

## Vor 10 Jahren

Was uns vor genau 10 Jahren bewegte? Das finden Sie im AVP-Archiv heraus:

<https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/avp/ausgaben>.

Hier eine kleine Auswahl aus der Januarausgabe des Jahres 2013:

### Das aktuelle Thema

In der ersten AVP-Ausgabe des Jahres 2013 ging es dabei um ein individuelles Vorgehen bei der Behandlung der Hypertonie. Man versprach sich bald mehr von genetischen Befunden zu profitieren und danach die Behandlung individuell ausrichten zu können. 10 Jahre später gilt das Fazit weiterhin: „*Beim Einsatz von Antihypertensiva ist unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und einer eventuellen Wirkung auf Hypertonie begleitende Erkrankungen nach wie vor ein Vorgehen nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum rational.*“

### Das aktuelle Thema

#### Individualisierte Entscheidungen bei der Behandlung der Hypertonie\*

Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden erfolgreich sowohl auf Bevölkerungsebene als auch auf Individualebene bekämpft. Ein kombiniertes Vorgehen ließ im Laufe der letzten 40 Jahre in den Industrienationen die Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle dramatisch sinken, in den USA um fast 75 % von jährlich etwa 4,5 pro 1000 Einwohner auf 1,2 % (1). Eine Reihe von Erkrankungsebenen hat hierzu beigetragen. Aktuell richten sich die größten Erwartungen auf genetische Befunde mit sich heraus entwickelnden Interventionen oder Entscheidungen über vorhandene Interventionsmöglichkeiten. Zurzeit lautet die nüchterne Bilanz für kardiovaskuläre Erkrankungen jedoch: Die Anwendung dieser Befunde zur Voraussage des Risikos, zur Prävention und zur Behandlung von Krankheit ist voreilig und bedarf noch beträchtlicher Forschungen (2). So bleiben Maßnahmen auf Bevölkerungsebene weiter in der Diskussion: z. B. in Schwellen- und Entwicklungsländern die Gabe einer kardiovaskulär protektiven „Polypill“ an alle über 54-Jährige. Wohlhabende Länder können sich dagegen der Nachfrage einer individualisierten Medizin stellen. Es gilt, die nach Studienergebnissen hohen NNT, um ein einziges kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, zu senken. Hohe NNT sind gleichbedeutend mit einer hohen Zahl nutzlos Behandelter, die zudem die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen einer Medikation zu tragen haben.

Durch genetische Charakterisierung sind wir heute in der Lage, uns der faktischen Einmaligkeit eines Menschen naturwissenschaftlich zu nähern. Ihre reproduzierbare Beschreibung als jeweils nahezu singuläre Kombination genetischer und epigenetischer Eigenschaften ist möglich geworden. Dies heißt jedoch nicht, dass jede Form von Medizin, die genetische Eigenschaften eines Menschen berücksichtigt, eine spezifisch für ein Individuum geeignete Medizin ist.

Auch hier sind in der Regel Erfahrungen an Gruppen mit Individuen gleicher Eigenschaften wegführend. Der synonyme Gebrauch von genomorientierter und individualisierter (sogar personalisierter) Medizin ist eine – häufig werberisch verwendete – Irreführung.

Wie bei anderen Erkrankungen gilt als erste Regel einer individualisierten Medizin beim Hochdruck eine Strategie der Zuordnung des einzelnen Patienten zu jener kleinstmöglichen Schnittmenge von Patientenuntergruppen mit gleichem Krankheitsbild, für die wissenschaftliche Aussagen oder zumindest vorwissenschaftliche Erfahrungen mit therapeutischer Konsequenz vorliegen. So kann zum Beispiel der 46-jährige Hypertoniker Herr M. gleichzeitig verschiedenen Untergruppen zugeordnet werden: erstens jener mit hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko, zweitens jener mit sekundärer endokriner Hypertonie nämlich primärem Aldosteronismus, drittens jener mit hohem Blutdruckwerten in der Nacht (Non-Dipper), viertens vielleicht in Zukunft jener genetischen Untergruppe mit der Variante GG des Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) rs3758785 im Bereich von Chromosom 11q21, einem Polymorphismus in der Nähe eines Rezeptorgens, das für die Wirkung des Vasokonstriktors Substanz Y Bedeutung haben könnte.

Für jede dieser Untergruppen von Hypertoniepatienten liegen therapeutisch relevante klinisch-wissenschaftliche Befunde vor, die für den einzelnen Patienten Wahrscheinlichkeitsaussagen über Therapiefolgen zulassen. Aber selbst für eine Volkskrankheit wie dem Hochdruck findet sich keine Therapiestudie, deren Probanden sämtliche Eigenschaften unseres Patienten aufweisen.

Als Konsequenz ergibt sich als zweite Regel: Darüber hinaus beobachtet eine

individualisierte Medizin sorgfältig vergleichend den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten unbehandelt und unter – falls notwendig wechselnder – Therapie. Der objektivierende Vergleich erwünschter sowie unerwünschter Veränderungen des Krankheitsverlaufs macht den Patienten zur seiner eigenen Kontrollperson. Hieraus abgeleitete verallgemeinernde Aussagen sind Hypothesen mit zahlreichen Möglichkeiten der Erkenntnis, aber auch des Irrtums.

Als Beitrag zu einer individualisierten Hochdrucktherapie werden im Folgenden unter Berücksichtigung genetischer Perspektiven einige wichtige und neuere Erkenntnisse zu den im Fallbeispiel genannten vier Aspekten der Therapieentscheidung dargestellt.

#### Hochdruck und kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Wenn nicht bereits Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingetreten sind, die in jedem Fall ein hohes Risiko für weitere Ereignisse anzeigen, erlaubt eine Reihe von Instrumenten (Framingham, PROCAM, SCORE u. a.) eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos an Hand der Blutdruckhöhe und der Ausprägung anderer Risikofaktoren (Lipid- und Zuckerverstoffwechsel, Rauchgewohnheiten, Alter und Geschlecht). Diese Instrumente basieren auf Beobachtungen an unterschiedlichen Kohorten zu verschiedenen Zeiten in unterschiedlichen Regionen der industrialisierten Welt. Die seit 50 Jahren bekannten Hauptrisikofaktoren haben sich dabei immer wieder bestätigt, wenn auch die Größe ihres Einflusses Unterschiede aufweist. Obgleich die Unschärfe (Varianz) der ermittelten

\* Herr Prof. Dr. med. Klaus Dietrich Bock, Kreuth, ehemaliges Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum 90. Geburtstag gewidmet.

**Zitate**

Bereits 2013 warnten wir vor dem Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES): „Hydroxyethylstärke ist Ringer-Azetat in der Indikation „Behandlung der schweren Sepsis“ unterlegen. Auch bei der allgemeinen Indikation „Flüssigkeitsersatz bei Patienten einer Intensivstation“ ist Hydroxyethylstärke wegen häufigerer Nierenschäden eher nachteilig.“ Trotz der Einschränkung der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen im Jahr 2013 und der Einführung weiterer umfassender Maßnahmen im Jahr 2018 zeigte sich 2022, dass die Produktinformationen, einschließlich der Kontraindikationen, weiterhin in hohem Maße nicht beachtet werden. Infolgedessen wurde das vorläufige Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Infusionslösungen in der EU angeordnet (vgl. Rote-Hand-Brief vom 01.07.2022).

**Tabelle 1: Arzneimittelvergleich**

Substanz	Handelsnamen	Erfolg bezogen auf 1000 Patientinnen	Therapieabbruch wegen UAW bei 1000 Patientinnen
Fesoterodin	Toviaz®	130	31
Tolderodin	Detrusitol®	85	nicht angegeben
Oxybutynin	Drisdase®, Kentera®, 3,5 mg/24 Std. als transdermales Pflaster, Generika	114	63
Solifenacin	Vesikur®	107	13
Trospiumchlorid	Spasmex®, Trosipic®, Urivesc®	114	18

**FAZIT**

Bei der Harninkontinenz der Frau ist mit einer medikamentösen Behandlung nur einer geringen Zahl von Patientinnen zu helfen. Große Unterschiede sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit scheinen zwischen den verschiedenen fünf Substanzen, die im Handel sind, nicht zu bestehen (siehe Tabelle). Dies bedeutet, dass ein heute standardisiertes operatives Verfahren (die mittlere thrale spannungsarme Schlinge) in jedem Falle diskutiert werden sollte.

kann bei einer anderen erträglicher erscheinen.

Deutlich wird jedenfalls, dass man nur einer sehr beschränkten Zahl von Frauen mit einer solchen Medikation helfen kann. Die Metaanalyse bestätigt das, was mancher Arzt schon erfahren musste. Folglich sollte der beratende Arzt (Praktiker, Urologe, Gynäkologe) darauf verweisen, dass es heute für dieses Beschwerdebild ein Operationsverfahren gibt, die mittlere thrale spannungsarme Schlinge, ein inzwischen weitgehend standardisiertes Verfahren (2). Es gibt zu diesem Vorgehen ausreichend lange Nachbeobachtungszeiten, und die Ak-

zeptanz ist hoch. In diesen Tagen erschien eine Arbeit (3), die noch einmal den Nutzen dieser Operation in Hinblick auf die Inkontinenz unterstreicht.

**Literatur:**

1. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R et al.: Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 861–10.
2. Albers P, Heidenreich A (Hrsg.): Standardoperationen in der Urologie. 1. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.

3. Wei JT, Nygaard I, Richter HE et al.: A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med* 2012; 366: 2358–2367.

**Interessenskonflikte**

Ein Interessenskonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Dr. med. W. Buchwald, Darmstadt  
 Prof. Dr. med. D. Höfler, Darmstadt  
 dhoeffler@t-online.de

**Hydroxyethylstärke bei schwerer Sepsis – nicht verwenden!**

Der Gedanke, den Verlust an intravasalem Volumen mit Hilfe kolloidaler Lösungen zu kompensieren, geht bis in die fünfziger Jahre zurück. Die Präparate Macrodex® und Rheomacrodex® wurden in Deutschland vom Markt genommen, da das darin enthaltene Kolloid (Dextran) in verschiedenen Organen gespeichert wird und dadurch nachteilige Effekte bewirkt wurden. Außerdem konnte es schwere anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Die Hydroxyethylstärke (HES) ist aber nach wie vor im Handel. In einer großen randomisierten, pro-

spektiven, doppelblinden, polyzentrischen Studie wurde jetzt geprüft, ob diese Substanz der einfachen Ringer-Acetat-Lösung über- oder unterlegen ist. Untersucht wurden 798 Patienten. Bei der Randomisierung ergaben sich bezüglich der Ursachen der Sepsis, des Alters und des Geschlechtes praktisch keine Unterschiede. Die Ergebnisse der Studie zeigt folgende Tabelle (1). Die Kaplan-Meier-Kurve (1) zeigt, dass beide Behandlungsmethoden in den ersten zehn Tagen kaum einen Unterschied ergeben, dass die Kurven aber da-

nach auseinanderstreben. Die Autoren führen dies u. a. darauf zurück, dass die Nierenersatztherapie mit all ihren Komplikationen in der Gruppe der HES-Patienten häufiger notwendig war. Sicher spielen auch die häufigeren Blutungen eine wichtige Rolle. Wie dem auch sei: es bleibt der Schluss, dass man zur Verwendung von HES in dieser Indikation nicht raten kann. Wie es sich mit anderen Derivaten der Hydroxyethylstärke oder mit anderen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie zum Beispiel Gelafundin® verhält, ist wohl offen.



## Arzneimittel – kritisch betrachtet

„In einer umfangreichen Metaanalyse von insgesamt 82 randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Probiotika in der Vermeidung und Behandlung einer Antibiotika-induzierten Diarrhoe zeigte sich, dass ein unterstützender Effekt von Probiotika zur Prophylaxe und Therapie Antibiotika-assoziiierter Darmstörungen bei Antibiotikagabe nicht von der Hand zu weisen. Zumindest wird man einen schädlichen Effekt nicht unterstellen können, sodass ein Versuch gerechtfertigt und das Prinzip *primum nil nocere* gewahrt ist.“  
Ob wir dies heute noch so schreiben würden? Dem möchten wir in den nächsten Ausgaben in einer Artikelserie zum Mikrobiom nachgehen.

2. Licht RW: Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 219–226.

3. Lewitzka U, Bauer M, Felber W, Müller-Oerlinghausen B: Suizidprophylaktische Wirkung von Lithium: Aktueller Forschungsstand und Implikationen für die Therapie affektiver Störungen. *Nervenarzt* 2012; Epub ahead of print.

4. Grof P, Müller-Oerlinghausen B: A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar Disord* 2009; 11 Suppl 2: 10–19.

5. Zieschang M, Bschor T: Lithium und die Niere. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 89–92.

6. Ibbeken C, Becker JU, Baumgärtel MW: Nephrologische Nebenwirkungen

einer Langzeittherapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 143–148.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Probiotika, sind sie doch nützlich?

Antibiotika können bei bis zu 30 % der behandelten Patienten gastrointestinale Störungen hervorrufen. Die Symptomatik reicht von harmlosen, sich selbst limitierenden Durchfällen bis hin zur schweren Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) und zur Colitis (AAC), verursacht durch ein Überwachen von *Clostridium difficile*. „Probiotika“ sind im allgemeinen harmlose lebende Mikroorganismen, von denen angenommen wird, dass sie bei Einnahme in Form von sogenannten Symbiotika, d. h. zusammen mit unverdaulichen Nahrungsbestandteilen, sog. Präbiotika, einen positiven Einfluss auf die Darmflora haben. Präbiotika sind nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen. Präbiotika gehören neben Probiotika zu den häufigsten Lebensmittelzusätzen. Die meisten potentiellen Präbiotika sind Kohlenhydrate, aber auch Nicht-Kohlenhydrate werden als Präbiotika verwendet. Sie erhalten oder erneuern angeblich die Mikroökologie des Darmes während bzw. nach einer Antibiotika-Behandlung.

In einer groß angelegten Metaanalyse von S. Hempel et al. (1) sollte die Evidenz einer Probiotika-Therapie zur Prävention und zur Behandlung einer Antibiotika-

assozierten Diarrhoe (AAD) ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden durch unabhängige Wissenschaftler zwölf einschlägige elektronisch zugängliche Datensammlungen im Zeitraum von deren Gründung bis Februar 2012 zur genannten Fragestellung bearbeitet und sämtliche randomisierten Studien mit Probiotika (enthaltend *Lactobazillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptokokkus*, *Enterokokkus* und/oder *Bacillus cereus* u. a.) ausgewertet.

Insgesamt wurden so 82 randomisierte und kontrollierte Studien überprüft. In den meisten Studien wurde *Lactobazillus* entweder alleine oder in Kombination mit anderen Genera verwendet. Die Metaanalyse umfasste insgesamt 11.811 teilnehmende und verwertbare Probanden/Patienten und ergab einen stati-

stisch signifikanten Zusammenhang zwischen Prävention bzw. Behandlung der AAD mit Probiotika im Vergleich zu den Patienten ohne Probiotika-Gabe ( $p < 0,001$ ). Es fanden sich allerdings keine systematischen d. h. statistisch relevanten Unterschiede in den Ergebnissen der analysierten Studien z. B. in Bezug auf Alter, Indikationen für eine Antibiotika-Behandlung, Dauer der Antibiotikatherapie etc. Insgesamt waren auch nur wenige klinische Studien mit Probiotika ausreichend statistisch gepowert.

Die Autoren schließen aus dieser Analyse dennoch, dass Probiotika tatsächlich sowohl Häufigkeit als auch Auftreten einer AAD nach oder während einer Antibiotika-Behandlung reduzieren bzw. verhindern können. Dabei muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, welche

### FAZIT

Betrachtet man diese außerordentlich umfangreiche Metaanalyse von insgesamt 82 randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Probiotika in der Vermeidung und Behandlung einer AAD (antibiotika-induzierten Diarrhoe) und sieht man dies auch im Kontext mit einer früheren Darstellung in AVP (2), dann ist ein unterstützender Effekt von

Probiotika zur Prophylaxe und Therapie Antibiotika-assoziiierter Darmstörungen bei Antibiotikagabe nicht von der Hand zu weisen. Zumindest wird man einen schädlichen Effekt nicht unterstellen können, sodass ein Versuch gerechtfertigt und das Prinzip *primum nil nocere* gewahrt ist.

