Makrophagen erreichbaren Borrelien werden eliminiert. Lediglich an „immunologisch privilegierten Orten“, zum Beispiel in der kollagenen Faser, können Nester von Borrelien überleben. Diese Nester sind Ursache für die Symptome des Spätstadiums, die sich im Wesentlichen auf den Bewegungs- und Stützapparat konzentrieren. Auch in diesem Stadium ist noch eine antibakterielle Therapie angezeigt und erfolgreich. Da die Erkrankung durch die anfangs nur mäßig ausgeprägte und wenig spezifische Symptomatik „tückisch“ ist, sollte in jedem Zweifelsfall ein Borrelientiter angefordert werden.

4. Haupl T, Hahn G, Rittig M et al.: Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1621–1626.

5. Petersen LR, Sweeney AH, Checko PJ et al.: Epidemiological and clinical features of 1,149 persons with Lyme disease identified by laboratory-based surveillance in Connecticut. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 253–262.

6. Hassler D: Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet: Daten zur Vektorökologie, Epidemiologie, Serologie und Klinik, Therapie und

Therapiekontrolle Habilitationsschrift. Universität Heidelberg, 1998.

7. Hassler D, Schnauffer M, Ehrfeld H, Müller E: Disappearance of specific immune response after successful therapy of chronic Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2004; 293 Suppl 37: 161–164.

8. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ: Treatment of late Lyme borreliosis—randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1: 1191–1194.

9. Hassler D, Zoller L, Haude M et al.: Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease—prospective,

randomized therapeutic study. *Infection* 1990; 18: 16–20.

10. Klempner MS, Hu LT, Evans J et al.: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85–92.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*PD Dr. med. D. Hassler, Kraichtal
Dieter.Hassler@t-online.de*

Sonnenschein – aber wem nützt er?

Verstärkte Transparenz industrieller Zuwendungen an die Ärzteschaft.

In den USA ist jetzt der sog. Physicians Payment Sunshine Act in Kraft getreten. Er bedeutet nicht, dass jetzt in allen Praxen die Sonne aufgeht, sondern, dass mehr Licht in die finanziellen Beziehungen von Pharmaindustrie und Ärzteschaft dringen soll. Die Hersteller von Arznei- und Heilmitteln werden gesetzlich verpflichtet, sämtliche Zahlungen an Ärzte und akademische Krankenhäuser im Detail offen zu legen. Und

zwar muss jede Zahlung, die 10 US \$ im Einzelfall oder 100 \$ im Jahr übersteigt, gemeldet werden unter Angabe des Empfängers und des Zwecks der Zahlung. Jeder Patient kann dann also im Internet nachschauen, wieviel Geld sein Doktor oder Spital von einem oder mehreren Pharma-Unternehmen erhält.

Auf Antrag von drei Berliner Delegierten hat auch der diesjährige Deutsche Ärztetag eine entsprechende gesetzliche Regelung für Deutschland gefordert (1). Patienten sollen durch diese Informati-

on in die Lage versetzt werden, ihnen vorgeschlagene Therapien kritisch zu bewerten und damit selber ihren Teil zum Kampf gegen die Inflation der Gesundheitskosten beizutragen.

Eine solche Regelung wird auch von der AkdÄ begrüßt, denn es ist sicher unser aller Credo, dass „Transparenz“ in diesen Dingen nützlich und notwendig ist. Nun haben wir ja wohl alle eine mehr oder minder große Ecke Gutmenschen in uns und werden uns vielleicht nicht so ganz präzise Gedanken machen, welches

die tatsächlichen Konsequenzen von dieserart vermehrtem Sonnenschein sein können. Darüber reflektieren aber Rosenthal und Mello (2) von der Harvards School of Public Health in ihrem kürzlich im NEJM erschienenen Artikel, der die Frage stellt: Sonnenschein als Desinfektionsmittel?

Die Autoren geben sich skeptisch bezüglich des erwünschten „rationalen“ Verhaltens von Patienten und weisen u. a. auf Erfahrungen hin, dass die seit vielen Jahren vorliegenden, öffentlich zugänglichen Informationen über die Qualität von Ärzten und Krankenhäusern das Verhalten der „Verbraucher“ scheinbar nicht nennenswert verändert haben (3). Auch wenn Daten über die Sterblichkeit von Patienten eines Herzchirurgen zugänglich sein sollten, so wird der Patient, der diese Daten zudem gar nicht kennt bzw. sucht, „seinen“ Chirurgen vermutlich nach ganz anderen Kriterien auswählen. Die zur Verfügung stehenden „Sonnenschein“-Daten werden vermutlich recht komplex sein, und ein Patient dürfte schwerlich entscheiden können, ob sie nun bezogen auf seinen individuellen Arzt und seine Krankheit sich positiv oder negativ auswirken werden. Man sollte sich vielleicht als eine denkbare Analogie aus dem Finanzbereich in Erinnerung rufen, dass auch private Anleger die ubiquitär vorhandenen Informationen etwa zum Aktien- oder Anleihenmarkt keineswegs mehrheitlich zu ihrem Vorteil nutzen.

Aber könnte die Transparenz nicht einen positiven Einfluss auf die Ärzte und Ärz-

tinnen selber haben? Sie werden vielleicht in Zukunft keine Zuwendungen der Industrie mehr annehmen, um nicht Misstrauen ihrer Patienten, üble Nachrede seitens ihrer Kollegen oder journalistische Bösartigkeiten auf sich zu ziehen? Es gibt nun freilich keine Studien, die solche „positiven“ Effekte belegen. Ja, es sind sogar pervertierte Auswirkungen aufgrund experimenteller Ergebnisse denkbar: die Ärzte mit offen gelegten Interessenkonflikten könnten erst recht industrie-beeinflusste inadäquate therapeutische Empfehlungen geben in der Überzeugung, solche schräge Information sei dadurch gerechtfertigt, dass der Patient ja gewarnt sei (4).

Expertise in der Interpretation von „Sunshine“-Daten kann man wohl am ehesten bei den Krankenkassen vermuten. Sie dürften sehr wohl auf die Idee kommen, das Ordnungsverhalten solcher Ärzte kritisch unter die Lupe zu nehmen, denen auffällig hohe bzw. häufige finanzielle „Unterstützung“ zuteil geworden ist, in der Hoffnung, dadurch Geld zu sparen.

Ob und wie die verschärfte Transparenz das Verhalten der Pharmahersteller selbst verändert, ist ebenfalls schwer vorauszusagen. Und ob sich solche Veränderung im Mittel nützlich für das Gesundheitswesen auswirken wird, dürfte zunächst einmal davon abhängen, so Rosenthal und Mello, in welchem Umfang bisher oder künftig geleistete Zahlungen wissenschaftliche und klinische Aktivitäten sinnvoll unterstützen oder aber inadäquates ärztlich-therapeutisches Verhalten verstärken.

FAZIT

Es ist nicht unvernünftig anzunehmen, dass zu enge finanzielle Verflechtungen zwischen Ärzteschaft und Industrie einen ungesunden Effekt auf die Praxis der Medizin haben. Mehr Licht auf diese Abhängigkeiten zu werfen, wird aber vermutlich nur dann eine „desinfizierende“ Wirkung haben können, wenn dieses Licht durch die Linse kundiger und motivierter Mittler gefiltert wird.

Literatur

1. Rudat S: Rote Karte aus Berlin. Berliner Ärzte 2013; 50 (7): 15–19.
2. Rosenthal MB, Mello MM: Sunlight as disinfectant--new rules on disclosure of industry payments to physicians. N Engl J Med 2013; 368: 2052–2054.
3. Werner RM, Asch DA: The unintended consequences of publicly reporting quality information. JAMA 2005; 293: 1239–1244.
4. Loewenstein G, Sah S, Cain DM: The unintended consequences of conflict of interest disclosure. JAMA 2012; 307: 669–670.

Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor verneint.

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

Therapie aktuell

IgA-Nephropathie

Die häufigste primäre Glomerulonephritis weltweit ist die IgA-Nephropathie. Die wichtigsten Aspekte dieser Erkrankung wurden kürzlich in einer Übersicht zusammengefasst (1).

IgA-Ablagerungen im Mesangium kennzeichnen die Erkrankung. Das mesangiale IgA gehört ausschließlich der Unterklasse IgA1 an und hat vergleichsweise wenig Galaktose. Lichtmikroskopisch

variieren die Veränderungen: Eine Vermehrung der mesangialen Matrix und eine Hyperzellularität sind häufig. Fokale Nekrosen, segmentale Vernarbungen, aber auch Halbmondbildungen in der

Bowmanschen Kapsel kommen vor. Eine systematische Unterteilung ist in der „Oxford Klassifikation“ niedergelegt. Immunkomplexablagerungen finden sich vorwiegend in mesangialen und paramesangialen Gebieten. Die charakteristischen histologischen Veränderungen sehen einer Schönlein-Henoch-Nephritis sehr ähnlich.

Symptome

In Nord Amerika tritt bei bis zu 75 % der Kinder und jungen Erwachsenen mit IgA-Nephropathie eine Makrohämaturie während eines Infektes der oberen Luftwege oder des Gastrointestinaltraktes auf. Bei Diagnosestellung leiden 50 % der Erwachsenen über 30 Jahren an einer Niereninsuffizienz Stadium III-V (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/Min). Ein nephrotisches Syndrom ist selten.

Pathogenese

Die IgA-Nephropathie ist eine systemische Erkrankung, die „nur nebenbei“ auch die Nieren schädigt. Eine Wiederkehr der Erkrankung nach Transplantation ist häufig, während Spenderorgane von subklinisch erkrankten Patienten wieder gesund werden. In der Pathogenese scheint das Glykolisierungsmuster des IgA mit einem Mangel an Galaktose eine Rolle zu spielen. Wegen dieses Mangels an Galaktose wird N-Acetylgalactosamin exponiert. An diese Region binden IgG- oder IgA1-Antikörper und bilden zirkulierende und sich ablagernde Immunkomplexe. Somit ist die IgA-Nephropathie eine Autoimmunerkrankung. Diese Komplexe können in der Leber nicht abgebaut werden und erreichen so das kapilläre Netzwerk der Nieren. Einige Viren und Bakterien exprimieren ebenfalls N-Acetylgalactosamin auf ihren Zelloberflächen, was wahrscheinlich Kreuzreaktionen mit dem Galaktose-defizienten IgA1 erklärt. Im Mesangium führen die Immunkomplexe zu einer Stimulation von Angiotensin II, Aldosteron, Zytokinen usw. Da auch einige Laborwertveränderungen bei der IgA-Nephropathie und der Schönlein-Henoch-Erkrankung übereinstimmen, wurde die Idee geäußert, dass dies nur

zwei verschiedene klinische Ausprägungen derselben Erkrankung seien.

Genetik

Genetische Faktoren scheinen ebenfalls eine wesentliche Rolle zu spielen: 75 % der Patienten haben erhöhte Spiegel an Galaktose-verarmten IgA1, ebenso wie 30 – 40 % der Verwandten ersten Grades. Dennoch erkranken die meisten Verwandten nicht. Risiko-Gene befinden sich auf fünf Loci, die auch bei der Neigung zu Multipler Sklerose, entzündlichen Darmerkrankungen und Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen.

Biomarker

Der Serumspiegel an verändertem IgA1 ist häufig erhöht. Sensitivität und Spezifität reichen jedoch für eine Diagnose der Erkrankung nicht aus. Glycan-spezifische IgG-Antikörper könnten sich hier vielleicht einmal als Hilfe erweisen. Proteom-Analysen des Urins wecken ebenfalls Hoffnungen, die Erkrankung diagnostizieren zu können. Sie sind aber noch sehr teuer.

Häufigkeit

Die IgA-Nephropathie ist die häufigste Glomerulonephritisform im Erwachsenenalter. Die absolute Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung ist jedoch unklar, da man für die Diagnosestellung eine Nierenbiopsie braucht. In japanischen Studien wurden in bis zu 16 % der Spendernieren IgA-Ablagerungen gefunden und in 2 % auch mesangiale Veränderungen. Die Inzidenz der IgA-Nephropathie (bioptisch verifiziert) wird mit 1/100.000 Einwohner angenommen.

Verlauf

Der klinische Verlauf der IgA-Nephropathie ist sehr unterschiedlich. Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf sind: Eiweißausscheidung von mehr als 1 g/Tag, ein Blutdruck von mehr als 140/90 mm Hg, eine eingeschränkte Nierenfunktion bei Diagnosestellung und schwere histologische Veränderungen. Das 20-Jahres-Nierenüberleben ohne Dialyse beträgt 96 % für Patienten ohne und 36 % für Pa-

tienten mit Risikofaktoren. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Nieren beträgt 90 % für Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Diagnosestellung.

Viele Patienten haben lang anhaltende Remissionen, obwohl weiterhin glomerulär abgelagertes IgA gefunden wird. Patienten mit Makrohämaturie und Verschlechterung der Nierenfunktion erholen sich oft wieder.

Histologische Veränderungen

In der Oxford-Klassifikation sind Patienten mit einer GFR < 30 ml/Min. ausgeschlossen. Drei histologische Merkmale zeigten unabhängig voneinander eine schlechte Prognose an: Mesangiale Hyperzellularität, segmentale Glomerulosklerose, tubuläre Atrophie und interstielle Nephrose.

Behandlung

Infolge der Seltenheit der Erkrankung stehen klinische Studien, die den Kriterien der EBM (evidenz-basierten Medizin) standhalten, nicht zur Verfügung. Unbestritten und einleuchtend ist eine Einstellung der Hypertonie mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern, was meist auch zu einer Minderung der Proteinurie führt. Der Blutdruck sollte unter 130/80 gesenkt werden, die Proteinurie möglichst weniger als 1 g/24 Std. betragen. Bei größerer Proteinurie ist es das Ziel, den Blutdruck unter 125 mm Hg systolisch zu halten. Bleiben die Patienten trotz dieser Maßnahmen über 3 bis 6 Monate bei einer Proteinurie > 1 g, werden Fischöl und/oder eine 6-monatige Glucocorticoidtherapie empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid oder Azathioprin wird nur bei Patienten mit Halbmonden in mehr als 50 % der Glomeruli oder einer sich rasch verschlechternden Nierenfunktion angeraten. Nicht empfohlen werden Mycophenolat, Thrombozytenaggregationshemmer und eine Behandlung mit Immunsuppressiva, sobald die GFR einmal unter 30 ml/Min. gefallen ist. Eine prophylaktische Tonsillektomie wird kontrovers beurteilt.

Patienten mit milder Erkrankung (Protein/Kreatinin Ratio < 0,2) brauchen nur

beobachtet und müssen nicht behandelt werden.

Transplantiert man terminal gewordene Patienten mit IgA-Nephropathie, erscheinen häufig erneut IgA-Ablagerungen in den Nieren. Dennoch werden einige dieser Patienten nicht symptomatisch. Das Risiko einer erneuten Erkrankung im Transplantat beträgt 50 % mit dem Risiko eines Transplantatversagens von 5 %.

FAZIT

Die IgA-Nephropathie ist eine Autoimmunerkrankung, deren Pathogenese immer besser verstanden wird. Leider hat dieses Verständnis noch nicht zu einer zielgerichteten Therapie geführt. Die Inzidenz wird für die USA mit 1/100.000 Einwohnern geschätzt.

Literatur

1. Wyatt RJ, Julian BA: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2402–2414.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Apixaban zur Behandlung akuter venöser Thromboembolien

Venöse Thromboembolien mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 Fällen pro 1000 Einwohner sind häufige Ursachen für vaskuläre Todesfälle nach Herzinfarkten und Schlaganfällen. Konventionell werden niedermolekulare Heparine (z. B. Enoxaparin) oder das Pentasaccharid Fondaparinux subkutan eingesetzt, oft überlappend mit oralen Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin). Die damit verbundenen Probleme sind bekannt.

Die Situation hat sich durch die Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) dramatisch verändert. Espinola-Klein und Weißer haben 2011 die Ergebnisse der RECOVER-Studie (Dabigatran versus Warfarin) und der EINSTEIN-Studie (Rivaroxaban versus Warfarin) bei Patienten mit tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie ausführlich beschrieben (1). Aktuell

wurden nun auch die Ergebnisse der AMPLIFY-Studie (Apixaban versus Enoxaparin/Warfarin) veröffentlicht, die nachfolgend vorgestellt werden (2).

Apixaban

Apixaban (Eliquis®-Filmtabletten zu 2,5 und 5 mg) ist ein oraler Faktor Xa-Inhibitor, bislang zugelassen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II – IV). Apixaban ist auch zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen.

AMPLIFY

Das Akronym steht für: „Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy“. Die Studie wurde von August 2008 bis August 2012 an 358 Zentren in 28 Ländern durchgeführt. Insgesamt wurden 5.395 Patienten eingeschlossen. Die Studie war doppelt verblindet und doppel-dummy, d. h. Apixaban-Patienten erhielten zusätzlich Placebo-Injektionen für Enoxaparin und Placebo-Tabletten für Warfarin, während Patienten mit der konventionellen Therapie zusätzlich Placebo-Tabletten für Apixaban erhielten.

Der Aufwand für diese Studie war also extrem hoch. Die entscheidenden Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst

Apixaban ist der konventionellen Therapie im Hinblick auf den primären Wirk-

Tabelle 1: AMPLIFY (modifiziert nach (2))

5.395 Patienten (57 ± 16 Jahre, 59 % Männer) mit tiefer Venenthrombose (65,4 %), Lungenembolie (25,2 %) oder beides (8,8 %). Randomisation: Apixaban (10 mg zweimal täglich über 7 Tage, gefolgt von 5 mg zweimal täglich über 6 Monate) versus konventionelle Therapie, d.h. Enoxaparin (1 mg/kg alle 12 Stunden über mindestens 5 Tage) und gleichzeitig Warfarin (INR: 2,0 – 3,0) über 6 Monate. Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Erneute symptomatische venöse Thromboembolie oder Tod infolge der venösen Thromboembolie. Wesentliche Sicherheitsendpunkte: Schwerwiegende Blutung und schwerwiegende Blutung plus klinisch relevante geringe Blutung.			
Ereignis	Apixaban (N = 2691)	Konventionelle Therapie (N = 2704)	Relatives Risiko (95 % CI)
Wirksamkeit (n)	2609	2635	
Primärer Endpunkt (%)	2,3	2,7	0,84 (0,60 – 1,18)
Sicherheit (n)	2676	2689	
Schwerwiegende Blutung (%)	0,6	1,8	0,31 (0,17 – 0,55)
Klinisch relevante geringe Blutung (%)	3,8	8,0	0,48 (0,38 – 0,60)

INR: International Normalized Ratio CI: Konfidenzintervall

samkeits-Endpunkt nicht unterlegen. In Bezug auf die wesentlichen Sicherheitsendpunkte ist Apixaban der konventionellen Therapie deutlich überlegen.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die „Zeit im therapeutischen Bereich“ (INR: 2,0 – 3,0) nur 61 % betrug. 16 % der Zeit betrug die INR > 3,0 und 23 % der Zeit < 2,0. Das könnte zu einer Überschätzung der Apixaban-Wirkung beitragen. Die Adhärenz der Apixaban-Patienten betrug > 80 %.

Da diese Werte wahrscheinlich der Alltagssituation entsprechen, dürften die Studien-Ergebnisse aber verlässlich und valide sein.

Anmerkung

Bislang gibt es keinen „head to head“-Vergleich zwischen den NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, was auf Grund der verschiedenen Wirkmechanismen, differenten renalen Eliminationsraten und unterschiedlichen Dosierungsintervallen aber nötig wäre.

FAZIT

Apixaban ist bei venöser Thromboembolie einer konventionellen Therapie (Enoxaparin plus Warfarin) über sechs Monate nicht unterlegen, seine Anwendung ist aber mit signifikant weniger Blutungen verbunden.

Literatur

1. Espinola-Klein C, Weisser G: [New oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism]. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 1162–1164.

2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Wanzleben-Börde
U_F_Meyer.gmx.de*

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Kapitel III der „Polypill“

Vor 8 Jahren berichteten wir über die von den Briten Wald und Law vorgeschlagene „Polypill“, einer fixen Kombination aus sechs Bestandteilen: Atorvastatin oder Simvastatin plus Thiazid-Diuretikum, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Folsäure und Acetylsalicylsäure. Diese „Panazee“ war gedacht für alle über 55-Jährigen (Primärprävention) und natürlich auch für jüngere Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zur Sekundärprävention (1).

Nur 3 Jahre später kommentierten wir die TIPS (The Indian Polycap Study)-Studie, in der über 12 Wochen 2.053 Inder zwischen 45 und 80 Jahren ohne kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer gering modifizierten „Polypill“ (ohne Folsäure) behandelt wurden (2). Erwartungsgemäß wurden alle Surrogatparameter (Blutdruck, LDL-C, Herzfrequenz) leicht verbessert.

Jetzt können wir Kapitel III aufschlagen. Wir berichten über die UMPIRE- Studie (3).

UMPIRE – Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events

Das Hauptziel der Studie war es zu untersuchen, ob durch die langfristige Applikation fixer Kombinationspräparate („Polypill“, Multidrug Pill) die „Therapietreue“ der Patienten (Compliance, Adhärenz) im Vergleich zu einer üblichen Kombination mit verschiedenen Präparaten verbessert wird. Maß für die Therapietreue waren die Veränderungen des systolischen Blutdrucks und der LDL-C-Werte nach 15 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Bei UMPIRE handelt es sich um eine randomisierte, offene, Endpunkt-verblindete Studie an der 2.004 Patienten aus Indien (50 %) und aus Europa (England, Irland, Niederlande) teilnahmen. Alle Patienten (im Mittel 62 Jahre, 82 % Männer) litten entweder unter einer kardiovaskulären Erkrankung (KVE) oder hatten ein hohes Risiko für eine KVE.

1.002 Patienten erhielten die üblichen Einzelpräparate, 1.002 Patienten erhielten fixe Kombinationspräparate – je nach klinischer Situation entweder (i) Aspirin 75 mg, Simvastatin 40 mg, Lisinopril 10 mg, Atenolol 50 mg oder (ii) Aspirin 75 mg, Simvastatin 40 mg, Lisinopril 10 mg, Hydrochlorothiazid 12,5 mg.

Wesentliche Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt.

Wenn man die Eigenangaben der Patienten akzeptiert, dann ist die Therapietreue bei den Patienten mit einer fixen Kombination deutlich höher als bei den Patienten mit mehreren Präparaten. Statistisch signifikant sind auch die Differenzen der primären Endpunkte. Über die klinische Relevanz der Unterschiede (systolischer Blutdruck im Mittel 2,5 mm Hg, LDL-C im Mittel 4,2 mg/dl) kann man sicher trefflich streiten. Wichtiger als solche Surrogate wären klinisch relevante Endpunkte gewesen. Das war natürlich nicht das Anliegen dieser Stu-

Tabelle 1: Effekt der Behandlung auf die „Therapietreue“ (modifiziert nach 3)

Therapietreue	Einzelpräparate (a) (n = 1002)	Fixe Kombination (b) (n = 1002)	Effekt (a minus b)	P
Selbstberichtete Therapietreue (%)	65	86		
Primäre Endpunkte				
Systolischer Blutdruck (mm Hg)				
Ausgangswert im Mittel	137	137		
Nach 15 Monaten	131,7	129,2	2,5	< 0,001 *
LDL-C (mg/dl)				
Ausgangswert im Mittel	91,5	91,5		
Nach 15 Monaten	88,4	84,2	4,2	< 0,001 *
Nebenbefunde				
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)	3,5	5,0		0,09
Vaskulärer Tod (n)	8	14		0,20

* Diese statistisch signifikanten Differenzen resultieren nur auf Unterschieden bei den indischen Patienten (n = 1000). Bei den europäischen Patienten (n = 1004) waren keine Unterschiede nachweisbar.

die. Dafür war sie weder von der Anzahl der Patienten noch von der Versuchsdauer breit genug angelegt.

Nachdenklich sollte man aber schon werden, wenn nach im Mittel 15 Monaten unter der fixen Kombination numerisch mehr kardiovaskuläre Ereignisse und vaskuläre Todesfälle auftraten als bei den Einzelpräparaten.

Reflexionen

Niemand wird ernsthaft bezweifeln, dass die Therapietreue (Compliance, Adhärenz) älterer multimorbider Patienten ohne spezielle Betreuung mit der Zahl der verordneten Medikamente abnimmt. Deshalb sind sinnvolle Kombinationspräparate immer empfehlenswert. Der Schwerpunkt dieser Aussage liegt auf dem Adjektiv „sinnvoll“. Die „Polypill“- und „Multi Drug“-Angebote sind wenig sinnvoll, weil bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen Individualität gefragt ist. Acetylsalicylsäure (Aspirin) in niedriger Dosis (< 100 mg täglich) sollte am frühen Morgen eingenommen werden, Statine wirken abends optimal. Eine antihypertensive Therapie erfordert eine besondere Sorgfalt entspre-

chend dem Blutdruck-Tagesprofil des Patienten (4). Genderspezifische Aspekte werden bei Kombinationspräparaten völlig ausgeblendet.

In Regionen mit einem entwickelten Gesundheitswesen sollte eine individualisierte Therapie bevorzugt werden. In Regionen mit Ärztemangel könnte eine „Schrotschusstherapie“ gegebenenfalls nützlicher sein als gar keine. Der Beleg für diese Behauptung müsste allerdings erst noch in Studien mit klinisch relevanten Endpunkten erbracht werden.

Literatur

1. Meyer FP: Über die Doppelbödigkeit pharmakotherapeutischer Optionen:

Die "Polypill" und kardio-cerebrovaskuläre Erkrankungen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 3–4.

2. Meyer FP: Eine „Polypill“? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 132–134.

3. Thom S, Poulter N, Field J et al.: Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 918–929.

4. Anlauf M: Individualisierte Entscheidungen bei der Behandlung der Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 2–4.

FAZIT

Wir sollten in Deutschland eine individualisierte Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen vorziehen. Man möchte hoffen, dass weder das BfArM noch der G-BA die Zulassung und Vermarktung einer „Polypill“ in Deutschland in Zukunft unterstützen werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Wanzleben-Börde
U_F_Meyer@gmx.de

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

RoActemra® (Tocilizumab) – neu zugelassene Indikation

Indikation

Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt zur Behandlung von Patienten (≥ 2 Jahre) mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) (Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis), die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. Tocilizumab kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

Bisher war die Zulassung auf die rheumatoide Arthritis (RA) des Erwachsenen und die systemische Form der JIA begrenzt.

Bewertung

Für Tocilizumab fehlen vergleichende Untersuchungen zu anderen biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Wie alle DMARDs führt es nicht zur Heilung der pJIA, kann aber eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses (radiologische Progression, fortschreitende Gelenkerstörung) bewirken.

Die Behandlung mit Tocilizumab sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der pJIA eingeleitet und überwacht werden. Bei der Indikationsstellung sind die schwerwiegenden Nebenwirkungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, bakterielle und virale Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen, Hepatotoxizität) und die hohen Kosten zu beachten. Da Tocilizumab die Akut-Phase-Reaktion unterdrückt (fehlender CRP-Anstieg), kann die frühzeitige Diagnostik einer schwerwiegenden Infektion erschwert sein. Bei Kindern mit Beschwerden, auch unspezifischer Art, ist deshalb höchste Aufmerksamkeit auf das Erkennen einer schwerwiegenden Infektion zu verwenden. Wenn nach 12 Wochen keine Besserung der pJIA erzielt wird, ist eine Weiterbehandlung nicht gerechtfertigt.

Pharmakologie und klinische Studien

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1), der gegen die α -Kette des löslichen und membran gebundenen Interleukin-6-(IL-6)-Rezeptors gerichtet ist und noch murine An-

teile enthält. Er blockiert die Aktivität von IL-6, einem pleiotropen proinflammatorischen Zytokin. IL-6 ist an verschiedenen Aktivierungsprozessen des natürlichen und adaptiven Immunsystems beteiligt, so u. a. an der Synthese von Akut-Phase-Proteinen (z. B. CRP) durch die Leber, an der T-Zell-Aktivierung und an der Sekretion von Immunglobulinen. Somit spielt IL-6 eine wichtige Rolle in der Aktivierung sowohl des angeborenen wie auch des adaptiven Immunsystems und ist wesentlich beteiligt bei der Entstehung und Perpetuation von chronisch-entzündlichen Krankheiten des rheumatischen Formenkreises.

Die Wirksamkeit von Tocilizumab wurde in einer dreiteiligen Studie mit offener Verlängerungsphase bei Kindern mit aktiver pJIA untersucht. Teil I bestand aus einer 16-wöchigen aktiven Einleitungsphase der Tocilizumab-Behandlung ($n = 188$), gefolgt von Teil II, einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase ($n = 163$), gefolgt von Teil III, einer 64-wöchigen, offenen Phase. In Teil I erhielten eingeschlossene Patienten ≥ 30 kg 4 Dosen Tocilizumab 8 mg/kg i.v. alle 4 Wochen. Patienten < 30 kg wurden mittels Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu 4 Dosen entweder 8 mg/kg oder 10 mg/kg i.v. alle

4 Wochen zugeteilt. Patienten, die Teil I der Studie abgeschlossen und mindestens ein JIA ACR-30-Flare¹ in Woche 16 im Vergleich zu Baseline erreicht hatten, nahmen an der verblindeten Absetzphase (Teil II) teil. In Teil II wurden die Patienten mittels Randomisierung entweder Tocilizumab (gleiche Dosis wie in Teil I) oder Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt, stratifiziert nach gleichzeitiger Anwendung von MTX und Kortikosteroiden. Jeder Patient in Teil II blieb bis Woche 40 in der Studie oder bis er die JIA ACR-30-Flare erfüllte (relativ zu Woche 16) und sich für einen Escape zur Behandlung mit Tocilizumab (gleiche Dosis wie in Teil I) qualifizierte. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einem JIA ACR-30-Flare in Woche 40 im Vergleich zu Woche 16. Bei 48,1 % (39 von 81) der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es im Vergleich zu 25,6 % (21 von 82) der mit Tocilizumab behandelten Patienten zu einem Krankheitsschub. Diese Anteile waren statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,0024$). Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab entspricht dem bei Anwendung an Erwachsenen mit RA, Infektionen und Neutropenien treten bei Kindern und Jugendlichen mit pJIA aber häufiger auf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Rückgang der Anzahl neutrophiler Granulozyten.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Cellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster, abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis, Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erhöhung Lebertransaminasen/Gesamtbilirubin, Gewichtszunahme, Hypertonie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytenzahl vermindert, peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktio-

nen, Konjunktivitis, Husten, Dyspnoe, LDL-Cholesterin-Anstieg, infusionsbedingte Reaktionen.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Divertikulitis, Stomatitis, Magengeschwür, Hypertriglyceridämie, Nephrolithiasis, Hypothyroidismus.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Wenn eine Therapie mit RoActemra[®] begonnen oder beendet wird, sollten Patienten mit individuell angepasster Arzneimitteltherapie überwacht werden, besonders wenn die ver-

abreichten Arzneimittel durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden (z. B. Atorvastatin, Kalziumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine). Dosiserhöhungen dieser Arzneimittel können erforderlich sein, um die therapeutische Wirkung zu erhalten.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen.

Warnhinweise: Keine Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen unter einer Behandlung mit RoActemra[®].

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

RoActemra [®] (Tocilizumab)	
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung für Kinder < 2 Jahre.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung. Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung: Wurde nicht untersucht. Nierenfunktion engmaschig überwachen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Tocilizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
Anwendung bei Schwangeren	Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und 3 Monate danach eine wirksame Kontrazeption durchführen. Keine Anwendung während der Schwangerschaft, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
Anwendung bei Stillenden	Die Entscheidung weiter zu stillen oder nicht oder die Behandlung mit Tocilizumab weiterzuführen oder nicht sollte auf Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Dosierung und Kosten

RoActemra [®] (Tocilizumab)		
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	8 mg/kg KG alle 4 Wochen ³ + evtl. MTX	14.630,11 ⁵ + evtl. MTX
	10 mg/kg KG alle 4 Wochen ⁴ + evtl. MTX	7386,56 ⁶ + evtl. MTX

¹ Flare: ist definiert als ≥ 30 -prozentige Verschlechterung in mindestens drei der sechs Core*-Variablen und bei mindestens 30 % Verbesserung in nicht mehr als einer Variablen.

* Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997, 40(7):1202-1209

Stand Lauertaxe: 01.11.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³bei Patienten ≥ 30 kg KG; ⁴bei Patienten < 30 kg KG; ⁵Kostenberechnung für eine 50 kg schwere Person; ⁶Kostenberechnung für eine 20 kg schwere Person.

Patienten müssen vor Beginn der Behandlung mit RoActemra® auf eine latente Tuberkulose untersucht werden. Eine peritoneale Perforation/Penetration als Komplikation einer Divertikulitis wurde gelegentlich unter Therapie mit RoActemra® gemeldet. Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese ist daher RoActemra® mit großer Vorsicht anzuwenden. Sollten unter einer Tocilizumab-Behandlung abdominale Beschwerden auftreten, die verdächtig für eine Ulcus- oder Divertikulitis-Komplikation sind (abdominale Schmerzen, Abwehrspannung, Blutung, ungeklärte Verdauungsstörung mit Fieber und Entzündungsreaktion), muss umgehend eine Divertikulitis-Penetration oder eine gastrointestinale Perforation ausgeschlossen werden.

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Die Kombination von RoActemra® mit anderen Biopharmazeutika (z. B. TNF α -Blocker) wird wegen fehlender additiver Wirkung bei erhöhten Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Die Behandlung mit RoActemra®, vor allem in Verbindung mit Methotrexat, kann mit einer Erhöhung der Transaminasen verbunden sein. Daher sollte man bei der Erwägung, bei einem Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörungen eine Behandlung einzuleiten, die Dosierungsanpassungen bei Leberenzymabweichungen des Herstellers beachten, nach denen bei einer Abweichung

oberhalb des Dreifachen des oberen Normwerts die Behandlung unterbleiben soll.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) RoActemra®, erschienen am 03.07.2013.

Stand: 12.11.2013

Jetrea® (Ocriplasmin)

Indikation

Jetrea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser.

Bewertung

Jetrea® (Ocriplasmin) wurde basierend auf zwei identisch aufgebauten und gemeinsam publizierten randomisierten, maskierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien (TG-MV-006 (06) und TG-MV-007 (07)) zugelassen. In diesen wurde einmalig 125 μg Ocriplasmin oder Placebo in ein betroffenes Auge intravitreal injiziert.

In die Studien wurden insgesamt 562 Patienten (464 mit Ocriplasmin und 188 mit Placebo behandelte Augen) eingeschlossen mit einem medianen Alter von 71 bzw. 73 Jahren und einem Anteil weiblicher Patienten von 63,5 % bzw. 68,1 % (Studie 06 bzw. Studie 07). Primärer Endpunkt war die Lösung der VMT ohne anatomischen Defekt an Tag 28 nach der Injektion. Diesen Endpunkt erreichten

in Studie 06 27,9 % der Ocriplasmin- vs. 13,1 % der Placebo-Patienten ($p = 0,003$) und in Studie 07 25,2 % der Ocriplasmin- vs. 6,2 % der Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Die Rate der Vitrektomien war unter Ocriplasmin tendenziell geringer und die Visusverbesserung numerisch stärker als unter Placebo. Nur bei gemeinsamer Auswertung der Studien erreichten die Unterschiede dieser sekundären Endpunkte statistische Signifikanz. Das Ausmaß der Visusverbesserung ist relativ gering und lässt sich darauf zurückführen, dass Patienten in sehr frühem Krankheitsstadium eingeschlossen wurden. Bezüglich der Sicherheit ist festzuhalten, dass in der Ocriplasmin-Gruppe mehr Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen auftraten (40,0 % vs. 21,4 % in der Placebo-Gruppe). Die Studienpopulationen unterschieden sich bezüglich klinischer Merkmale, was möglicherweise zur Inkongruenz mancher Ergebnisse beigetragen hat. Der gewählte primäre Endpunkt ist ein nicht-validierter Surrogat-Endpunkt mit unklarer klinischer Relevanz. Ferner wurde im Verlauf eine Korrektur

der Ergebnisse notwendig, da sich die Notwendigkeit einer Reklassifizierung von Patientenergebnissen ergab. Diese offenen methodischen Fragen lassen bisher keine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwertes von Ocriplasmin zu.

Pharmakologie und klinische Studien

Ocriplasmin ist ein rekombinantes Protein, welches eine trunkierte Version des humanen Plasmins darstellt und dessen Proteaseaktivität beibehält. Es zeigt Aktivität gegen wichtige Substrate des Glaskörpers und des vitreoretinalen Übergangs, wie Kollagen, Fibronectin und Laminin.

Jetrea® wird nur intravitreal injiziert. Es ist indiziert wenn die VMT mit strukturellen Veränderungen der Netzhaut selbst einhergeht und mit visuellen Symptomen korreliert.

Die zwei für die Zulassung relevanten Studien weisen ein identisches Studiendesign auf, außer was die Randomisierung in die Therapiegruppen betrifft,

	Studie 06		Studie 07	
	Placebo	Ocriplasmin	Placebo	Ocriplasmin
Primärer Endpunkt				
Lösung der VMT ohne anatomischen Defekt an Tag 28	13,1 %	27,9 %	6,2 %	25,3 %
Sekundäre Endpunkte				
Komplette hintere Glaskörpergrenzmembranabhebung an Tag 28	6,5 %	16,4 %	0	10,6 %
Notwendigkeit einer Vitrektomie	29,0 %	20,5 %	23,5 %	15,1 %
Schluss von durchgreifendem Makulaforamen ohne Vitrektomie	15,6 %	45,6 %	20,0 %	34,7 %
Verbesserung von ≥ 2 Zeilen in der BCVA ¹ mittels EDTRS-Buchstaben ²	16,8 %	30,1 %	17,5 %	26,1 %
Verbesserung von ≥ 3 in der BCVA mittels EDTRS-Buchstaben	8,4 %	12,8 %	3,8 %	11,8 %
Verbesserung der BCVA mittels EDTRS-Buchstaben seit Initialuntersuchung	2,8	3,5	2,1	3,6
Verbesserung der gesundheitsbedingten Lebensqualität seit Initialuntersuchung (Fragebogen VFQ-25)	1,2	3,5	-0,1	3,3

¹BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe, ²EDTRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Lesetafel

diese war 2:1 in Studie 06 und 3:1 in Studie 07 (Ocriplasmin:Placebo).

Neben den bereits erwähnten Endpunkten bestanden weitere sechs sekundäre Endpunkte. Die Ergebnisse sind oben tabellarisch zusammengefasst.

Die Unterschiede in den Ergebnissen der sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant, jedoch nur bei gemeinsamer Auswertung beider Studien. Die Änderung der BCVA im Vergleich zu der Initialuntersuchung sollte vorsichtig interpretiert werden, da die Sehschärfe der Patienten in beiden Studien bereits initial eher gut war.

In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Patienten mit einer epiretinalen Membran in der Ocriplasmin-Gruppe nur grenzwertig besser als in der Placebo-Gruppe abschnitten. Patienten mit kleineren Makulalöchern, durchgreifendem Makulaforamen oder schlechterem initialem Visus könnten am meisten von Ocriplasmin profitieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): „Fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Bindehautblutung.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Verminderte Sehschärfe, Verschlechterung des Sehens, verschwommenes Sehen, Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Netzhautabriss, Netzhautablösung, intraokularer Druck erhöht, Makulaloch, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem, Ödem der Retina, Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Glaskörperadhäsionen, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie, Glaskörperablösung, Retinogramm anomal, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, Chromatopsie.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse, Skotom, Gesichtsfelddefekt, Di-

plopie, Hyphäma, Miosis, Pupillen ungleich, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann. Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Kontraindikationen: Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ocriplasmin oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.
- Eine wiederholte Anwendung von Ocriplasmin am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.
- Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern vor.
- Ocriplasmin wurde nicht untersucht bei Patienten mit großen Makulalöchern (Durchmesser $> 400 \mu\text{m}$), bei starker Myopie (sphärische Korrektur > 8 Dioptrien oder axiale Länge > 28 mm), Aphakie, zurückliegender rhegmatogener Netzhautablösung, instabilen Zonulafasern, kürzlich durchgeführter Augenoperation bzw. intraokularer Injektion (u.a. Laserbehandlung), proliferativer diabetischer Retinopathie, ischämischen Retinopathien, retinalem Venenverschluss, exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und Glaskörperblutung. Bei diesen Patienten wird die Behandlung nicht empfohlen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Jetrea® (Ocriplasmin)	
Ethnische Gruppen	Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasiern sind begrenzt.
Ältere Patienten	Dosisanpassung nicht erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocriplasmin bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es wurden keine formalen Studien mit Ocriplasmin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für diese Patientengruppe nicht vorgesehen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es wurden keine formalen Studien mit Ocriplasmin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für diese Patientengruppe nicht vorgesehen.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ocriplasmin bei Schwangeren vor. Ocriplasmin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.
Anwendung bei Stillenden	Anwendung bei Stillenden Es ist nicht bekannt, ob Ocriplasmin in die Muttermilch übergeht. Ocriplasmin sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Dosierung und Kosten

Jetrea® (Ocriplasmin)		
Darreichungsform	Dosis pro Injektion ¹	Kosten pro Injektion [€] ²
Konzentrat zur Herstellung einer intravitrealen Injektionslösung	1 x 0,125 mg	3829,84

Stand Lauertaxe: 15.07.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); Kosten für Verdünnungsmittel und Injektionsmaterial sind nicht enthalten.

- Das Auftreten einer Linsenluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden.
- Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, zurückliegender Uveitis (einschließlich akuter schwerer Entzündung) oder signifikantem Augentrauma. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.
- Bei Patienten mit einer epiretinalen Membran (ERM) oder einem VMA-Durchmesser > 1500 µm ist die Wirkung von Ocriplasmin (insbesondere hinsichtlich der Auflösung vitreomakulärer Adhäsion und der Glaskörperablösung) herabgesetzt.
- Aufgrund eines potentiellen Anstiegs der Traktionskräfte besteht ein Risiko des Auftretens neuer oder der Vergrößerung existierender Makulalöcher.
- Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko eines signifikanten, aber vorübergehenden Verlustes der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht werden.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Jetrea®, erschienen am 18.04.2013.

Stand: 19.07.2013

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arzneimittelinteraktionen durch Grapefruitsaft

Seit den 1980er Jahren ist bekannt, dass der Genuss von Grapefruitsaft zu Interaktionen mit Arzneimitteln führen kann. Mehrfach sind schwerwiegende Folgen

wie bspw. Rhabdomyolysen, akutes Nierenversagen, Torsades de pointes oder Blutbildungsstörungen beschrieben, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang (1).

Eine aktuelle kanadische Zusammenstellung nennt mehr als 85 Arzneimittel, unter denen klinisch relevante Interaktionen auftreten können; die Zahl der

Mittel mit potenziell schwerwiegenden Interaktionen mit Grapefruitsaft ist in den letzten fünf Jahren von 17 auf 43 gestiegen (2). Demgegenüber ist die Zahl der Kasuistiken, die auch einen Kausalzusammenhang ausreichend sichern können, vergleichsweise klein (3). Wir hatten zuletzt den Bericht über eine Rhabdomyolyse unter Atorvastatin nach übermäßigem Genuss von Grapefruitsaft dargestellt (4).

Interaktions-Mechanismen

Wegen der variablen und komplexen Zusammensetzung des Grapefruitsafts sind die Mechanismen, die zu Interaktionen mit Arzneimitteln führen können, äußerst vielfältig und nicht abschließend verstanden. Zur Abklärung werden oft in vitro Untersuchungen an Lebermikrosomen, in letzten Jahren aber auch häufiger pharmakokinetische Studien an meist gesunden Erwachsenen durchgeführt. Die Bewertung der klinischen Relevanz entsprechender Untersuchungsergebnisse ist nicht immer einfach (3). Nach derzeitigem Wissensstand lassen sich die klinisch bedeutsamen Interaktionen ganz überwiegend auf eine Hemmung des CYP-Enzyms 3A4 zurückführen, das an der Metabolisierung von mehr als 50 % der gängigen Arzneimittel beteiligt ist. Es ist nicht nur in den Hepatozyten der Leber, sondern vor allem auch in den Enterozyten des Dün- und Dickdarms lokalisiert. Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts gehen mit dem CYP 3A4 in der Darmmukosa eine kovalente Bindung ein und hemmen es irreversibel. Das CYP 3A4 in den Hepatozyten ist dagegen kaum betroffen. Die CYP 3A4-Hemmung in den Enterozyten kann bei Arzneimitteln, die durch das Enzym präsystemisch inaktiviert werden und nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufweisen, einen deutlichen Anstieg der systemischen Verfügbarkeit verursachen. Exemplarisch ist dies für den Kalziumantagonisten Felodipin, der gewöhnlich nur zu etwa 15 % bioverfügbar ist, intensiv untersucht worden: Konsum von Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentration von Felodipin auf das Dreifach bis Achtfache steigern (2;3).

Bei Gesunden hemmen Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts auch CYP 1A2 und CYP

2D6, was in einzelnen Kasuistiken als Auslöser von Interaktionen mit SSRI diskutiert wird. Insgesamt ist die klinische Bedeutung dieses Effektes jedoch unklar (1). In-vitro ist auch eine schwache Hemmung des p-Glykoproteins nachweisbar, ein Transportprotein, das unter anderem die renale Ausscheidung einiger Arzneimittel fördert. Klinisch scheint auch die Hemmung des p-Glykoproteins nur von geringer Bedeutung (3), möglicherweise ist sie Ursache eines moderaten Anstiegs der Digoxin-Spiegel unter Grapefruitsaft (1).

Komplexer und erst in Ansätzen erforscht ist die klinische Relevanz der Hemmung so genannter organischer Anionen-Transportsysteme, die in den Zellmembranen zahlreicher Organe zu finden sind und in den Enterozyten des Dün- und Dickdarms z. B. die Resorption anionischer Substanzen fördern. Eine reversible Hemmung organischer Anionentransporter durch Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts scheint für die verminderte Resorption beispielsweise von Etoposid, Aliskiren und Fexofenadin verantwortlich zu sein (3).

Verantwortliche Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes

Zahlreiche Bestandteile des Grapefruitsaftes sind für die Hemmung des CYP 3A4 und der organischen Anionentransporter verantwortlich gemacht worden. Nach heutigem Kenntnisstand kommt Furanocumarinen (Bergamottin, Dihydroxybergamottin) und Flavonoiden (Naringin) die größte Bedeutung zu, wobei erstere hauptsächlich das CYP 3A4 und letztere die organischen Anionentransporter inhibieren. Der Gehalt des Grapefruitsaftes an diesen Stoffen ist von der Art der Frucht, deren Reifegrad und Herkunft und auch von Herstellungsprozessen des Saftes abhängig. Sie sind nicht nur in frischen Säften und Früchten enthalten sondern auch in konservierten Zubereitungen, gefriergetrockneten Säften und Extrakten aus den Schalen. Zudem kommen Furanocumarine und Flavonoide auch in anderen, mit der Grapefruit verwandten Zitrusfrüchten wie Bitterorangen, Limonen und Pampelmusen vor. Der wechselnde

Gehalt an den auslösenden Stoffen erschwert in der Praxis die Vorhersehbarkeit von Arzneimittelinteraktionen unter diesen Früchten und ihren Zubereitungen ganz wesentlich (3).

Klinische Aspekte der Interaktionen

Schon ein größeres Glas (200-250ml) üblicher Grapefruitsäfte kann ausreichen, die enterale CYP 3A4-Aktivität relevant und u. U. vollständig zu hemmen (2). Etwa vier Stunden nach Genuss ist die Hemmung der CYP 3A4-Aktivität maximal ausgeprägt. Wegen der irreversiblen Hemmung ist ein relevanter Effekt selbst bei einmaligem Genuss noch nach 24 Stunden nachweisbar. Entsprechend der physiologischen Regenerationszeit der Enterozyten kann die Normalisierung der Enzymaktivität bis zu drei Tage beanspruchen. Täglicher und vor allem täglich mehrfacher Genuss der genannten Menge kann zur anhaltenden Reduktion der enteralen CYP 3A4-Aktivität führen und die Bioverfügbarkeit und Plasmaspiegel betroffener Arzneimittel kumulativ erhöhen (2;3).

Die Hemmung organischer Anionentransporter nach Genuss von Grapefruitsaft ist dagegen reversibel und nur von kurzer Dauer über etwa 2-4 Stunden. Bei einzelnen Arzneimitteln wie Fexofenadin oder Aliskiren fand sich eine Halbierung der Bioverfügbarkeit infolge der Resorptionshemmung (3). Für andere Mittel wie Glibenclamid, die ebenfalls bekannte Substrate organischer Anionentransporter sind, konnte eine Interaktion mit Grapefruitsaft allerdings nicht gezeigt werden, möglicherweise weil auch Anionentransporter in den renalen Tubuluszellen gehemmt und so Resorption und Exkretion vermindert werden. Die Komplexität wird noch dadurch erhöht, dass die betroffenen Mittel zusätzlich Substrate von CYP 3A4 und/oder p-Glykoprotein sein können (1;3).

Potenziell betroffene Arzneimittel

Von der Hemmung der enteralen CYP 3A4-Aktivität durch Grapefruitsaft sind nur oral angewandte Arzneimittel betroffen und von diesen vor allem solche,

die wegen hoher enteraler „first-pass“-Effekte nur eine sehr geringe (< 10 %) oder geringe (10–30 %) Bioverfügbarkeit aufweisen. Auch bei Arzneimitteln

mit mäßiger Bioverfügbarkeit (30–70 %) können aber relevante Interaktionen auftreten, wenn sie eine geringe therapeutische Breite besitzen. Eine aktuel-

le Liste mit potenziell betroffenen Arzneimitteln ist unter www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.120951/-/DC1 frei im Internet zugänglich. Die Liste enthält auch eine Abschätzung der Bedrohung für die Patienten. Diese ergibt sich durch die Ausprägung der Interaktion, die therapeutische Breite der betroffenen Arzneimittel und die klinische Schwere der potenziellen Störwirkungen. In der Tabelle findet sich eine Auswahl an Mitteln aus dieser Liste, bei denen die Interaktion mit Grapefruitsaft eine große oder sehr große Bedrohung für die Patienten darstellen kann. Bei den (nicht erwähnten) Kalziumantagonisten Felodipin, Nitrendipin oder Nifedipin ist zwar ebenfalls mit relevanten Interaktionen zu rechnen (kaum dagegen bei Amlodipin!); die Gefährdung der Patienten durch Hypotonien wird aber als weniger gravierend eingeschätzt. Ähnliches trifft für Benzodiazepine wie Diazepam, Triazolam und Midazolam zu, die bei Genuss von Grapefruitsaft zur verstärkten Sedierung führen können (2). Weitere Informationen zum Einfluss von Grapefruitsaft auf die Änderung der Bioverfügbarkeit wichtiger Arzneimittel bietet eine frei zugängliche Publikation, deren Anhang einen detaillierten Überblick der Ergebnisse aus pharmakokinetischen Studien an Menschen enthält (3).

Tabelle 1: Arzneimittel mit potenziell hoher / sehr hoher Patienten-gefährdung durch Interaktion mit Grapefruitsaft

Arzneimittel	Risiko durch Interaktion	potenzielle Störwirkung
Krebsmittel		
Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib, Erlotinib, Nilotinib, Lapatinib, Everolimus	hoch	Torsade de pointes,
Myelotoxizität		
Antiiinfektiva		
Erythromycin	hoch	Torsade de pointes
Chinin	hoch	Torsade de pointes
Halofantrin	sehr hoch	Torsade de pointes
Primaquin	hoch	Myelotoxizität
Statine		
Atorvastatin	hoch	Rhabdomyolyse
Lovastatin	sehr hoch	Rhabdomyolyse
Simvastatin	sehr hoch	Rhabdomyolyse
Herz-Kreislaufmittel		
Amiodaron	hoch	Torsade de pointes
Apixaban	hoch	Blutungen
Dronedaron	sehr hoch	Torsade de pointes
Eplerenon	hoch	Hyperkaliämie, Arrhythmien
Ticagrelor	hoch	Blutungen
Verapamil	hoch	AV-Block
ZNS-Mittel		
Bupiron	hoch	Sedierung, Schwindel
Fentanyl (oral)	hoch	Atemdepression
Ketamin (oral)	sehr hoch	Atemdepression
Oxycodon	hoch	Atemdepression
Pimozid	hoch	Torsade de pointes
Quetiapin	hoch	Sedierung, Schwindel
Ziprasidon	hoch	Torsade de pointes
Immunsuppressiva		
Ciclosporin	hoch	Nephrotoxizität
Sirolimus	hoch	Nephrotoxizität,
Myelotoxizität		
Tacrolimus	hoch	Nephrotoxizität
Gastrointestinale Mittel		
Cisaprid	hoch	Torsade de pointes
Domperidon	sehr hoch	Torsade de pointes

Klinische Bedeutung und Hinweise für die Praxis

Nicht für alle der aufgeführten Arzneimittel sind tatsächlich Interaktionen mit schwerwiegenden Folgen für die Patienten durch Genuss von Grapefruitsaft in Kasuistiken oder Fallserien beschrieben. Die Gründe hierfür sind vielfältig: nach den Daten der Kinetikstudien scheint der Interaktionseffekt interindividuell sehr variabel ausgeprägt (für einzelne Mittel wurden Unterschiede um den Faktor acht gefunden), bisher sind Grapefruitprodukte hinsichtlich der verantwortlichen Inhaltsstoffe nicht standardisierbar (auch nicht im Rahmen von Kinetikstudien) und schließlich variiert auch die Empfindlichkeit der Patienten gegenüber erhöhten Plasmakonzentrationen erheblich. Ein weiterer, wesentlicher Grund dürfte jedoch eine hohe

Dunkelziffer infolge „Undereporting“
absent, weil das Interaktionspotenzial von
Grapefruitsaft nicht immer ausreichend
bekannt ist oder weil im Einzelfall aus
anderen Gründen ein Zusammenhang
nicht hergestellt wird (2;3).

Grundsätzlich sollte bei der Verordnung
von Arzneimitteln und Überprüfung von
Medikationsplänen an die Möglichkeit
von Interaktionen mit Nahrungsmitteln
wie Grapefruitsaft oder Grapefruitpro-
dukte gedacht werden. Zumindest unter
der Behandlung mit den in der Tabelle
aufgelisteten Arzneimitteln, bei denen
eine Hemmung des enteralen CYP 3A4
zur höhergradigen Gefährdung führen
kann, sollten die Patienten den Genuss
von Grapefruitsaft und anderen Produk-
ten der Grapefruit oder verwandter Zi-
trusfrüchte auf ein Minimum beschrän-
ken – oder besser ganz vermeiden. Ob
solche Forderungen überzogen sind,
wird in der Literatur teils kontrovers be-
urteilt (1–3). Aus Sicherheitsüberlegun-
gen erscheinen sie nachvollziehbar,
schon weil der Gehalt der genannten
Produkte an den Furanocumarinen im
Einzelfall nicht bekannt ist und stark va-
riieren kann. Die Patienten sollten unbe-
dingt über die Zusammenhänge aufge-
klärt werden (5). Bei Arzneimitteln wie
Etoposid, Aliskiren, Ciprofloxacin und
Fexofenadin, deren Resorption durch
Grapefruitprodukte eingeschränkt wer-

den kann, reicht in aller Regel ein Ab-
stand von 2–4 Stunden bis zur Einnah-
me der Mittel (3).

In den USA werden deutlich größere
Mengen an Grapefruits und deren Pro-
dukte konsumiert als in Deutschland.
Dort gibt es intensive Bemühungen, die
problematischen Inhaltsstoffe noch ge-
nauer zu charakterisieren und ihren Ge-
halt in Grapefruitprodukten möglichst
zu standardisieren. Erste Versuche, die
für die gefährdenden Interaktionen
hauptsächlich verantwortlichen Fura-
nocumarine durch Filtration, Erhitzung
oder UV-Bestrahlung zu eliminieren

FAZIT

Etliche Arzneimittel (siehe Tabelle 1)
können mit Grapefruitsaft interagieren.
Ein hohes Gefährdungspotenzial be-
steht bei oral verabreichten Mitteln mit
hohem enteralem „First-Pass-Effekt“ und
geringer therapeutischer Breite. Listen
entsprechender Mittel sind im Netz ab-
rufbar. Zumindest Patienten mit solcher
Behandlung sollten den Genuss von
Grapefruitprodukten oder verwandter
Zitrusfrüchte auf ein Minimum reduzie-
ren oder ganz vermeiden. Am sicher-
sten ist es freilich, wenn Patienten, die
Arzneimittel einnehmen, ganz auf Grape-
fruitprodukte verzichten.

bzw. zu inaktivieren, verliefen bereits er-
folgreich.

Literatur

1. Grapefruit and drug interactions. Pre-
scribe Int 2012; 21: 294–298.
2. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM: Gra-
pefruit-medication interactions: for-
bidden fruit or avoidable consequen-
ces? CMAJ 2013; 185: 309–316.
3. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW,
Greenblatt DJ: The effect of grapefruit
juice on drug disposition. Expert Opin
Drug Metab Toxicol 2011; 7: 267–286.
4. Höffler D: Vorsicht vor Grapefruitsaft-
induzierten Arzneimittelinteraktio-
nen. Arzneiverordnung in der Praxis
(AVP) 2005; 32: 119–120.
5. Pirmohamed M: Drug-grapefruit juice
interactions: two mechanisms are
clear but individual responses vary.
BMJ 2013; 346: f1.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor
verneint.

*Dr. med. Hans Wille, Bremen
h.wille@pharmakologie-bremen.de*

Zitate

Mirabregon, ein neues Mittel zur Behandlung der Harninkontinenz der Frau

Wir hatten im Januar 2013 über die me-
dikamentöse Behandlung der Harnin-
kontinenz der Frau berichtet (1). Insge-
samt ergab sich kein so erfreuliches Bild:
Es konnte im besten Falle über eine Er-
folgsquote von 13 % berichtet werden.
Dies gab Anlass, darauf hinzuweisen,
dass ein inzwischen weitgehend akzep-
tiertes Operationsverfahren zur Verfü-

gung steht, die miturethrale spannungs-
arme Schlinge.

Nun berichtet dtb (Drug and therapeutic
Bulletin, das englische unabhängige
Arzneimittelblatt), über die neue Sub-
stanz Mirabregon (2). Diese hat einen an-
deren Ansatz als die bisher bekannten
Substanzen. Sie stimuliert die Beta-III-

Adrenorezeptoren in der Blase und führt
damit zu einer Relaxation der Blasen-
muskulatur. In verschiedenen im dtb im
Einzeln aufgeführten Studien zeigte
sich die Substanz gegenüber Placebo
deutlich überlegen. Auch scheint sie
wirksamer zu sein als Tolderodin (Detru-
sol®, siehe unsere Tabelle in (1)). Als UAW
wird eine Tachykardie-Neigung aufge-

führt. Mirabregon ist teurer als die bisher auf dem Markt befindlichen Substanzen. Sie ist unter dem Firmennamen Betmiga® in USA, GB und Japan zugelassen. Mit einer Markteinführung bei uns ist im Jahr 2014 zu rechnen. Ob ein „Zusatznutzen“ im Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt wird, bleibt abzuwarten.

Mirabregon wird unter Berücksichtigung der o. g. Aspekte vom dtb nur empfohlen, wenn bisher bekannte Substanzen (siehe die genannte Tabelle in (1)) nicht helfen oder nicht vertragen werden. Es bleibt also bei unserer Empfehlung, in jedem Fall zu prüfen, ob nicht

das genannte Operationsverfahren die bessere Lösung ist.

FAZIT

Mit Mirabregon kommt eine Substanz mit neuem Wirkprinzip in den Handel. Nach den vorliegenden Daten ist eine Überlegenheit gegenüber den bis heute genutzten Substanzen noch nicht gesichert. Mirabregon ist indiziert, wenn das Operationsverfahren der mitrethralen spannungsarmen Schlinge nicht akzeptiert oder angeraten werden kann oder wenn die bekannten Mittel versagen.

Literatur

1. Buchwald W, Höffler D: Nutzen und Risiken der medikamentösen Behandlung der Harninkontinenz bei Frauen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 20–21.
2. Mirabegron for overactive bladder syndrome. *Drug Ther Bull* 2013; 51: 90–92.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Hypomagnesiämie – Erkennung, Behandlung

Der Magnesium-Mangel ist keine sehr häufige und eindrucksvolle Störung, aber einige Dinge sollten doch bekannt sein. Daher bringt das *Drug and Therapeutics Bulletin (dtb)* hierzu eine Übersicht (1). Die genannte englische Zeitschrift gehört wie AVP der ISDB (International Society of Drug Bulletins) an und bemüht sich wie AVP um Unabhängigkeit. Diesen Artikel aus dtb geben wir hier auszugsweise wieder.

Der menschliche Körper enthält etwa 1.000 mmol (24 g) Magnesium (Mg). Hiervon befindet sich ca. 99 % intrazellulär, vor allem im Knochen (85 %). Das Serum-Mg befindet sich zu 70 % in freier, ionisierter Form dort, der Rest ist an Proteine gebunden. Ein Spiegel unter 0,7 mmol/L wird als Hypomagnesiämie bezeichnet, doch muss man den Serumspiegel vor dem Hintergrund betrachten, dass sich nur 1 % des gesamten Körper-Mg im Plasma befindet. Eine Hypomagnesiämie ist zumeist mit anderen Störungen des Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie, Hyponatriämie u. a.) verbunden, weshalb man in diesen Fällen die Mg-Bestimmung „mitlaufen“ lassen sollte. Eine *isolierte* Hypomagnesiämie ist meist unsymptomatisch oder bewirkt recht wenig spezifische Symptome. Diese bestehen in Muskelzuckungen, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitverlust.

Eine Hypomagnesiämie kann vermutet und sollte kontrolliert werden bei Alkoholkrankheit und daraus resultierender Mangelernährung, Anorexia nervosa sowie bei länger gehender Einnahme verschiedener Medikamente (siehe unten). Eine Verschiebung des extrazellulären Mg in den Intrazellulärraum kann erfolgen beim Syndrom des „hungrigen Knochens“ nach Parathyreoidektomie und nach Korrektur einer metabolischen Azidose. Einen erhöhten Verlust an Mg über den Darm können Patienten mit M. Crohn, Colitis ulcerosa und chronischer Diarrhoe erleiden. In der Erholungsphase des akuten Nierenversagens kann zuviel Mg über die Niere ausgeschieden werden, da die Tubulusepithelien noch nicht genügend Mg rückresorbieren. Auch gibt es seltene tubuläre Syndrome mit

Mg-Verlust wie z. B. das Bartter-Syndrom.

Eine Hypomagnesiämie kann auch medikamentös bedingt sein. Die tubuläre Rückresorption des Mg wird durch Schleifen- und Thiaziddiuretika behindert. Unter länger laufender Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) kann sich ein Mg-Mangel entwickeln. Hierbei ist aber die Mg-Ausscheidung über den Harn normal, es muss sich also um einen intestinalen Mechanismus handeln. Es wird empfohlen, den Mg-Spiegel vor und wiederholt unter PPI-Therapie zu messen. Jedenfalls muss er kontrolliert werden, wenn Symptome des Mg-Mangels (siehe oben) auftreten. Ob es einen Unterschied zwischen den PPIs gibt, d. h. ob das eine mehr oder weniger Mg-Mangel bewirkt als das an-

FAZIT

Eine isolierte Hypomagnesiämie ist im Allgemeinen asymptomatisch. Sie muss vermutet werden bei mangelnder Zufuhr (Beispiel: Fehlernährung bei Alkoholkrankheit, Anorexia nervosa), bei erhöhtem intestinalen Verlust (Beispiel: M. Crohn, Colitis ulcerosa, chronische Diarrhoe) oder bei erhöhtem renalen Verlust (Beispiel: Erholungsphase nach akutem Nierenversagen, seltenen tubulären Syndromen wie dem Bartter-Syndrom). Zum Ersatz stehen mehr als ein Dutzend Mg-Salze zur Verfügung, die nur bei hoher Dosierung zu UAW, insbesondere weichen Stühlen führen. Medikamentös kann eine Hypomagnesiämie bedingt sein durch Schleifen- und Thiazid-Diuretika sowie durch Protonenpumpen-Inhibitoren.

dere, ist nicht bekannt. Im Allgemeinen braucht die Einwicklung einer Hypomagnesiämie unter PPI Jahre.

Der Mg-Ersatz muss in schwersten Fällen intravenös erfolgen. Zur oralen Substitution stehen in Deutschland mehr als ein Dutzend Mg-Salze zur Verfügung. Sie werden nicht nur zur Behebung eines Mg-Mangels sondern auch zur Behandlung von Wadenkrämpfen angeboten. Diese In-

dikation ist aber nicht ausreichend belegt (2). Durchschnittlich werden um die 40 % der oral gegebenen Mg-Menge resorbiert. Die orale Mg-Gabe wird im Allgemeinen gut vertragen. Hohe Dosen können zu weichen Stühlen induzieren.

Literatur

1. Hypomagnesaemia. *Drug Ther Bull* 2013; 51: 33–36.

2. Mueller EA, Kirch W: Muskelkrämpfe – was tun? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 47–49.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Aus der Praxis – Für die Praxis

Die Prophylaxe der rezidivierenden Harnwegsinfektion

In den „Arzneiverordnungen“ (1) wird ausführlich auf die Prophylaxe von Harnwegsinfektionen eingegangen. Jetzt findet sich im *Drug and Therapeutics Bulletin* (dtb), dem britischen Blatt, das sich wie wir um eine objektive Arzneimittel-Information bemüht und ohne Anzeigen erscheint, eine ausgezeichnete Zusammenfassung zu diesem Thema mit zahlreichen Literatur-Belegen (2). Da das Rezidiv der akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektion der geschlechtsaktiven Frau leider ein sehr häufiges Ereignis ist, möchten wir aus beiden Veröffentlichungen hier das Wichtigste zusammenfassen:

Nach Beseitigung eines akuten Infektes ergeben sich vier Möglichkeiten:

- Abwarten,
- die kontinuierliche Prophylaxe mit der abendlichen Einnahme von 50–100 mg Nitrofurantoin oder Trimethoprim,
- die postkoitale Prophylaxe mit den genannten Substanzen in der genannten Dosierung,
- die fallweise Selbstbehandlung.

Welche Substanz sollte verwendet werden, falls eine medikamentöse Therapie bevorzugt wird?

Für Trimethoprim spricht, dass es offenbar verträglicher ist als Nitrofurantoin

und nicht durch zwar seltene aber schwere Nebenwirkungen belastet ist (3). Andererseits ist Nitrofurantoin sicher nicht teratogen, was bei einem Mittel, angewandt bei jungen Frauen, ein wichtiger Vorteil ist. Außerdem beeinflusst Nitrofurantoin deutlich weniger die körpereigene Flora. Empfohlen werden für Nitrofurantoin wie für Trimethoprim 50 – 100 mg abends. Ob man die höhere oder niedrige Dosis gibt, sollte vom Körpergewicht abhängig gemacht werden: die niedrige Dosis von 50 mg bei Patientinnen < 70 kg, die höhere von 100 mg bei > 70 kg. Cotrimoxazol sollte nicht verwendet werden, da der Sulfonamid-Anteil die Wirkung nicht nachweislich verbessert, die Zahl der UAW aber deutlich erhöht.

Es gibt für alle drei Vorgehen Argumente und Gegenargumente. Das Argument für die kontinuierliche Prophylaxe ist, dass sie nach Cochrane-Studien wirksam ist und in einem hohen Prozentsatz zu Rezidivfreiheit führt. Der Nachteil ist, dass es zur Resistenz der körpereigenen Flora kommt. Es werden hier Zahlen von 21 – 28 %, in neuerer Zeit von 73 – 91 % genannt. Dies trifft auch zu, wenn die Prophylaxe mit Ciprofloxacin oder Norfloxacin vorgenommen wurde. Allerdings kehrt die Resistenzsituation nach drei Monaten auf den Ausgangswert zurück. Dass trotz dieser Resistenzentwicklung die Prophylaxe „funktioniert“, dürfte so zu erklären sein: Unsere gängigen Resistenzteste verwenden Konzen-

trationen, die im Plasma erreicht werden. Nitrofurantoin und Trimethoprim werden aber im Harn ausgeschieden und erreichen hier Spiegel, die um Zehnerpotenzen höher liegen als im Plasma. Leider beantwortet keine Studie die Frage, wie lange die „Dauer“-Prophylaxe dauern soll. Wir empfehlen einen ersten Versuch mit einem halben Jahr.

Besteht ein eindeutiger Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr, so ist die postkoitale Prophylaxe angezeigt. Sie ist nicht weniger wirksam als die kontinuierliche Prophylaxe, erfordert aber Aufmerksamkeit und Sorgfalt der Patientin. Die Einnahme muss spätestens 2 Std. nach dem Verkehr erfolgen.

Die fallweise Selbstbehandlung setzt voraus, dass die Patientin vom Arzt sorgfältig schriftlich über die Symptome einer erneuten Infektion und das dann empfohlene Vorgehen informiert wird. Ganz wichtig: praktisch jeder Harnwegsinfekt geht mit einer Trübung des Urins einher. Die Patientin sollte also im Zweifelsfall den Urin in ein Glas geben und dies gegen das Licht halten. Es gibt inzwischen reichlich Literatur, die die Wirksamkeit der fallweisen Selbstbehandlung belegt. Sie ist der der Dauerprophylaxe in vergleichenden Arbeiten nicht unterlegen.

In den letzten Jahren kam der Gedanke auf, man könnte mit Cranberry-Produkten

ten die Rezidivhäufigkeit senken. Dies käme „bio-begeisterten“ Frauen entgegen. Zu diesem Thema sind viele Arbeiten erschienen, einige positiv, einige negativ. Das dtb kommt zum Schluss, dass die Belege insgesamt unzureichend seien. Eine Gabe von Probiotika mit Laktobazillen wird vom dtb nicht empfohlen. Örtliche Östrogen-Anwendungen scheinen nur sinnvoll, wenn sie aus anderer, gynäkologischer Sicht indiziert sind. Auf die Häufigkeit der Rezidive von Harnwegsinfektionen hat sie offenbar keinen Einfluss. Es gibt eine nicht unerhebliche Literatur zur Frage, ob man die Immunabwehr dadurch stärken kann, dass man Antigene von *E. coli* einnimmt. Es existiert auch ein entsprechendes Präparat (Urovaxom®). Es gibt einige durchaus positive Arbeiten, in denen nur über sehr wenige UAW, meist leichter Natur, berichtet wird. Dennoch mögen das dtb und das arznei-telegramm (4) diese Prophylaxe nicht empfehlen, da sie die Wirksamkeit als nicht hinreichend belegt ansehen. Dass Akupunktur und verschiedene Pflanzen-Medikamente wie solche aus Meerrettich (*Armoracia rusticana*) und Brunnenkresse (*Nastur-*

tium officinale) nicht wirksam sind, erstaunt nicht.

Literatur

1. Harnwegsinfektionen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 22. Aufl., Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 951–956.
2. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Drug Ther Bull* 2013; 51: 69–72.

3. Paulides M, Stammschulte T: Nitrofurantoin – Eine ganze Palette an Nebenwirkungen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 68–69.

4. Uro-Vaxom gegen rezidivierende Harnwegsinfekte? *arznei-telegramm*

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

FAZIT

Bei rasch aufeinander folgenden Harnwegsinfektionen der Frau ist – nach Ausschluss bahrender Faktoren wie einer Blasensenkung oder eines Diabetes – entweder für eine begrenzte Zeit eine kontinuierliche Prophylaxe mit je 50–100 mg Nitrofurantoin oder 50 mg–100 mg Trimethoprim abends eine Option. Für Nitrofurantoin spricht die fehlende Teratogenität, für Trimethoprim das Fehlen schwerer UAW. Die postkoitale Prophylaxe ist der Dauerprophylaxe nicht unterlegen. Die fallweise Selbstbehandlung ist in ihrer Wirksamkeit gut bewiesen. Nicht ausreichend belegt sind Probiotika, eine Immuntherapie mit *E. coli*-Extrakten und die Gabe von Cranberry-Produkten. Akupunktur und verschiedene Pflanzenheilmittel sind unwirksam.

Was uns sonst noch auffiel

Schmerzmittel und Ausdauersport – eine gefährliche Kombination

Ausdauersport wie Marathonlauf, Langstreckenschwimmen, Skilanglauf, Bergsteigen, aber auch Mannschaftssport gelten als gesund. Um als wenig trainierter Stadtbewohner teilnehmen zu können und nicht allzu sehr unter den Konsequenzen sportlicher Betätigung wie Muskel- und Gelenkschmerzen zu leiden, wird versucht, durch die Einnahme von Schmerzmitteln Beschwerden zu verhindern oder zu vermindern.

Wir konnten bei einer Befragung von Marathonläufern feststellen, dass fast zwei Drittel der Teilnehmer bereits vor dem Start (frei verkäufliche) Schmerzmittel eingenommen hatten. Im Gegensatz zu dem, was viele meinen, ist die Einnahme solcher Wirkstoffe zusammen

mit einer ungewohnten hohen Beanspruchung aller Organsysteme keineswegs harmlos: Nicht-Opiat-Schmerzmittel hemmen die Bildung der Gewebeschutzstoffe Prostaglandin/Prostacyclin. Diese Schmerzmittel verhindern also, dass diese Gewebshormone kardioprotektiv, gastrointestinal-protektiv und nierenschützend wirken. Auch die von Prostaglandinen vermittelten Schmerzen werden durch die Verwendung dieser Schmerzmittel maskiert, was Gesundheitsschäden durch Überlastung der Organe befördern kann.

In der hier berichteten Befragung wurden die Teilnehmer des Bonn-Marathons 2010 gebeten, einen detaillierten Fragebogen nach dem Lauf auszufüllen und

zurückzuschicken (1). Es zeigte sich, dass von den ca. 4.000 Rücksendern (bei ca. 7.000 Teilnehmern, s. Tabelle 1) ziemlich genau die Hälfte vor dem Start Schmerzmittel eingenommen hatte, während die andere Hälfte erklärte, keinerlei chemische Hilfen gebraucht zu haben (Tabelle 1). Trotz der fast gleichen Größe der Kohorten waren die Gruppen im Detail nicht ganz gleich. Es nahmen mehr Männer als Frauen teil. Der Trainingszustand war anscheinend besser (gemessen an der Marathonerfahrung) in der Gruppe der Schmerzmittel einnehmenden Teilnehmer, die Analgetika-Konsumenten waren im Durchschnitt 5–8 Jahre älter. Es hatten insgesamt 61 % der berichtenden Frauen Analgetika eingenommen, aber nur 42 % der Männer.

Tabelle 1: Teilnehmer des Bonnmarathon 2010

Anzahl der Teilnehmer:	7048	
Rückläufe der Fragebogen:	4268	
Ausschlüsse wegen formaler Fehler:	355 ¹	
Studienpopulation nach Datenbereinigung:	3913 ¹	
Davon:	Ø Analgetika 1982 (51%)	☒ Analgetika 1931 (49%)
Geschlecht	♀ 599 / ♂ 1383	♀ 938 / ♂ 993
Alter (± SD)	♀ 34 ± 13 / ♂ 38 ± 12	♀ 42 ± 8 / ♂ 43 ± 8
Analgetika beim Training	~ 1%	♀ 14% / ♂ 26%

¹ nach Datenbereinigung; mögliche Duplikate, Fehlen von essentiellen Angaben

Im Gegensatz zu einer früheren Untersuchung war die Auswahl der verwendeten Schmerzmittel prinzipiell sinnvoll: Jeweils knapp die Hälfte der Einnehmenden nahm Diclofenac oder Ibuprofen, meist in der typischen Dosierung von 25 bis 75 mg Diclofenac und 200 bis 1.200 mg Ibuprofen. An dritter Stelle lag Acetylsalicylsäure, das in sehr niedrigen und recht hohen Dosen verwendet wurde. Alle anderen Cyclooxygenasehemmer wurden nur von wenigen Teilnehmern eingenommen. Insbesondere NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) mit langer Verweildauer im Körper wie Etoricoxib, Meloxicam, Naproxen und Piroxicam wurden nur von einzelnen Teilnehmern eingenommen.

Ergebnisse

Die Auswertung der ausgefüllten Fragebogen ergab, dass in der Gruppe der Analgetika-Verwender insgesamt keineswegs weniger Laufabbrüche stattfanden als in der Gruppe, die keine Schmerzmittel verwendet hatten, – im Gegenteil. Auch Schmerzen nach dem Marathonlauf waren etwa gleich häufig bei Schmerzmittelverwendern und -Nichtverwendern (Tabelle 2). Ein möglicher Vorteil der Einnahme von Analgetika war ein etwas selteneres Auftreten von Muskelkrämpfen als Grund für einen Abbruch des Laufs.

Im Gegensatz dazu waren die Unterschiede beim Auftreten von negativen Effekten zwischen den beiden Gruppen

eindrücklich (Tabelle 3). So waren alle Symptome einer Überlastung des Organismus wie Magendarmblutungen, Nierenblutungen, Herzkreislaufprobleme in der Gruppe der Arzneimittel einnehmenden Teilnehmer bis zu zehnfach höher. Nierenblutungen, insgesamt 69, kamen überhaupt nur in dieser Gruppe vor. Als weiteren Hinweis auf den kausalen Zusammenhang konnte eine Abhängigkeit der Gesundheitsprobleme von der Dosis der jeweils eingenommenen Schmerzmittel beobachtet werden, die sich bei allen der drei häufig eingesetzten Medikamente abzeichnete (Tabelle 4).

Zusätzlich zu den Fragebogen erhielten wir Berichte von neun Teilnehmern, die in den Tagen nach dem Marathonlauf stationär behandelt werden mussten. Alle hatten Analgetika eingenommen. Drei berichteten über ein temporäres Nierenversagen, alle drei Patienten hatten Ibuprofen in erlaubter Dosierung eingenommen (s. Tabelle S4 der Originalpublikation). Acetylsalicylsäure war von drei Patienten mit interventionspflichtigen Magen-/Darmblutungen eingenommen worden. Zu unserer Überraschung berichteten zwei Patienten über Herzinfarkte. Auch sie hatten ASS eingenommen. Aus der Gruppe derjenigen, die keine Schmerzmittel eingenommen hatten, wurde uns kein einziges Ereignis berichtet, das zu einer stationären Aufnahme geführt hätte.

Tabelle 2: Anteil der Marathonläufer mit Schmerzen nach dem Lauf

	Ø Analgetika	☒ Analgetika
Muskel	47%	65%
Gelenke	17%	22%

Tabelle 3: Auftreten von Gesundheitsproblemen während des Laufs

	Ø Analgetika	☒ Analgetika
Magen-Darm-Krämpfe	< 1%	10%
Magen-Darm-Blutungen	< 1%	4%
Herz-Kreislauf	< 1%	4%
Hämaturie	Ø	4%

Tabelle 4: Das Auftreten von Gesundheitsproblemen in der Gruppe der Analgetikakonsumenten ist dosisabhängig

	Niedrige Dosis ^{1,2}	Hohe Dosis ^{1,3}
ASS	25% von n = 102	87% von n = 39
Diclofenac	4% von n = 693	10% von n = 220
Ibuprofen	14% von n = 410	52% von n = 312

¹Prozentsatz mit Gesundheitsproblemen

²Niedrige Dosis ASS ≤ 500 mg; Diclofenac ≤ 75 mg; Ibuprofen ≤ 600 mg

³Hohe Dosis ASS ≥ 750 mg; Diclofenac ≥ 100 mg; Ibuprofen ≥ 800 mg

Diskussion

Ausdauersportereignisse erfreuen sich zunehmender Beliebtheit, gilt die Teilnahme doch als Beweis für einen guten Allgemeinzustand und ungebrochene Leistungsfähigkeit. Ähnlich wie professionelle Sportler greifen auch Laien in zunehmendem Umfang zu chemischen Hilfsmitteln. Dabei stehen anscheinend bei Laien wie bei professionellen Sportlern Schmerzmittel in der Gunst weit vorn, zumal sie nicht als Dopingmittel gelten und nicht mit dem Odium der unfairen Leistungssteigerung behaftet sind. Olympiärzte berichten, dass sie Schmerzmittel in großem Umfang während der Wettkämpfe verteilen. Aber auch im Training ist der Griff zum Schmerzmittel anscheinend gängige Praxis, wie z. B.

der Tod des norwegischen Ausdauer-
schwimmers Dale Oen zeigt, der im ver-
gangenen Jahr während des Höhentrainings
in Flagstaff/Arizona (Höhe etwa
2100 m) mit 26 Jahren an einem akuten
Herzinfarkt verstarb. Die Obduktion
ergab nicht nur eine fortgeschrittene Ar-
teriosklerose (bei einem jungen, offen-
sichtlich durchtrainierten Mann), im
Blut fanden sich darüber hinaus auch
Spuren von mindestens drei unter-
schiedlichen Cyclooxygenasehemmern,
die der Sportler wegen muskuloskeletta-
ler Schmerzen von seinen Ärzten erhielt
(Etodolac, Indometacin und Naproxen).
Der Leidensweg des Fußballers Klasnić,
vom gesunden, jungen Sportler hin bis
zum mehrfach nierentransplantierten
Dauerpatienten, ist im Deutschen Ärz-
teblatt diskutiert worden. Auch er nahm
regelmäßig Diclofenac auf Rat seiner
Ärzte ein. Aber auch Fachkollegen be-
richten, dass sie ohne die Anwendung

von Schmerzmitteln weder die er-
wünschten Trainingsleistungen erbrin-
gen, noch nach einer sportlichen Lei-
stung ihrer normalen Arbeit nachgehen
können. Die von uns jetzt vorgelegten
Ergebnisse verstärken die Sorge, dass bei
jüngeren Menschen in erheblichem Um-
fang Schäden ausgelöst werden, die spä-
ter nicht mehr korrigiert oder kompen-
siert werden können. Eine verstärkte öf-
fentliche Auseinandersetzung mit der
Tatsache, dass viele sportliche Leis-
tungen ohne die regelmäßige Verwendung
von Schmerzmitteln kaum vorstellbar
sind, erscheint geboten. Vielleicht wäre
es bereits nützlich, wenn die „Sportler“
realisierten, dass die Einnahme vor dem
Wettkampf wenig nützt, aber besonders
gefährlich ist. Die regelmäßige Einnah-
me während und nach dem Training
scheint gängige Praxis. Solange die Ärz-
teschaft der Meinung ist, dass Sport ge-
sund ist und Schmerzmittel im erlaub-

ten, rezeptfreien Rahmen keinen Scha-
den auslösen, werden wir wohl weiterhin
mit vielen schweren Zwischenfällen, die
leider zum Teil nicht entdeckt bzw. nicht
der mit Hilfe von Analgetika erreichten
Ausdauerbelastung zugeschrieben wer-
den, zu kämpfen haben. Eine Bewusst-
seinsveränderung scheint dringend ge-
boten.

Literatur

1. Kuster M, Renner B, Oettel P et al.:
Consumption of analgesics before a
marathon and the incidence of cardio-
vascular, gastrointestinal and renal
problems: a cohort study. *BMJ Open*
2013; 3: e002090.

Der Originalartikel 'Consumption of
analgesics before a marathon and the in-
cidence of cardiovascular, gastrointesti-
nal and renal problems: a cohort study'
ist publiziert und im Internet unter
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM
C3641448/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641448/) zugänglich.

FAZIT

Die Befragung von ca. 8.000 Marathon-
läufern ergab, dass von ca. 4.000 ant-
wortenden gut 50 % vor dem Start be-
reits Analgetika (Zyklooxygenasehem-
mer) eingenommen hatten. Die meisten
erhofften sich dadurch eine Leistungs-
steigerung und eine Verminderung des
während und nach dem Lauf auftreten-
den Schmerzes. Überraschenderweise
schützte die prophylaktische Einnahme
von Zyklooxygenasehemmern nicht vor
Schmerzen, bedingte aber eine deutlich
erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen
(Blutungen, Erbrechen), renalen (Blu-
tungen, Spasmen) und kardiovaskulären

Problemen. Eine Detailanalyse der drei
am häufigsten verwendeten Wirkstoffe,
Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibu-
profen, zeigte, dass besonders Acetyl-
salicylsäure dosisabhängig zu Proble-
men führte. Temporäres Nierenversa-
gen trat unter Ibuprofen auf (n = 3), ga-
strointestinale Blutungen und Herzinfark-
te gingen mit dem Gebrauch von Acetyl-
salicylsäure einher. Die prophylaktische
Einnahme von Schmerzmitteln geht nicht
mit einer Verbesserung der Leistung und
einer Verminderung von Schmerzen ein-
her. Im Gegenteil, sie fördert das Auftre-
ten von unnötigen Problemen.

Interessenkonflikte

K. B. hat in den vergangenen Jahren die
Hersteller aller wesentlichen analgeti-
schen Zyklooxygenasehemmstoffe ber-
aten.

Von B. R. und M. K. wird ein Interessen-
konflikt verneint.

*Dr. med. Bertold Renner, Dr. med.
Michael Küster und
Prof. Dr. med. Kay Brune, Erlangen-
Nürnberg
brune@pharmakologie.uni-erlangen.de*

In eigener Sache

Aktuelle Fragen der rationalen Antibiotikatherapie – Neue Arzneimittel

Eine Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deut-
schen Ärzteschaft (AkdaÄ) innerhalb des Interdisziplinären Fo-
rums der Bundesärztekammer

Termin: Samstag, 11. Januar 2014, 09.00–12.30 Uhr

Veranstaltungsort: Hotel Aquino/Tagungszentrum
Katholische Akademie, Hannoversche Straße 5 b,
10115 Berlin-Mitte

Programm:

- Erreger nosokomialer Infektionen
- Neue Antibiotika
- Umgang mit infektiösen Komplikationen in der Tumorthherapie
- Bewertung neuer Arzneimittel 2013/2014

Auskunft: Karoline Luzar, E-Mail: karoline.luzar@akdae.de;
Telefon 030 400456-518; Fax 030 400456-555
Weitere Details unter www.akdae.de