

Vor 20 Jahren

Was uns vor genau 20 Jahren bewegte? Das finden Sie im AVP-Archiv heraus:

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

Hier eine kleine Auswahl aus der Aprilausgabe des Jahres 2003:

Das Editorial

In der zweiten AVP-Ausgabe des Jahres 2003 widmete Prof. Höffler sein Editorial der Phytotherapie: *“Der Glaube, mit Pflanzen heilen zu können, dem teilweise auch alte Erfahrungen von Ärzten und Laien zugrunde liegen, sitzt tief. [...] Die Vorstellung, pflanzliche Medikamente seien „harmlos“, ist fest verankert und lässt außer Acht, dass es in der Natur hochgiftige Substanzen gibt. [...] Wer pflanzliche Medikamente verordnet, muss wissen,*

- dass die Zusammensetzung des von ihm verordneten Medikamentes keineswegs immer die gleiche sein muss. Nur ein Teil der pflanzlichen Medikamente ist bezüglich des Wirkstoffgehaltes standardisiert.
- dass er außer dem gewünschten Wirkstoff noch eine größere Zahl anderer, weitgehend unbekannter Stoffe dem Patienten zuführt. Deren Wirkungen und Nebenwirkungen sind nicht oder wenig bekannt.
- dass nur bei wenigen pflanzlichen Medikamenten ein Wirksamkeitsnachweis vorliegt, der einer kritischen Prüfung standhält.”

20 Jahre später gilt all dies weiterhin: Pflanzliche Arzneimittel sind in Deutschland immer noch sehr beliebt. Sie generieren hohe Umsätze für die Hersteller und Apotheken (1), können aber durchaus schwerwiegende Risiken bergen. Man denke nur an den sogenannten „Iberogast-Skandal“ (2). Aber Vorsicht bei vermeintlichen Wundermitteln: Immer noch fehlen aussagekräftige Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und es kann durchaus zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen.

Editorial

Phytotherapie

Vor 60 Jahren suchten meine beiden Schwestern auf Anordnung ihrer BDM-Führerinnen „Heilkräuter“ (BDM = Bund deutscher Mädel). Auf unserem Dachboden sammelten sich so zur „Beförderung der deutschen Volksmedizin“ eine große Menge an Brennnesseln, Brombeerblättern und Kamillenblüten. Zu gerne hätte ich gewusst, was die Chirurgen in den Lazaretten mit diesem Trockenkraut angefangen haben.

Der Glaube, mit Pflanzen heilen zu können, dem teilweise auch alte Erfahrungen von Ärzten und Laien zugrunde liegen, sitzt tief. Besonders schwer sind Krankheiten, „gegen die kein Kraut gewachsen ist“. Die Phytotherapie erfreut sich nicht nur in Deutschland, sondern auch in den Vereinigten Staaten großer Beliebtheit. Besonders geschätzt wird sie von Frauen mit höherem Bildungsniveau. Die Vorstellung, pflanzliche Medikamente seien „harmlos“, ist fest verankert und lässt außer Acht, dass es in der Natur hochgiftige Substanzen gibt, wie zum Beispiel Amanitin und Phalloidin im Knollenblätterpilz, Alkaloide (Atropin, Hyoscyamin) in der Tollkirsche, oder man denke nur an höhere Dosen herzwirksamer Glykoside, die nicht nur im Fingerhut, sondern auch in vielen anderen Pflanzen vorhanden sind

(Kreuzdorn, Meerzwiebel, Maiglöckchen u.a.). Die alten Heiler und Kräuterafrauen, die gelegentlich ihr Leben als Hexen auf dem Scheiterhaufen ließen, wussten wohl darum!

Wer pflanzliche Medikamente verordnet, muss wissen,

– dass die Zusammensetzung des von ihm verordneten Medikamentes keineswegs immer die gleiche sein muss. Nur ein Teil der pflanzlichen Medikamente ist bezüglich des Wirkstoffgehaltes standardisiert. Der Wirkstoffgehalt kann nach Standort der Pflanze, Jahreszeit und verwendetem Pflanzenteil (Blätter, Stängel, Wurzel) stark schwanken.

– dass er außer dem gewünschten Wirkstoff (Hypericin als Beispiel für das Johanniskraut) noch eine größere Zahl anderer, weitgehend unbekannter Stoffe dem Patienten zuführt. Deren Wirkungen und Nebenwirkungen, zum Beispiel Einfluss auf das Cytochrom P-System, sind nicht oder wenig bekannt.

– dass nur bei wenigen pflanzlichen Medikamenten ein Wirksamkeitsnachweis vorliegt, der einer kritischen Prüfung standhält.

Unbestritten ist die Wirksamkeit von Digitalis-Glykosiden, Morphin, Papaverin und Reserpin, die heute erfreulicherweise dem Arzt in reiner Form zur Verfügung stehen. Dies ist zweifellos ein Fortschritt, der in den fünfziger Jahren sehr gefeiert wurde, hatte man bis dahin doch „Folia digitalis pulverisata“ oder „Tinctura opii“ verordnen müssen.

Zu einer Reihe von pflanzlichen Medikamenten liegen Studien vor, die eine meist schwache Wirksamkeit zumindest nicht ausschließen, wie z. B. für Ginkgo, Johanniskraut und Kürbiskernen. Bei anderen pflanzlichen Mitteln ist eine Wirkung sicher vorhanden, so zum Beispiel bei Weißdorn (Crataegus), es stehen aber wirksamere Mittel zur Verfügung. Schließlich gibt es Mittel ohne nachgewiesene Wirksamkeit wie Ginseng, Sonnenhut (Echinacea), Mariendistel (Silybum marianum) und Baldrian. Wir werden über die genannten Substanzen in den nächsten Heften in lockerer Folge berichten und beginnen in diesem Heft mit Crataegus.

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

Literatur

- 1 Brand, M: Pharmabranche mit Verdauungsproblem: <https://de.statista.com/infografik/18764/geschaetzter-umsatz-mit-rezeptfreien-verdauungsmitteln-in-deutschland/> (letzter Zugriff: 6. Juni 2023). 23. Juli 2019.
- 2 Staatsanwalt ermittelt gegen Ex-Bayer-Mitarbeiter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/09/18/staatsanwalt-ermittelt-gegen-ex-bayer-mitarbeiter> (letzter Zugriff: 6. Juni 2023). DAZ online vom 18. September 2020.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

„Mit Ezetimib ist Ende 2002 ein Cholesterinsenker mit einem neuen Wirkprinzip zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen worden. Die Breite der zugelassenen Indikationen ist erstaunlich (homo- und heterozygote familiäre sowie nicht-familiäre Hypercholesterinämien in Kombination mit Statinen, aber auch als Monotherapie; Sitosterinämie), denn es liegen keinerlei Studien mit relevanten Endpunkten vor, die eine Gleichwertigkeit zu der etablierten Statintherapie belegen.“ Ja, genau. Auch heute, 20 Jahre später fehlt weiterhin der Nachweis, dass Ezetimib, das mittlerweile generisch für wenige Centbeträge pro Tag verfügbar ist, harte, patientenrelevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität positiv beeinflusst. Trotzdem steigen die Verordnungszahlen von Ezetimib ununterbrochen seit Jahren (3).

3 Schirmer B, Schuler J: Lipidstoffwechselstörungen. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2022. Berlin: Springer-Verlag, 2022; 287-302.

Ezetimib (Ezetrol®), ein neuer Cholesterinsenker

Mit Ezetimib ist Ende 2002 ein Cholesterinsenker mit einem neuen Wirkprinzip zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen worden. Die Breite der zugelassenen Indikationen ist erstaunlich (homo- und heterozygote familiäre sowie nicht-familiäre Hypercholesterinämien in Kombination mit Statinen, aber auch als Monotherapie; Sitosterinämie), denn es liegen keinerlei Studien mit relevanten Endpunkten vor, die eine Gleichwertigkeit zu der etablierten Statintherapie belegen.

Ezetimib wird nach enteraler Resorption in der Leber glucuronidiert, über die Galle ausgeschieden und hemmt in dieser Form am Bürstensaum des Dünndarms die Cholesterinresorption. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit von 22 Stunden auf das Mehrfache verlängern.

Klinische Datenlage

Nur ein Teil der klinischen Untersuchungen mit Ezetimib ist vollständig veröffentlicht. Alle Daten stammen aus Kurzzeitstudien über zwei bis drei Monate als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit Statinen. Überprüft wurde die cholesterinsenkende Wirksamkeit (Veränderung des LDL-Cholesterins). Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten liegen nicht vor. Gepoolte Daten aus zwei Phase-II Studien zur Dosisfindung zeigen eine Senkung des LDL-Cholesterins um ca. 18% unter einer Monotherapie mit 10 mg Ezetimib (1). Diese Befunde konnten in zwei Phase-III-Studien (2) mit 827 beziehungsweise 892 Patienten reproduziert werden (Senkung des LDL-Cholesterins um 16,9 bzw. 17,7%). Ergänzt man eine Statintherapie mit 10 mg Ezetimib, so ist die LDL-Cholesterin senkende Wirkung (gegenüber den Werten unter reiner Statinbehandlung) im Vergleich zu Placebo um 21% stärker, allerdings waren die Statine bei einem Teil der Patienten in dieser Arbeit (3) unterdosiert. Eine Studie mit 50 Patienten mit

homozygoter familiärer Hypercholesterinämie weist ebenfalls einen additiven Effekt der Kombination nach (4): Das LDL-Cholesterin wurde mit einer hochdosierten Statinbehandlung plus Ezetimib von durchschnittlich 320 auf 260 mg/dl gesenkt. Ob der klinische Verlauf hierdurch beeinflussbar ist, bleibt unbekannt. Auf das HDL-Cholesterin hat Ezetimib keinen sicher positiven Effekt.

Die cholesterinsenkende Wirkung ist nach diesen Ergebnissen sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Statinen gesichert. Die Langzeitsicherheit bleibt jedoch aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar. In den Kurzzeitstudien fiel bei 5,9% der Patienten eine Transaminasenerhöhung unter Kombination mit Statinen auf. Diese Kombination ist bei Lebererkrankungen daher kontraindiziert. Rhabdomyolysen wurden durch die Kombination bisher nicht vermehrt gesehen.

Fehlende Langzeitdaten mit relevanten Endpunkten sind nicht nur ein Schönheitsfehler: Ergebnisse aus der Heart Protection Study (HPS) (5) weisen darauf hin, dass weder die Höhe des Ausgangscholesterins noch das Ausmaß der Lipidsenkung entscheidend für den gefäßprotektiven Effekt der Statine sind. Zielwerte für das LDL-Cholesterin werden hierdurch in Frage gestellt. Die Befunde kommen nicht überraschend: Für Statine werden seit langem vielfältige Cholesterin-unabhängige Effekte auf Gerinnung, Endothelfunktion und entzündliche Vorgänge in atherosklerotischen Plaques diskutiert, die auch nach den Daten der HPS mitentscheidend für den Gesamtnutzen zu sein scheinen (6–9). Zwischen den Statinen bestehen bezüglich dieser Effekte deutliche Unterschiede. Vor diesem Hintergrund und den Erfahrungen mit Cerivastatin (Lipobay®) wird deutlich, dass bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nur solche Wirkstoffe angewandt werden sollten, für die ein klinisch relevan-

ter Nutzen in methodisch gut durchgeführten Outcome-Studien nachgewiesen wurde. Dies ist für Ezetimib in keiner der zugelassenen Indikationen der Fall.

Kosten

Die monatlichen Therapiekosten liegen um 55,00 €. Zu beachten bleibt, dass die Kosten von Ezetimib in der Regel zu den Kosten eines Statins hinzuzurechnen sind.

Hinweis

Das Literaturverzeichnis kann auf der Homepage der AkdÄ unter www.akdae.de abgerufen werden.

Dr. med. Andreas von Maxen
Zentralkrankenhaus
Sankt-Jürgen-Straße
Institut für Klinische Pharmakologie
Bremen
a.maxen@klinpharm-bremen.de

FAZIT

Ezetimib stellt keine Alternative zu einer Behandlung mit Statinen bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie dar. Auch die Kombination kann zur Zeit aufgrund fehlender Langzeitdaten und den Ergebnissen der Heart Protection Study nicht empfohlen werden.

Eine Nischenindikation könnte die Behandlung der schweren familiären Hypercholesterinämie darstellen, auch wenn der Stellenwert durch entsprechende Endpunktstudien erst noch gesichert werden muss.