

AVP Arzneiverordnung in der Praxis

NEU!
AVP erscheint
alle zwei Monate!

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 35 · Ausgabe 3 · Mai 2008



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrental,
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 und Geschäftsführer der
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler, Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2008



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

Das aktuelle Thema

- Stellenwert von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung Seite 42
Die Rolle der Ärzteschaft bei der Aufklärung der Contergannebenwirkungen Seite 43

Therapie aktuell

- Erythropoetingabe in größeren Abständen – möglich und sinnvoll? Seite 46
Olanzapin und Topiramate – zwei Hoffnungsträger der Maniebehandlung entzaubert? Seite 47
Aktuelle Resistenzlage – Anmerkungen zur Tabelle Seite 48
Resistenzlage Region Rhein-Neckar 2006/2007 Seite 49
Isolierte systolische Hypertonie im Alter Seite 50

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- Neue Arzneimittel des Jahres 2007 Seite 51
Cannabis sativa (Hanf) als Schmerzmittel – der aktuelle Stand Seite 53
Wird es in absehbarer Zeit eine Alternative zu Amiodaron geben? Seite 55
Colesevelam – ein neuer Gallensäuren-Komplexbildner mit LDL-senkender Wirkung Seite 55

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Torsade de pointes – Tachykardie bei Therapie mit Muscarinrezeptor-Antagonisten wie Solifenacin (Vesikur®) und Darifenacin (Emselex®) Seite 57

Zitate

- Depression Jugendlicher: Hilft eine zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie? Seite 58
Wirkt Vitamin D lebensverlängernd? Seite 59

Aus der Praxis – Für die Praxis

- Oxyuriasis-Infektion Seite 60

In eigener Sache

- Terminankündigung Therapie-Symposium Berlin Seite 60

Stellenwert von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung

Zwei aktuell erschienene Studien haben erneut eine Diskussion um die Wirksamkeit und den Stellenwert von Antidepressiva entfacht. Turner (Oregon, USA) und Kollegen zeigten in einem systematischen Vergleich der bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereichten Studien und den in Fachzeitschriften publizierten Studien, dass deutlich mehr Arbeiten mit einem günstigen Ausgang in Fachzeitschriften publiziert werden als solche, in denen die Antidepressiva keine Wirksamkeit zeigten (1). Die Wahrnehmung der Wirksamkeit wird hierdurch zu Gunsten der Antidepressiva verzerrt. Kirsch (Hull, Großbritannien) und Kollegen kamen in der Analyse von Studien, die ebenfalls bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde eingereicht worden waren, zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichten und mittelgradigen Depressionen kaum besser als Placebo und nur bei schwersten Depressionen Placebo wirklich überlegen sei (2). (Zur Schweregrad-Einteilung der Depressionen siehe Empfehlungen zur Therapie der Depression der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (3)).

Beide Erkenntnisse sind nicht neu, insofern ist die öffentliche Aufmerksamkeit nur begrenzt nachvollziehbar. Aller-

dings finden sie erst in jüngerer Zeit Berücksichtigung in Therapieempfehlungen. Der so genannte Publication bias ist ein bekanntes Problem, weswegen seit einigen Jahren Zulassungsstudien für neue Arzneimittel vor ihrer Durchführung bei den Zulassungsbehörden angemeldet werden müssen. So soll verhindert werden, dass selektiv nur die positiv ausgefallenen Studien eingereicht werden. Dieses Verfahren war die Grundlage, dass für die beiden genannten Publikationen eine unselektierte Basis von Studien zur Verfügung stand. Auch die Abhängigkeit der Effektivität von Antidepressiva vom Schweregrad der Depression war bekannt, z. B. (4–6) und so bereits in den 2006 veröffentlichten Empfehlungen zur Therapie der Depression der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (3), aber auch in der NICE-Guideline aus Großbritannien dargestellt (7).

Auch Kirsch und Kollegen stellen die Wirksamkeit von Antidepressiva nicht generell in Abrede, sondern weisen auf einen hohen Anteil des so genannten Placeboeffektes an der Wirksamkeit hin. Bereits vor zehn Jahren waren sie zu der Einschätzung gekommen, dass dieser ca. 50 % der Besserung unter einer Antidepressivatherapie ausmache, weitere 25 % entsprechen der natürlichen

Tendenz von Depressionen zur Besserung (8).

Bei der Interpretation der Veröffentlichungen muss berücksichtigt werden, dass es in den letzten Jahren zu einer erheblichen Zunahme von Antidepressiva-Verordnungen gekommen ist (mehr als Verdreifachung in Deutschland von 1993 bis 2006 (9)). Auf der einen Seite ist zu diskutieren, ob eine Ausweitung des Depressionsbegriffes zu einer zu weit gehenden und unkritischen Verschreibung geführt hat, die das vermeintliche Nachlassen der Wirksamkeit mit erklären könnte. Hierzu passt auch der replizierte Befund, dass die Wirksamkeit von Placebo in Antidepressivastudien im Laufe der Jahre kontinuierlich zunimmt (5;10).

Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass Aktivitäten gegen Defizite im Erkennen von Depressionen (z. B. Kompetenznetz Depression) und die verbesserten Möglichkeiten zur Behandlung älterer Patienten (11) durch neuere, risikoärmere Arzneimittel zur Ausweitung der Verordnung beigetragen haben könnten. Dem Anstieg der Verordnungen steht eine (quantitativ geringere) Abnahme der Verschreibungen von Beruhigungsmitteln aus der Klasse der Benzodiazepine gegenüber (9).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zieht folgende Schlussfolgerungen:

Antidepressiva sind wirksame und hilfreiche Arzneimittel in der Behandlung der Depression, deren Effektivität auch durch die neuen Publikationen nicht in Abrede gestellt wurde. Legt man die Number needed to treat (NNT) zugrunde, sind sie in ihrer Wirksamkeit vielen etablierten internistischen Arzneimitteln vergleichbar.

Aufgrund der geringen Wirksamkeit bei leichten und mittelgradigen Depressionen ist es vertretbar, bei diesen zunächst

auf eine reine psychotherapeutische Behandlung oder aber bei leichten Depressionen für einen begrenzten Zeitraum (aufgrund der bei einem Teil der Depressionen vorhandenen Spontanbesserungstendenz) auf ein so genanntes aktives Beobachten (englisch: Watchful waiting) zu setzen. Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit von Antidepressiva sollten Patienten, die zunächst keine Pharmakotherapie wünschen, Alternativen angeboten werden. Wenn bei einem Patienten mehrere Antidepressiva-Behandlungen

ohne Wirkung geblieben sind, sollten nicht weiter Arzneimittel aus dieser Substanzgruppe aneinander gereiht werden. Dies auch, da die Wirksamkeit der Strategie „Wechsel des Antidepressivums“ nicht wissenschaftlich belegt ist (12). Diese Behandlungsempfehlungen finden sich bereits in den Empfehlungen zur Therapie der Depression der AkdÄ von 2006 (3), sowie in weiteren internationalen Leitlinien zur Depressionsbehandlung, z. B. in der NICE-Guideline.

Der Hinweis auf den hohen Anteil an Placeboeffekt an der Wirksamkeit von Antidepressiva ist kein grundsätzliches Argument gegen den Einsatz dieser Arzneimittel. Vielmehr handelt es sich auch beim Placeboeffekt um eine Wirksamkeit, die dem Patienten voll zu Gute kommt. Auch darf der so genannte Placeboeffekt keinesfalls mit Nichtbehandlung verwechselt werden. Neben dem Attributionseffekt, der auf der Erwartung einer positiven Wirkung durch das eingenommene Arzneimittel beruht, sind die jede Psychopharmakotherapie begleitenden stützenden ärztlichen Gespräche (Clinical management) und die von Vertrauen, Empathie und Hoffnung geprägte Arzt-Patienten-Beziehung therapeutisch wirksam.

Antidepressiva per se sind keine ausreichende Maßnahme gegen Suizidalität. Sie können zur Behandlung des depressiven Syndroms einer mit Suizidalität einhergehenden Depression eingesetzt werden, verringern aber in der Akutbehandlung nicht das Risiko für Suizidversuche oder Suizide, wie sechs sehr große

und in renommierten Fachzeitschriften publizierte Metaanalysen übereinstimmend zeigten (13–18). Dies bedeutet für den klinischen Alltag, dass zusätzliche Maßnahmen bei Suizidalität zwingend erforderlich sind. Dies sind zu allererst die enge, vertrauensvolle therapeutische Beziehung, das engmaschige Einbestellen des Patienten zu konkreten Terminen oder aber die Einweisung in stationäre Behandlung und im Bereich der Pharmakotherapie gegebenenfalls die vorübergehende zusätzliche Verordnung von Benzodiazepinen. In der längerfristigen Behandlung reduzieren Lithiumsalze das Suizidrisiko, z. B. (19).

Gewarnt werden muss vor dem Absetzen von gut wirksamen und verträglichen Antidepressiva aufgrund der neuen Publikationen. Insbesondere, wenn mit Antidepressiva eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe bei wiederkehrenden Depressionen betrieben wird, ist mit einem erneuten Krankheitsausbruch bei nicht indiziertem Absetzen von Antidepressiva zu rechnen. Die rezidivverhütende Wirksamkeit von Antidepressiva ist gut belegt (20).

Diese Stellungnahme wurde durch die Arbeitsgruppe „Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie“ der AkdÄ erarbeitet.

www.akdae.de

Literatur

1. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252–260.

2. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie unter: <http://www.akdae.de/47/Antidepressiva.pdf>

Die Rolle der Ärzteschaft bei der Aufklärung der Contergannebenwirkungen

1961 war ein Wendejahr: Bis zu diesem Zeitpunkt hatte die Öffentlichkeit ein eher „romantisches“ (Laurence 1973), das heißt sehr positives Verhältnis zu Arzneimitteln; ab und zu nahm sie vielleicht Notiz von bedeutenden Fortschritten, „Durchbrüchen“ auf dem Gebiet der Arzneitherapie. 1961 änderte sich alles: Deutschland und die Welt erkannten in einem heilsamen Schock, dass neue Arzneimittel nicht nur Fortschritt darstellen, sondern dass sie enorme, häufig zunächst unerkannte Gefahrenpotentiale in sich bergen können. Hinter diese Erkenntnis können wir nie wieder zurück – es war der Sündenfall eines naiv-sorglosen Umgangs mit Arzneimitteln. Laurence erwähnt, dass die höchste Zahl von Phocomelien sich bei

Arztkindern fand, – vielleicht ein Hinweis darauf, dass gerade Ärzte ihren Frauen oder den Kollegenfrauen jeweils das neueste – und, wie sie fälschlich meinten – damit vermutlich beste Mittel zukommen lassen wollten, – oder hatten sie einfach am ehesten das Geld, sich das rezeptfreie Contergan® selbst zu besorgen?

Die deutsche Ärzteschaft, ihre Meinungsbildner und ihre Institutionen haben in der Contergankatastrophe eine sehr heterogene Rolle gespielt. Sie haben teilweise früh gewarnt und erste Signale des drohenden Unheils sensibel aufgenommen (und weitergegeben); sie haben teilweise, als das Ausmaß des Unglücks langsam sichtbar wurde, mutig

und beharrlich entweder alte Forderungen, z. B. der deutschen Pharmakologen, nach größerer Arzneimittelsicherheit in diesem Lande wiederholt sowie vorausschauend und mit Blick auf andere Länder eine grundsätzliche Reform der Arzneimittelzulassung statt der bisher üblichen „Registrierung“ verlangt. Doch gab es auch Kollegen, die noch über Jahre hinaus den ursächlichen Zusammenhang zwischen den Missbildungen und Nervenschäden und Thalidomid (Contergan®) als nicht wissenschaftlich belegt ansahen, die statt dessen Atombombenversuche oder Nahrungskonservierungsmittel als Auslöser vermuteten. Ein wenig fühlt man sich an die Kontroversen unter heutigen Ökologen und Klimaforschern bezüglich der Ursachen

der Veränderung der Erdatmosphäre erinnert – ja, und manche von ihnen konnten auch im Alsdorfer Prozess eine Schuld des Unternehmers nicht erkennen. Und eine eigentlich verdiente Auszeichnung hat jener Pädiater, der den Stein ins Rollen brachte, weder von der Ärzteschaft noch vom Staat erhalten – im Gegensatz zu jener Referentin, die in den USA dafür gesorgt hatte, dass Thalidomid keine Zulassung erhielt.

Im Weiteren soll versucht werden zu skizzieren, welche Konsequenzen die verfasste Ärzteschaft und insbesondere eine ihrer ältesten Institutionen, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), aus den Vorfällen zog, und welche Konsequenzen sie forderte.

Es ist nicht zynisch oder ironisch gemeint, sondern es hat einen traurig-bitteren Hintergrund, wenn man feststellen muss, die Contergankatastrophe kam geschichtlich gesehen quasi „zum rechten Zeitpunkt“. Deutschland hatte zwar eine mächtige chemische und pharmazeutische Industrie, aber es hatte über lange Zeit bis dahin kein modernes Anspruchs genügendes Arzneimittelgesetz (AMG). Bis zum Jahre 1961 war in Deutschland die Herstellung und Vermarktung von Arzneimitteln ein praktisch voraussetzungsloser, gesetzesfreier Raum. Wenn man in die Archive der Arzneimittelkommission geht, dann sind die 50er Jahre der deutschen Gesundheitspolitik unter anderem von dem immer dringlicher werdenden Ruf der Arzneimittelkommission nach einem Arzneimittelgesetz bestimmt. Im Jahre 1958 überreichte die Kommission dem damaligen Innenminister, Gerhard Schröder, eine Petition für ein Arzneimittelgesetz. Und erstmals publizierte die AkdÄ in diesem Jahr 1958 einen Aufruf an alle Ärzte und Ärztinnen, jeden Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung der Geschäftsstelle zu melden; diese Aktion – eine echte Innovation in unserem Lande – wurde gemeinsam mit der Gesellschaft für Innere Medizin im August 1961, schon unter dem Eindruck des sich anbahnenden Sicherheitsproblems von Contergan® wiederholt. 1963 wurde dann erstmals ein entsprechender Meldebogen vorgestellt.

Der Entwurf der Bundesregierung für ein AMG sah damals vor, dass alle vorhandenen Arztespezialitäten in einem zentralen Register erfasst werden sollten. Dies sollte einer wirkungsvollen Überwachung dienen – ein folgenschwerer Irrtum, wie sich später herausstellte. In dem Entwurf der SPD wurde dagegen bereits eine behördliche Genehmigung gefordert, die als Voraussetzung die Dokumentation über präklinische und klinische Studien des Arzneimittels haben sollte. Ebenso setzte sich die SPD, basierend auf einer Forderung der AkdÄ, für die automatische Rezeptpflicht bei allen neu auf den Markt kommenden Arzneimitteln ein. Leider wurde dieser Petition im ersten Arzneimittelgesetz von 1961 nicht gefolgt, aber immerhin wurde jetzt wenigstens das Herstellen von Arzneimitteln erstmals an eine behördliche Herstellungserlaubnis gekoppelt.

Die immer wieder ausgesprochene Forderung der AkdÄ nach einer automatischen Rezeptpflicht hatte auch einen mit Contergan® zusammenhängenden kausistischen Hintergrund: Wie die seinerzeitige Geschäftsführerin, Frau Dr. Homann, im Alsdorfer Prozess ausführte, waren der Kommission im Februar 1961 erstmals mögliche Nervenschäden unter Contergan® von zwei Kommissionsmitgliedern gemeldet worden (darunter der Vater eines unserer heutigen neurologischen Fachmitglieder, Prof. Janzen, Frankfurt). Der Hersteller hatte es nicht für nötig gehalten, sich mit der AkdÄ darüber ins Benehmen zu setzen. Auch über die Vorgänge um die Beantragung der Rezeptpflicht ließen die Verantwortlichen von Grünenthal die AkdÄ offenbar vorsätzlich im Unklaren. Einer der Angeklagten im Alsdorfer Prozess hatte noch 1961 in einem persönlichen Gespräch mit dem damaligen Vorsitzenden der AkdÄ, Prof. Koll, erklärt, dass „an der Sache gar nichts dran sei“. Die AkdÄ hat deshalb am 23. Juni 1961 einen entsprechenden dringlichen Antrag an das Innenministerium von Nordrhein-Westfalen gestellt, gleichzeitig wurde eine Warnung an die Kassenärztliche Bundesvereinigung herausgegeben. Am 1. August 1961 wurde schließlich Contergan® unter Rezeptpflicht gestellt, das heißt

am gleichen Tag, an dem das erste deutsche AMG in Kraft trat.

Das Alsdorfer Gericht hat zwar eingeräumt, dass die AkdÄ unzureichend informiert worden war, hat aber dennoch gerügt, dass sie „zu wenig aktiv und allzu zögernd reagiert“ habe. Dieser Vorwurf war historisch gesehen vielleicht nicht berechtigt, aber aus heutiger Sicht muss konstatiert werden, dass es in der Tat seinerzeit auch in der AkdÄ heterogene Auffassungen gab zu der Frage, wann z. B. der Zeitpunkt gekommen ist, eine beobachtete (mögliche) Nebenwirkung im Beipackzettel zu erwähnen oder gar ein Mittel vom Markt zu nehmen. So findet sich im Schriftenverzeichnis der AkdÄ keine offizielle Bekanntgabe aus dem Jahre 1961 zu den möglichen Risiken von Contergan®. Die Ausführungen des seinerzeitigen Vorstandsmitgliedes der AkdÄ und der Bundesärztekammer vor dem Gericht zu der Frage, ob der Beipackzettel von Contergan® den üblichen Anforderungen an Information in einem Beipackzettel für rezeptfreie Schlafmittel entsprochen habe, wirken aus heutiger Sicht zumindest irritierend. Originalaussage von Dr. Kreienberg: „Ich würde es für gefährlich halten, eine verdächtige Nebenwirkung, bevor das Ausmaß ihrer Schädigung eine Relevanz hat, ... in den Beipackzettel hineinzubringen.“ Die Arzneimittelkommission, fuhr er fort, sammelte jährlich Hundert(e) von Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Wenn diese alle in den Beipackzettel aufgenommen würden, würde dies „den ganzen Arzneimittelmarkt mit einem Misstrauen versehen, den wir uns nicht leisten können“.

Dies ist eine Auffassung, der wir auch heute noch bei Kritikern der Risikoinformationen der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt begegnen mit dem Argument, Ärzteschaft und Patienten würden durch Hinweise auf einzelne beobachtete mögliche Nebenwirkungen – seien sie auch gravierender Natur – nur beunruhigt; man müsse die wissenschaftliche Klärung erst abwarten.

Hier haben wir mit Contergan® eine entscheidende Lektion gelernt: Die Lektion heißt, dass jeder Verdacht einer Neben-

wirkung ein bedeutsames Signal sein kann; dass diese Signale zentral zusammengeführt, kontinuierlich intelligent ausgewertet werden müssen, dass vorab Kausalität nicht ausgeschlossen werden darf mit dem Argument, dass, weil nicht sein kann, was nicht sein darf; und dass zumindest der verordnende Arzt und Patient über mögliche Risiken zu informieren sind. Deshalb genügt nach heutigem Verständnis ein begründeter Verdacht, um eventuell auch Maßnahmen der Behörden auszulösen.

Die deutsche Ärzteschaft hat – und dies ist im internationalen Raum ein einzigartiger Vorgang – in den Jahren nach 1961 ein gut funktionierendes Spontanerfassungssystem für Nebenwirkungen mit klaren Regeln für die Bewertung eines unerwünschten Ereignisses aus eigener Initiative aufgebaut, aus dem heraus sich eine enge Zusammenarbeit mit der Bundesoberbehörde entwickelt hat, die heute wie in allen EU-Ländern für die Nebenwirkungserfassung verantwortlich ist. Die AkdÄ ist verantwortlich für die Bekanntgabe wesentlicher neuer Nebenwirkungen im Deutschen Ärzteblatt zur Unterrichtung der Ärzteschaft. Sie ist beteiligt an dem in den 70er Jahren entwickelten sogenannten Stufenplan der Bundesrepublik, der dann in Kraft tritt, wenn eine Häufung gravierender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) national oder international beobachtet wird. Die einzelnen Stufen reichen von der Offenlegung allen Erkenntnismaterials durch den Hersteller bis zu verschiedenen Maßnahmen der Behörde inklusive, nach dem jeweiligen Ermessen der Behörde, einer frühzeitigen Unterrichtung der Öffentlichkeit über ein laufendes Stufenplanverfahren (vergleiche Arzneiverordnungen, 21. Auflage 2006).

1978 trat endlich in der Bundesrepublik ein modernes neues Arzneimittelgesetz in Kraft, an dessen Formulierungen die verfasste Ärzteschaft wesentlichen Anteil hatte, und das die Lehren von 1961 und danach produktiv integrierte. Dazu gehörte insbesondere die Regelung und Verbindlichkeit klinischer Studien zur behördlichen Zulassung eines Medikaments. Dieser Begriff „Zulassung“ (statt

der früher üblichen „Registrierung“) findet sich erstmals in entsprechenden Forderungen, die 1970 der 73. Deutsche Ärztetag für die Formulierung einer Vorwegnovelle zum neuen deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) formuliert hatte.

Dabei sind im Gesetz und seinen Novelierungen mit aktiver Unterstützung der deutschen Ärzteschaft wesentliche Aspekte der Urteilsbegründung des Alsdorfer Prozesses teilweise umgesetzt worden, nämlich

- dass es nicht einer restlosen Aufklärung des Mechanismus und eines eindeutigen wissenschaftlichen Belegs des Vorhandenseins einer vermuteten Nebenwirkung bedarf, um einen entsprechenden Verdacht bekannt zu machen und
- das grundsätzlich beim Vorhandensein eines begründeten Verdachts „das Interesse des Verbrauchers, sich durch die Einnahme eines Arzneimittels keiner Schädigung seiner Gesundheit auszusetzen, dem Interesse des Arzneimittelherstellers an einem uneingeschränkten Vertrieb seines Präparates vorzugehen hat.“

Und noch eine Lehre ist aus der Contergankatastrophe zu ziehen, die heute das Denken der AkdÄ und vieler ihr nahestehender pharmakritischer Institutionen bestimmt, die aber dennoch nicht von allen verstanden wird. Sie ist kurz und bündig in dem englischen Lehrbuch der Klinischen Pharmakologie von Laurence vor 30 Jahren wie folgt formuliert: „Abgesehen von offensichtlich lebensrettenden, arzneitherapeutischen Innovationen, sollte die Neuheit eines Medikaments ein Grund sein, es nicht zu verschreiben, ausgenommen dann, wenn es sich um wissenschaftliche Studien handelt, oder, wenn ältere, in ihren Wirkungen gut bekannte Medikamente im Einzelfall versagt haben, – und dies so lange, bis der Stellenwert der Innovation im Verhältnis zu schon vorhandenen Medikamenten allgemein beurteilt werden kann.“

Wäre dieser Grundsatz in den 50er Jahren berücksichtigt worden, und hätte es

eine automatische Rezeptpflicht für Innovationen gegeben, wäre die Contergankatastrophe, zumindest in ihrem tragischen Ausmaß, den Opfern erspart geblieben.

Literatur

1. 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
2. Laurence DR: Clinical Pharmacology. 4. Aufl.; London and Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973

Der vorstehende Text basiert auf einem Vortrag des Verfassers:

„Die Contergankatastrophe – Eine Bilanz nach 40 Jahren“; Veranstalter: Deutsches Orthopädisches Geschichts- und Forschungsmuseum e.V.; 20. Sept. 2003 in Frankfurt/M.

Prof. Dr. med.

Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin

bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Erythropoetingabe in größeren Abständen – möglich und sinnvoll?

In einer offenen randomisierten Studie (1) in 96 Zentren in Nord-Amerika und Europa wurde die Wirkung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (Mircera®) bei niereninsuffizienten Patienten mit stabilen Hb-Werten gegenüber der Standardtherapie mit Epoetin alpha oder beta überprüft. Die Patienten wurden vier Wochen lang beobachtet und bei stabilen Hämoglobinwerten einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

- 1223 Patienten erhielten Mircera® i. v. alle zwei Wochen,
- 2224 erhielten es alle vier Wochen,
- 3226 verblieben auf einer Standardtherapie mit Erythropoetin (ein bis dreimal wöchentlich).

Primärer Endpunkt war die Änderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert. Patienten mit weniger als 8000 IE/Woche Epoetin alpha oder beta erhielten alle zwei Wochen 60 µg Mircera® i. v., Patienten mit 8000–16.000 IE Epo erhielten 100 µg Mircera® i. v. und Patienten mit mehr als 16.000 IE Epo erhielten 180 µg Mircera® i. v.. Für vierwöchige Dosisintervalle wurden 120, 200 bzw. 360 µg verabreicht. Gezielt wurde auf eine Hämoglobinkonzentration anfangs zwischen 10 und 13,5 g/dl,

später zwischen 11 und 13 g/dl. Der Eisenspiegel wurde stabil gehalten. Die gesamte Beobachtungszeit betrug 52 Wochen.

Der mittlere Abfall der Hämoglobinkonzentration betrug im Zwei-Wochen-Arm mit Mircera® –0,075 g/dl, im Vier-Wochen-Arm –0,025 g/dl und in der Standardgruppe –0,075. Bei 68 %, 68 % und 67 % der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen konnte der Hämoglobinwert im Bereich ± 1g/dl gegenüber dem Ausgangswert gehalten werden. In allen drei Studienarmen gelang es also, die Hämoglobinwerte zu stabilisieren.

In einem Kommentar (2) im gleichen Heft werden folgende Kritikpunkte zur Studie angebracht: Der reine Hämoglobinwert reiche zur Bewertung der Wirksamkeit nicht aus, ein guter Nachweis der Beziehung zwischen Hämoglobinwert und Überleben der Patienten fehle, und die angestrebten Hämoglobinwerte lägen teilweise in Bereichen, die eine höhere kardiovaskuläre Mortalität erwarten ließen. Schließlich würden längere Spritzaabstände nur solchen Patienten einen Vorteil bieten, die nicht ohnehin dreimal wöchentlich mit einem Arzt bei der Hämodialyse konfrontiert seien. Dies sind epobedürftige Patienten vor der Dialyse sowie Heim-, und Perito-

nealdialyse-Patienten. Bei den anderen Niereninsuffizienten wäre es vielmehr wichtig, zu große Schwankungen im Hämoglobinwert zu vermeiden. Dafür scheine weniger die lange Halbwertszeit eines Präparates sondern vielmehr ein standardisiertes Protokoll mit genau definierten Dosisänderungen eine Rolle zu spielen.

Ein Kostenvorteil für Mircera® besteht nicht.

Literatur

1. Levin NW, Fishbane S, Canedo FV et al.: Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415–1421.
2. Walker RG, Strippoli GF: A pegylated epoetin in anaemia of renal disease: non-inferiority for an unvalidated surrogate. *Lancet* 2007; 370: 1395–1396.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

* Es stehen Generika zur Verfügung, die die Therapie verbilligen

FAZIT

Mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (Mircera®), dem neuen Erythropoese stimulierenden Wirkstoff, können Hämodialysepatienten mit konstantem Hb-Wert mit einer i.v. Gabe alle zwei und alle vier Wochen genauso stabil gehalten

werden wie mit der Fortführung einer Standardtherapie. Die neue Therapieform ist also nicht unterlegen. Ein überlegenes Medikament müsste aber zu weniger Schwankungen im Hämoglobinwert, besseren Überlebenschancen oder aber

wenigstens zu Kosteneinsparungen gegenüber der Standardtherapie* führen. Die seltener nötige Injektion ist bei Patienten an der Dialyse kein eindeutiger Vorteil.

Olanzapin und Topiramate – zwei Hoffnungsträger der Maniebehandlung entzaubert?

Neben Lithium spielen klassische Antikonvulsiva wie Valproinsäure und Carbamazepin aufgrund ihrer in plazebokontrollierten, doppelblinden Studien nachgewiesenen Wirkung als sogenannte Stimmungsstabilisatoren eine wichtige Rolle in der Behandlung bipolar affektiver Erkrankungen, insbesondere bei der Therapie und Prophylaxe manischer und gemischter Episoden. Sogenannte atypische Neuroleptika finden in der Behandlung der akuten manischen Episode ebenfalls Anwendung, jedoch ist in der Regel die Gabe von Stimmungsstabilisatoren erforderlich, um Rückfälle oder raschen Wechsel von manischen und depressiven Episoden (rapid cycling) zu verhindern.

Der Wunsch der Hersteller nach einer Indikationserweiterung neuerer Antikonvulsiva auf psychiatrische Krankheitsbilder führte folgerichtig zur Untersuchung ihrer Wirksamkeit in der Maniebehandlung. Nicht verblindete Studien und Fallberichte ergaben Hinweise auf positive Effekte für die Substanzen Topiramate, Gabapentin und Lamotrigin als Adjuvans zur laufenden Therapie mit etablierten Stimmungsstabilisatoren.

In einer doppelt verblindeten kontrollierten Studie zeigte sich allerdings gar eine Unterlegenheit von Gabapentin gegenüber Plazebo als Zusatztherapie manischer Episoden (1). Eine kontrollierte doppelblinde Studie für Lamotrigin in der Maniebehandlung, die dessen Überlegenheit als Adjuvans gegenüber Plazebo demonstriert, existiert bisher nicht. Im Gegensatz hierzu ist für die atypischen Neuroleptika Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon die antimanische Wirkung in plazebokontrollierten, doppelblinden Studien belegt worden, wobei der untersuchte Zeitraum sechs Wochen nicht überstieg.

Nunmehr liegen die Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, plazebo-kontrollierter, multizentrischer Studien zur ambulanten Therapie akuter mani-

scher oder gemischter Episoden bei Bipolar-I-Störung (DSM-IV-Kriterien) vor. In der ersten Studie wurde die zusätzliche Gabe von Olanzapin zu Carbamazepin untersucht. In der anderen Studie wurde Topiramate als adjuvante Medikation zu Lithium oder Valproinsäure untersucht. „Bipolar I“ bedeutet hierbei, dass im Krankheitsverlauf voll ausgeprägte manische Episoden und nicht bloß hypomane Phasen vorkommen.

Chengappa und Mitautoren (2) konnten im Ergebnis ihrer zwölf Wochen dauernden Studie keinen antimanischen Effekt von Topiramate (durchschnittlich verabreichte Tagesdosis: 254 mg, N = 143) im Vergleich zu Plazebo (N = 144) nachweisen, wenn es zusätzlich zu laufender Therapie mit Lithium oder Valproinsäure gegeben wurde. Als primärer Endpunkt der Studie für die Wirksamkeit der Therapie war ein Abfall in der etablierten Manie-Schweregrad-Skala Young-Mania-Rating Scale (YMRS) im Vergleich zur Einschlussuntersuchung definiert. Für dieses primäre Kriterium fanden sich ebenso wenig signifikante Unterschiede (Abfall um $10,1 \pm 8,7$ Punkte in der Topiramategruppe vs. $9,6 \pm 8,2$ Punkte in der Plazebogruppe [$p = 0,8$]), wie für die Ansprechraten (Anteil der Patienten mit einer Reduktion in der YMRS > 50 %) zwischen Verum- und Plazebogruppe. Topiramate führte im Vergleich zu Plazebo jedoch auch nicht zu signifikanter Verschlechterung der Manie oder gehäuften Umschlagen in eine depressive Episode. Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen in der Gesamtheit gleich häufig auf. Mit Topiramate behandelte Patienten klagten jedoch signifikant häufiger über Parästhesien (23 % vs. 3,5 % Plazebo), Durchfall (16,8 % vs. 8,4 % Plazebo) und Gewichtsverlust (13,3 % vs. 5,6 % Plazebo).

Tohen und Mitautoren (3) untersuchten in einer sechswöchigen, randomisierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olanzapin (max. 10–30 mg/Tag; N = 58) vs. Plazebo (N =

60) als adjuvante Therapie zu laufender Carbamazepin-Medikation (400–1200 mg/Tag) für die Behandlung manischer und gemischter Episoden. Als primärer Gradmesser für die Effektivität fungierte auch hier die Besserung im YMRS-Score. Die Gabe von Olanzapin zusätzlich zu Carbamazepin erbrachte keinen signifikant besseren antimanischen Effekt im Vergleich zu Plazebo + Carbamazepin (Abfall um durchschnittlich 15,49 YMRS-Punkte in der Olanzapingruppe vs. 15,25 Punkte in der Plazebogruppe). Die Ansprechraten (Anteil der Patienten mit einer Reduktion in der YMRS > 50 %) beider Gruppen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Ebenso fanden sich auch keine Unterschiede in der Anzahl von Remissionen (YMRS < 12 am Endpunkt), von Umschlagen in eine Depression oder von Verschlechterungen der Manie zwischen den Gruppen.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Carbamazepin und Metaboliten unter Olanzapinwirkung im Vergleich zu Plazebo, jedoch senkte Carbamazepin die Olanzapin-Plasmakonzentration signifikant. Olanzapin führte zu signifikant stärkerer Gewichtszunahme und höheren Triglycerid- und Cholesterinwerten als Plazebo. In Bezug auf die Anzahl ernsthafter und sonstiger unerwünschter Ereignisse während der Therapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Keines der unerwünschten Ereignisse war für den Abbruch der Behandlung von mehr als einem Patienten verantwortlich.

Literatur

1. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA et al.: Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disorder* 2000; 2: 249–255.
2. Roy Chengappa KN, Schwarzman LK, Hulihan JF et al.: Adjunctive topiramate

therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1698–1706.

3. Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, et al.: Olanzapine plus carbamazepine versus carbamazepine plus placebo in the treatment of mania: a 6-week,

double-blind, randomized trial. Presented on the 5th European Stanley Conference on bipolar Disorders, Spain, October 5–7 2006.

FAZIT

Topiramat erwies sich als Zusatzmedikation zur Behandlung mit Lithium oder Valproinsäure unter plazebokontrollierten Bedingungen als ineffektiv bei Bipolar-I-Erkrankung. Auch Olanzapin zusätzlich zu Carbamazepin gegeben führte zu kei-

ner Verbesserung des Therapieergebnisses. Während Topiramat eine Gewichtsreduktion hervorrief, führte Olanzapin zu signifikanter Gewichtszunahme und erhöhten Triglycerid- und Cholesterinwerten.

*Dr. med. Lorenz Gold und PD Dr. med. T. Bschor, Berlin
gold@jkb-online.de*

Aktuelle Resistenzlage – Anmerkungen zur Tabelle

Allgemeines

Gesamtübersichten über die aktuelle Antibiotikaresistenz bakterieller Erreger sind häufig entweder zu stark simplifiziert oder zu unübersichtlich dargestellt. Im Folgenden wird versucht, eine einfache Darstellung „für die Kitteltasche“ zu präsentieren, wie sie sich in unserem Klinikum in Ludwigshafen bewährt hat.

Grundlage

Alle Bakterienisolate mit dazugehörigen Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfungen aus Untersuchungsmaterialien von stationären und ambulanten Patienten (Verhältnis etwa 3 : 1) des Klinikums Ludwigshafen am Rhein, Klinikum der Maximalversorgung in der Metropolregion Rhein-Neckar-Raum, einschließlich großer KV-Ambulanzen, werden über ein Labor-EDV-System erfasst (swisslab II, Frey Computersysteme GmbH, Berlin). Das System erlaubt die manuelle Erfassung der Daten genauso wie ihre automatische Erfassung über ein Online-Programm. Alle Resultate werden nach dem SIR-System bestimmt: S = sensibel; I = intermediär; R = resistent. Erreger- und Resistenzbestimmung werden nur bei Erstkultur von einem Patienten gezählt (Doubletten-

ausschluss). Absolute Zahlen werden in sogenannte Resistenzindices (RI) nach GRIMM (1;2) wie folgt umgerechnet:

$$\text{Resistenzindex (\%)} = \frac{\text{Isolate resistent} + \frac{1}{2} \text{Isolate intermediär}}{\text{Isolate gesamt}}$$

Die häufig geübte Praxis, entweder den prozentualen Anteil der sensiblen Isolate eines Erregers (% S) oder den prozentualen Anteil seiner resistenten Isolate (% R) anzugeben, reicht nicht aus. Werden stattdessen beide Werte angegeben oder zusammen mit dem prozentualen Anteil der intermediären Isolate (% I) als Werte-Triplett dokumentiert, entsteht eine unübersichtliche Datenflut, die sich schlecht graphisch darstellen lässt und auf wenig Akzeptanz bei klinisch tätigen Ärzten stößt, ebenso wie Angaben als minimale Hemmkonzentration in %. In dieser Situation ist die Berechnung des Resistenzindex die kürzeste und doch statistisch aussagekräftige Charakterisierung der Resistenzlage. Der Wert gewichtet die resistenten Isolate mit 100 % und die intermediären Isolate mit 50 % und erlaubt eine komprimierte Darstellung (siehe Abbildung).

In der obersten Zeile sind die wichtigsten Antibiotika aufgelistet und in der ersten

linken Spalte die Keime, oben grampositive, unten gramnegative Bakterien spezie. Resistenzindices ≤ 10 % sind weiß hinterlegt, Resistenzindices zwischen 10 % und 50 % hellgrün und Resistenzindices ≥ 50 % dunkelgrün.

Beispiel für die Nutzung der Tabelle im Sinne einer kalkulierten Antibiotikatherapie

Liegt nach dem klinischen Bild eine lokalisierte Staphylokokkeninfektion vor (Abszess, Furunkel, Panaritium, Mastitis, Staphylokokken-Pyodermie etc.), und wird wegen der Schwere der Erkrankung und Gefahr einer Sepsis eine Antibiotikatherapie erwogen, kommen Penicillin G, Ampicillin oder Mezlocillin bei einem Index von 75 keinesfalls in Betracht. Man kann aber mit guter Aussicht auf Erfolg einen Versuch mit Doxycyclin oder SMZ/TMP (Indices 5 bzw. 2,5) unternehmen. Ist allerdings die klinische Situation so, dass ein Therapieversagen den Patienten in eine lebensbedrohliche Situation bringen würde, sollte gleich Vancomycin (Index 0) oder Linezolid (Index 0,4) eingesetzt werden.

Aufgeführte Antibiotika

Haben bestimmte Antibiotikagruppen ein einheitliches Resistenzmuster, wird

Resistenzlage Region Rhein-Neckar 2006/2007

Cetestete Stamm	Penicillin G	Oxa-/Flucloxacillin	Amp-/Amoxicillin	Ampicillin+Subactam	Mezlocillin	Piperacillin	Piperacillin+Tazobactam	Cefazolin	Cefuroxim	Cefotaxim	Ceftazidim	Meropenem	Gentamicin	Amikacin	Levofloxacin	Ciprofloxacin	Moxifloxacin	Cotrimoxazol	Tetracycline	Erythromycin	Clindamycin	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Nitrofurantoin
Staphylococcus aureus	74	24	74	24	74	74	24	24	24	24	58	24	7.2	13	32	33	31	2.4	4.9	36	32	0.1	0.3	0.3	0.5
Staphylococcus epidermidis	475	62	41	62	62	62	41	41	41	41	51	41	25	16	33	38	18	18	14	46	34	0.2	1.2	0.3	1.3
Staphylococcus lugdunensis	2076	88	62	88	62	62	62	62	62	62	76	62	41	38	60	65	44	41	18	62	55	0	0.5	0.3	0.5
weitere koag.neg. Staphylococcus spp.	88	35	2.3	35	2.3	35	2.3	2.3	2.3	2.3	43	2.3	2.8	2.8	2.3	3.4	2.3	1.1	7.0	12	5.1	0	0	0	0
Enterococcus faecalis	1302	73	58	73	73	73	58	58	58	58	76	58	45	35	53	54	44	30	20	72	56	0	0.6	0.1	0.3
Enterococcus faecium	3475	70	100	0.9	0.6	3.1	4.4	100	100	100	100	3.6	100	100	36	41	35	15	79	81	100	0.1	0.2	0.3	0.7
weitere Enterococcus spp.	344	96	100	84	83	85	85	100	100	100	100	88	100	100	81	83	80	25	25	94	97	19	10	1.0	4.0
Streptococcus agalactiae	321	86	99	69	69	76	78	98	99	98	99	73	100	100	72	74	70	34	20	87	98	21	1.2	0.3	4.6
Streptococcus anginosus	429	0.2	0.1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	2.3	4.2	0.9	8.0	80	24	22	0.5	0.3	0	0.4
Streptococcus oralis	269	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0.2	2.4	0	100	100	20	32	3.2	2.3	n.d.	7.2	5.9	0	n.d.	0	n.d.
Streptococcus pneumoniae	155	2.6	6.5	1.9	1.6	1.0	1.0	1.9	1.0	1.0	6.1	0	100	100	59	75	5.1	12	n.d.	27	16	0	n.d.	0	n.d.
Streptococcus pyogenes	266	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	0	0	0	0.2	0	100	100	37	53	4.5	20	n.d.	18	9.4	0	n.d.	0.4	n.d.
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	53	54	29	68	n.d.	7.7	8.6	0	n.d.	0	n.d.
Haemophilus influenzae	105	87	95	87	0.5	87	87	0	41	1.9	1.0	0	1.0	0.5	1.9	1.0	1.0	6.3	n.d.	25	62	98	n.d.	48	n.d.
Escherichia coli	170	62	100	17	5.1	12	8.6	83	2.1	0.3	0.6	1.8	42	38	0.6	0.6	1.5	23	n.d.	64	96	100	n.d.	63	n.d.
Enterobacter cloacae	3597	100	100	53	40	43	42	7.6	41	2.7	2.4	0.4	8.0	1.0	18	19	18	30	37	100	100	100	100	100	2.6
weitere Enterobacter spp.	468	100	100	100	98	29	24	16	99	96	23	21	0.4	4.2	1.6	3.0	4.0	3.3	9.9	100	100	100	100	100	36
Citrobacter freundii	171	100	100	99	98	34	28	17	99	96	23	24	0.6	2.9	0.6	7.2	7.0	6.4	10	100	100	100	100	100	34
weitere Citrobacter spp.	219	100	100	99	97	27	24	11	99	71	18	19	0.2	2.9	1.4	5.0	7.5	8.7	11	100	100	100	100	100	3.0
Klebsiella pneumoniae	197	100	100	98	23	61	56	6.7	42	35	5.8	2.3	3.8	0.5	4.8	4.6	4.3	6.9	13	100	100	100	100	100	7.5
weitere Klebsiella spp.	503	100	100	100	20	43	36	6.0	32	18	3.9	0.1	3.2	1.0	4.2	5.0	4.8	8.7	13	100	100	100	100	100	31
Serratia marcescens	463	100	100	100	32	49	36	12	47	20	4.6	3.3	1.5	0.9	2.7	4.9	4.3	7.8	8.7	100	100	100	100	100	3.1
weitere Serratia spp.	174	100	100	100	100	26	20	14	100	99	27	27	0.9	9.4	2.3	4.0	7.1	3.4	88	100	100	100	100	100	98
Proteus mirabilis	39	100	100	99	92	38	33	23	97	96	20	24	0	6.4	0	5.0	6.4	5.0	46	100	100	100	100	100	54
weitere Proteus spp.	1059	100	100	20	6.0	13	11	0.4	12	3.1	0.4	0.8	7.5	1.1	3.7	8.6	13	22	100	100	100	100	100	100	
Morganella morganii	209	100	100	99	12	30	18	0.5	99	99	16	6.3	0	1.4	0.7	1.9	2.6	9.5	74	100	100	100	100	100	55
Acinetobacter baumannii	234	100	100	99	91	27	20	1.5	100	92	8.4	13	0.4	5.3	0.4	4.3	5.5	6.8	33	100	100	100	100	100	53
weitere Acinetobacter spp.	120	100	100	94	14	95	34	15	100	90	32	6.6	1.7	5.8	1.7	13	24	7.5	4.2	100	100	100	100	100	100
Pseudomonas aeruginosa	242	100	100	68	9.4	72	29	10	99	75	34	12	3.7	7.6	4.5	7.4	12	3.1	6.5	100	100	100	100	100	71
weitere Pseudomonas spp.	1056	100	100	100	100	83	12	7.8	100	100	88	8.5	5.4	14	4.6	17	15	36	95	100	100	100	100	100	99
Stenotrophomonas malophilia	111	100	100	94	77	70	13	12	94	92	46	6.3	9.5	9.9	7.7	11	16	26	30	100	100	100	100	100	86
weitere Stenotrophomonas malophilia	172	100	100	99	98	98	97	98	100	99	33	97	96	95	11	52	9.0	1.2	48	100	100	100	100	100	98

Resistenzindex < 10 %

Resistenzindex >= 10 % < 50 %

Resistenzindex >= 50 %

n.d. nicht durchgeführt

nur eines aufgeführt. So gelten z. B. die hier für Erythromycin aufgeführten Daten für alle Makrolide, also Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin, die für Vancomycin genannten Zahlen auch für Teicoplanin, die für Meropenem auch für Imipenem, und die für Cefotaxim gelten für Ceftriaxon.

Reichweite – örtlich

Bei Anlegung strengster Maßstäbe gilt die Aussage der Tabelle nur für die Region Rhein-Neckar. Es wird seit Jahren immer wieder gefordert, dass andere Regionen und große Kliniken gleiche Statistiken führen, was aber wegen des Aufwandes selten der Fall ist und bisher unseres Wissens nicht veröffentlicht wurde. Es ist durchaus denkbar, dass in einem anderen großstädtischen Raum mit einem Klinikum der Maximalversorgung besonders viele resistente Stämme einer besonderen Spezies auftreten, z. B. *Enterococcus faecium*, Vancomycin-resistent (VRE), hochresistente *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme oder Enterobakterien mit ESBL (extended-spectrum beta-lactamase production). Wer aber die Tabelle kritisch liest, wird in jedem Falle beim Nachweis einer lebens-

bedrohlichen Infektion auf besonders breit wirksame Antibiotika oder Kombinationen ausweichen. Eine Vielzahl anderer Aussagen bleibt von solchen denkbaren örtlichen Besonderheiten unberührt, wie z. B. die gute Empfindlichkeit der meisten Streptokokken gegen die verschiedensten Penicilline und ihr oft nur schlechtes Ansprechen auf die Fluorchinolone. Insbesondere sind hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (Scharlachstreptokokken, *Streptococcus pyogenes*) weltweit stets penicillinempfindlich.

Reichweite – zeitlich

Auch muss eingeschränkt werden, dass die Daten eigentlich nur für den angegebenen Zeitraum gültig sind. Tatsächlich beobachten wir – diese Tabellen werden seit dem Jahre 2000 unseren klinischen Kollegen vorgestellt – bestimmte Tendenzen, wie z. B. die massive Abnahme der Empfindlichkeit von *Escherichia coli* gegen Ampicillin und die langsame Abnahme dessen Empfindlichkeit gegen die Fluorchinolone. Da diese Entwicklungen aber meist schleichend vor sich gehen, kann von einer gewissen Geltungsdauer der Angaben ausgegangen

werden. Die oben im „Beispiel“ genannte Entscheidung dürfte jedenfalls genauso gut im Jahre 2005 wie im Jahre 2008 begründet sein. Sinnvoll ist es, solche Tabellen stets auf dem Laufenden zu halten und wiederholt zu publizieren.

Literatur

1. Grimm H: In vitro study with ciprofloxacin: interpretive criteria of agar diffusion test according to standards of the NCCLS and DIN. *Am J Med* 1987; 82: 376–380.

2. Grimm H: In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin in Klinik und Praxis – Aktueller Vergleich mit anderen Wirkstoffen. In: Adam D, Bergan T, Ruckdeschel G (Hrsg.): Ciprofloxacin III. *FAC 10-3. Fortschr Antimikrob Antineoplast Chemother.* München: Futuramed Verlag, 1991; 233–251.

*Dr. med. Ulrich Burkhardt,
Ludwigshafen
Prof. Dr. med. Ulrich Höffler
Ludwigshafen
Ulrich.hoeffler@klltu.de*

Isolierte systolische Hypertonie im Alter

Im *New England Journal of Medicine* (NEJM) wird der derzeitige Erkenntnisstand zu diesem Problem zusammengefasst (1). Da dieses Thema oft kontrovers diskutiert wurde, erscheint es uns sinnvoll, den Inhalt dieser Übersicht hier zu referieren.

Vor dem 50. Lebensjahr dominiert die diastolische, nach dem 50. Lebensjahr die systolische Hypertonie. Die häufigste Ursache der letzteren ist der zunehmende Elastizitätsverlust der Arterien bedingt durch Alter und Atherosklerose. Im Bereich zwischen 115/75 bis 185/115 mmHg verdoppelt sich das kardiovaskuläre Risiko für jede Steigerung des Druckes um 20/10 mmHg. Lediglich 37 % aller bekannten Hypertoniker in den USA sind auf einen Blutdruck von weniger als 140/90 mmHg eingestellt.

Im Systolic hypertension in the elderly program (2) erbrachte die Behandlung mit Chlortalidon gegenüber Plazebo über 4,5 Jahre eine Reduktion von

1. Schlaganfällen: von 8,2 % → 5,2 % (absolute Risiko-Reduktion (ARR) somit von 8,2 %–5,2 % = 3 %),
2. KHK: 5,9 % → 4,4 %, (ARR 1,4 %)
3. Herzinsuffizienz: 4,3 % → 2,0 % (ARR 2,3 %)

Eine Metaanalyse von acht Studien zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten im Alter über 60 Jahre (3) zeigte eine

1. Reduktion der Gesamtmortalität mit einer ARR von 1,2 %,
2. Reduktion der kardiovaskulären Mortalität mit einer ARR von 0,9 %,

3. eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen mit einer ARR von 2,6 %.

Ziel ist es, den Blutdruck unter 140/90 mmHg zu senken, für diabetische Patienten oder Patienten mit Nierenerkrankungen sogar unter 130/80 mmHg.

Wie erreicht man dies?

Lebensstilveränderungen:

Verminderung des Alkoholkonsums, Gewichtsreduktion, fettarme Kost reich an Obst und Gemüse mit wenig Fleisch (DASH-Diät – nicht an harten Endpunkten untersucht), sportliche Betätigung. Eine Kochsalzbeschränkung ist bei kochsalzsensitiven Patienten antihypertensiv wirksam. Diese Veränderungen werden zwar nur selten eingehalten, können

aber auch noch andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen günstig beeinflussen.

Medikamentöse Therapie

Fünf Medikamentenklassen sind geeignet die kardiovaskuläre Morbidität zu reduzieren und können daher in der Initialtherapie eingesetzt werden: Beta-blocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten. Bei mehr als zwei Drittel aller Patienten werden zwei oder mehr Medikamente benötigt, um den Blutdruck einzustellen. Die Auswahl der Antihypertensiva kann nach Nebenerkrankungen und Verträglichkeit geschehen, da am wichtigsten die Blutdrucksenkung an sich ist und wesentliche Unterschiede der Antihypertensiva in der Wirksamkeit auf harte Endpunkte bei Patienten ohne Komorbiditäten nicht bestehen.

Thiaziddiuretika können die Glukosetoleranz verschlechtern. Bei der Hypertonithherapie wird nur eine geringe Dosis (z. B. Hydrochlorothiazid 12,5 mg/Tag) benötigt. Ob unter diesen Umständen die Beeinflussung der Glukosetoleranz eine bedeutsame Rolle spielt, ist nicht ganz klar. In der Kombinationstherapie sind die Thiaziddiuretika jedenfalls unverzichtbar. Betablocker (Atenolol) wurden kürzlich zur Behandlung älterer Patienten infrage gestellt, da sie Schlaganfällen weniger vorzubeugen scheinen als andere Antihypertensiva. Dies könnte daran liegen, dass der peripher gemessene Blutdruck bei Betablockern eine bessere Blutdrucksenkung vorspiegelt, als in zentral

kontrollierten Blutdruckmessungen wirklich erreicht wird. Vielleicht sollte man daher Betablocker bei älteren Patienten vorwiegend bei KHK, Herzinsuffizienz oder Arrhythmien einsetzen.

Strategien um die Blutdruckkontrolle zu verbessern

Schulungsprogramme können dies erreichen. Die Kosten der Medikation, ungenügende Dosierungen und unübersichtliche Dosierungsregime verschlechtern die Therapietreue und damit die Behandlungsergebnisse. Bei älteren Patienten sollte die Medikation nur schrittweise gesteigert werden, um orthostatische Episoden zu vermeiden.

Offene Fragen

In mehreren Studien war eine Senkung des diastolischen Druckes unter 60 mm Hg mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt oder Tod verbunden. Ob diese starke diastolische Drucksenkung wirklich durch die Medikamente verursacht wurde, oder doch eher Ausdruck der schweren Erkrankung der Patienten war, ist nicht völlig klar. Auch bei Patienten über 80 Jahre scheint eine Blutdrucksenkung wirksam und notwendig zu sein. Der Hypertension of the very elderly trial wurde gerade vorzeitig beendet, da die behandelten Patienten deutlich besser abschnitten. Die Publikation steht jedoch noch aus.

Ob die Messung des Pulsdruckes die antihypertensive Therapie in Zukunft verändern wird bleibt abzuwarten.

Literatur

1. Chobanian AV: Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 789-796.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al.: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

Die isolierte systolische Hypertonie ist ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen. Seine Behandlung ist auch in höherem Lebensalter wichtig. Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Lebensstilveränderungen werden leider nur selten eingehalten. Antihypertensiva können aus den fünf bewährten Klassen (Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten) nach Nebenerkrankungen, Verträglichkeit und Kosten ausgewählt werden.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Neue Arzneimittel des Jahres 2007

Die vorliegende Wertung der im Jahr 2007 neu eingeführten Arzneimittel (siehe Tabelle) orientiert sich an der jeweils aktuellen, vorjährigen Marktsituation innerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes. Sie basiert auf publizierten Ergeb-

nissen zur Pharmakologie (Pharmakodynamik), Pharmakokinetik) der jeweiligen Wirkstoffe sowie insbesondere auf publizierten klinischen Studien. Die in diesen Untersuchungen beobachteten unerwünschten Wirkungen waren dagegen

für die Bewertung der neuen Arzneimittel von eher geringer Bedeutung, da ihnen die Abhängigkeit von der Indikation im Einzelfall eine unterschiedliche Bedeutung zukommt und darüber hinaus das Auftreten seltener Nebenwirkungen in der

Neue Arzneimittel 2007

ATC	Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Europäische Zulassung (EMA)	Bewertung	DDD-Kosten (EUR)
A10BH01	Sitagliptin	Januvia	Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin oder einem Thiazolidindion	ja	A/C	2,08
A10BX04	Exenatid	Byetta	Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff nach Therapieversagen	ja	A/C	4,1
A16AA06	Betain	Cystadane	Homocysteinurie	ja (orphan drug)	A	20,26
A16AB09	Idursulfase	Elaprase	Mukopolysaccharidose II (Morbus Hunter)	ja (orphan drug)	A	1.497,84
B01AC21	Treprostinil	Remodulin	Pulmonale arterielle Hypertonie (NYHA III)	nein (orphan drug)	C	598,56
B01AC22	Cilostazol	Pletal	Verlängerung der maximalen Gehstrecke bei Claudicatio inter-mittens	nein	C	2,5
B03XA03	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera	Renale Anämie	ja	B	20,2
B03XA04	Epoetin delta	Dynepo	Renale Anämie	ja	C	11,65
C09XA02	Aliskiren	Rasilez	Essentielle Hypertonie	ja	A/C	1
D06AX13	Retapamulin	Altargo	Kurzzeitbehandlung oberflächlicher Hauterkrankungen wie Impetigo, infizierte kleine Hautverletzungen, Schürfwunden oder genähte Wunden	ja	A/C	9,15
H01AC03	Mecasermin	Increlex	Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem primärem Mangel an Insulin-like Growth Factor-1 (primärer IGF-1-Mangel)	ja (orphan drug)	A	39,09 (10 kg schweres Kind)
J02AX06	Anidulafungin	Ecalta	Invasive Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten	ja	C	583,77
J05AE10	Darunavir	Prezista	HIV bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen nach Therapie-versagen	ja	B	23,32
J05AF11	Telbivudin	Sebivo	Chronische Hepatitis B	ja	B	17,51
J05AX09	Maraviroc	Celsentri	HIV-Infektion durch CCR5-trope HIV-1 in Kombination mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln	ja	A	36,7
J07BM02	HPV-Impfstoff (Typ 16, 18)	Cervarix	Prävention von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix und Zervixkarzinomen	ja	C	477,18 (Grundimmunisierung)
L01BB07	Nelarabin	Atriance	Akute lymphoblastische T-Zell-Leukämie und lymphoblastisches T-Zell-Lymphom nach Therapieversagen oder Rezidiv	ja (orphan drug)	B	625,8
L01CX01	Trabectedin	Yondelis	Weichteilsarkom (Liposarkom, Leiomyosarkom) nach Therapieversagen/fehlender Eignung von Anthrazyklinen und Ifosfamid	ja (orphan drug)	A	327,33 (pro Therapiezyklus)
L01XE09	Temserolimus	Torisel	First-Line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	ja (orphan drug)	A	158,44
L04AA24	Abatacept	Orencia	Mäßig bis schwere aktive rheumatoide Arthritis in Kombination mit Methotrexat bei Therapieversagen und/oder Unverträglichkeit anderer DMARDs	ja	A	59,56
L04AA25	Eculizumab	Soliris	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	ja (orphan drug)	A	1229,17
L04AX04	Lenalidomid	Revlimid	Multipl. Myelom in Kombination mit Dexamethason	ja	A	282,56
M01AH06	Lumiracoxib	Prexige*	Aktivierte Arthrose der Knie- und Hüftgelenke	nein	C	1,34
M05BC02	Eptotermin alfa	Osigraft	Traumatisch bedingte Tibiafraktur mit Pseudoarthrosebildung	ja	A/C	5.402,72 (Einmalanwendung)
N03AF03	Rufinamid	Inovelon	Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom (ab 4. Lebensjahr)	ja (orphan drug)	C	17,16
N05AX13	Paliperidon	Invega	Schizophrenie	ja	C	7,82
N07BA03	Vareniclin	Champix	Raucherentwöhnung	ja	A/C	4,67
N07XX06	Tetrabenazin	Nitoman	Hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington, therapieresistente Spätdyskinesien	nein	A/C	7,3
S01LA04	Ranibizumab	Lucentis	Neovaskuläre, altersabhängige Makuladegeneration	ja	A	1.523,26 (pro Monat)
V08CA06	Gadoversetamid	Optimark	MRT-Diagnostikum des ZNS und der Leber	ja	C	78,67 (Einmalanwendung)
V08DA04	Perflutren	Luminity	Ultraschallkontrastmittel (Diagnostik einer KHK)	ja	C	112,72 (Einmalanwendung)

A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
 B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
 C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
 D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Uwe Fricke, Klinikum der Universität zu Köln, Institut für Pharmakologie, D-50924 Köln

* Zulassung: 27.11.2006, Markteinführung: 2.1.2007, Ruhen der Zulassung: 19.11.2007, Widerruf der Zulassung (Empfehlung der CHMP): 13.12.2007

Regel ein größeres Prüfkollektiv erfordert als in den klinischen Stellen der Phase I–III üblich. Doppelbewertungen, z. B. A/C, ergeben sich aus einer unterschiedlichen Sichtweise unter pharmakologischen Aspekten (z. B. neuartiges Wirkprinzip) und in klinischer Hinsicht (z. B. therapeutische Äquivalenz mit bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation). Die aufgeführten rechnerisch mittleren Tagesbehandlungskosten (DDD-Kosten) wurden auf der Grundlage aller

im Markt befindlichen Packungsgrößen und Dosisstärken ermittelt. Sie sind lediglich als Orientierung aufzufassen und gehen nicht in die Bewertung der Arzneimittel ein. Sie gelten in der Regel für den Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg. Abweichungen sind in der Tabelle gesondert aufgeführt.

Eine ausführliche Beschreibung der Arzneimittelinnovationen erscheint in der Reihe „Neue Arzneimittel“ (Wissen-

schaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart) sowie als Kurzfassung in Schwabe/Paffrath, Arzneiverordnungs-Report (Springer Verlag Heidelberg).

*Prof. Dr. med. Uwe Fricke
uwe.fricke@uk-koeln.de*

Cannabis sativa (Hanf) als Schmerzmittel – der aktuelle Stand

Einleitung

Im August 2007 gestattete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstmals in Deutschland unter Sicherheitsauflagen einer Patientin mit multipler Sklerose, ein aus einem standardisierten Cannabis-Extrakt hergestelltes Rezepturarzneimittel zu therapeutischen Zwecken über eine deutsche Apotheke zu beziehen. Die Patientin musste vorher nachweisen, dass alle anderen verfügbaren Therapien bei ihr bisher wirkungslos waren und kein anderes zugelassenes Arzneimittel ihre Beschwerden in Form spastischer Lähmungen und Schmerzen lindern konnte.

Allgemeiner Hintergrund

„Cannabis“ (Hanf, botanisch: *Cannabis sativa* L.) besteht aus den getrockneten, unbefruchteten weiblichen Blüten und Blättern des indischen Hanfs. Während Marihuana die getrockneten Blätter und Blüten bezeichnet, handelt es sich bei Haschisch um den Cannabisharz und zusammengesetzte Harzdrüsen. Der Begriff „Cannabis“ umfasst mehrere inhalativ oder oral anzuwendende Cannabisprodukte.

Die Wirkung der Hanfpflanze ist bedingt durch die in den Pflanzenteilen und im Harz enthaltenen Cannabinoide, von welchen eine Vielzahl strukturell und pharmakologisch bekannt ist. Insbesondere das Delta-9-Tetrahydrocannabinol

(Δ^9 -THC) und das Cannabidiol (CBD) wurden in den letzten Jahren als exogene Liganden körpereigener Cannabinoid-Rezeptoren identifiziert. Der Gehalt an Δ^9 -THC je Cannabisprodukt ist von der Qualität der verwendeten Cannabispflanze abhängig.

Wirkungen und Risiken

Die Intensität der Wirkung, die Zeit bis zum Wirkungseintritt und die Wirkdauer der Cannabisprodukte unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Art der Aufnahme. Die Wirkung von Marihuana und Haschisch setzt 10 bis 15 Minuten nach dem Inhalieren ein und hält für ca. drei Stunden an. Nach oraler Aufnahme von natürlichen Cannabisprodukten tritt die Wirkung verzögert nach 30 Minuten bis zwei Stunden ein und hält fünf bis acht Stunden an. Die Bioverfügbarkeit variiert individuell stark.

Eine vorübergehende Aktivierung der endogenen Cannabinoid-Rezeptoren führt zentral zu veränderten Stimmungszuständen (Beruhigung und Entspannung, Wohlbefinden und Heiterkeit, Vergessen und Intensivierung von Sinneseindrücken). Weitere, vor allem periphere Effekte führen zu Bronchodilatation, Verminderung des Brechreizes, Steigerung des Appetits und Senkung des Augeninnendrucks. Unerwünschte Wirkungen sind Herzrasen, Blutdrucksenkungen, aber auch -steigerungen, Konjunktivalrötungen, Mundtrocken-

heit und Frösteln. Psychische Wirkungen sind Konzentrations- und Denkstörungen, Panikattacken, Delirium, psychotische Schübe und psychische Abhängigkeit.

Cannabis als Schmerzmittel

Vergleichende klinische Studien zur analgetischen Wirksamkeit von Haschisch und Marihuana wurden bisher nicht durchgeführt. Die derzeit vorliegenden Forschungsergebnisse zur analgetischen Wirksamkeit von Cannabisextrakt (Sativex®), Δ^9 -THC (Dronabinol®, Marinol®) und Nabilon (Cesamet®) sind widersprüchlich. Dies ist vor allem bedingt durch die unterschiedliche Art der Anwendung in klinischen Studien (sublingual, inhalativ, peroral), unterschiedliche Studiendesigns sowie Unterschiede der untersuchten Spezies. Für eine klinisch relevante Analgesie liegen keine gesicherten wissenschaftlichen Daten vor. Es wird eine analgetische Wirkung von Δ^9 -THC bei mäßigen bis heftigen postoperativen Schmerzen, vergleichbar etwa derjenigen von Codein, angenommen (1). Bei Tumorschmerzen ist eine analgetische Effektivität fraglich (2). Studien, in welchen die analgetische Wirksamkeit von Cannabisextrakt, Δ^9 -THC und Nabilon (wie Dronabinol mit Δ^9 -THC chemisch verwandt und synthetisch hergestellt) im Vergleich mit Opioiden (Morphin, Buprenorphin) geprüft wurde, gibt es in der Literatur nicht. Allerdings reduzierte sich mit Δ^9 -

THC der Verbrauch von Morphin in der Kupierung von Schmerzspitzen (1). In den Studien von Pinsger et al. (3), Ware et al. (4), Burns et al. (5), Karst et al. (6) und Abrams et al. (7) erwiesen sich Cannabisprodukte als Schmerzmittel bei chronischen Schmerzen als wirksam. Pinsger et al. untersuchten 2006 Nabilon als Zusatzbehandlung chronischer Schmerzzustände. Ware et al. ermittelten 2003 mit einem anonymen Fragebogen die Anwendungserfolge bei chronischen nicht kanzerogenen Schmerzen mit inhaliertem natürlichen Cannabisextrakt. Burns et al. bezogen ihre Aussage auf eine Literaturrecherche aller veröffentlichten Studien von 1966 bis 2005 zur Behandlung chronischer Schmerzen mit Cannabisprodukten. Karst et al. bestätigten 2003 eine schmerzlindernde Wirkung bei chronisch neuropathischen Schmerzen mit einem oral angewandten synthetischen Cannabinoid. Abrams et al. wiesen 2007 einen analgetischen Effekt von inhaliertem natürlichen Cannabisextrakt bei aidsbedingten neuropathischen chronischen Schmerzen nach. Die genannten Autoren schließen aber nicht aus, dass die mit der Therapie einhergehende Stimmungsaufhellung und weniger eine analgetische Komponente für den Effekt verantwortlich sein könnte.

In Deutschland stehen Haschisch, Marihuana sowie Cannabisextrakte unter Betäubungsmittelpflicht (Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes) und sind nicht verkehrs- und verschreibungsfähig. Die mit Δ^9 -THC chemisch verwandten und synthetisch hergestellten Wirkstoffe Dronabinol und Nabilon sind in der Anlage III des deutschen Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) aufgeführt; sie sind verkehrs- und mittels Betäubungsmittelrezept verschreibungsfähig. Der Arzt kann also im Rahmen seiner Therapiefreiheit bei Schmerzen mit Dronabinol oder Nabilon behandeln. Es handelt sich aber dann um einen Off-label-use, da diese Präparate nicht zur Schmerztherapie zugelassen sind. Die Zulassung erstreckt sich auf die Behandlung von chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, welche nicht auf eine antiemetische Standardtherapie ansprechen, sowie auf An-

orexie mit Gewichtsverlust bei AIDS-Patienten. Dronabinol ist als Fertigarzneimittel erhältlich (Marinol-Kapseln® als Import aus den USA) oder als Rezeptursubstanz (Dronabinol-Kapseln NRF 22.7 bzw. ölige Dronabinol-Tropfen NRF 22.8 in Deutschland). Nabilon (Cesamet®) kann aus dem europäischen Ausland (Großbritannien) als einzelimportiertes Arzneimittel bezogen werden. Wir hatten in AVP 4/2001, S.28 über Arbeiten zur Schmerzbehandlung mit Cannabis berichtet, die nicht für die Einführung von Cannabis als Schmerzmittel sprachen. Als natürlicher Cannabisextrakt erhielt Sativex® eine Zulassung in Kanada für die symptomatische Linderung neuropathischer Schmerzen bei multipler Sklerose. Wir hatten in AVP 2/2004, S. 36 über eine große randomisierte Studie berichtet, die keine therapeutische Wirkung auf die Spastik bei MS fand.

Abschließend: Ein Arzt, der derartige Substanzen zu Lasten der GKV verordnet, muss mit Wirtschaftlichkeitsprüfungen rechnen. Wenn er nicht dokumentieren kann, dass zuvor alle in Deutschland zugelassenen Optionen erfolglos eingesetzt wurden, kommt er rasch in Schwierigkeiten.

Literatur

1. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al.: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13–16.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Januar 2007; Band 34, Sonderheft 1.
3. Pinsger M, Schimetta W, Volc D et al.: [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain—a randomized controlled trial]. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 327–335.
4. Ware MA, Doyle CR, Woods R et al.: Cannabis use for chronic non-cancer

pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003; 102: 211–216.

5. Burns TL, Ineck JR: Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 251–260.

6. Karst M, Salim K, Burstein S et al.: Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–1762.

7. Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al.: Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515–521.

Uta Heinrich-Gräfe, Prof. Dr. Dr.

W. Kirch, Dresden

Uta.Heinrich-Graefe@mailbox.tu-dresden.de

FAZIT

Die Resultate klinischer Studien in Bezug auf den Einsatz synthetischer Cannabinoide (Dronabinol und Nabilon) in der Schmerztherapie sind widersprüchlich. Eine analgetische Wirkung natürlicher Cannabisprodukte konnte bisher nicht bewiesen werden. In Einzelfällen kann nach § 13 BtMG der Einsatz bei Patienten versucht werden, die sich anderweitig als therapieresistent erwiesen haben.

Wird es in absehbarer Zeit eine Alternative zu Amiodaron geben?

Amiodaron

Amiodaron (z. B. Amiodarex®, AmioHEXAL®, Cordarex®, Cornaron® u. a.) ist das wichtigste Antiarrhythmikum mit Klasse-III-Wirkung: Verlängerung der Aktionspotentialdauer und konsekutiv der Refraktärzeit in allen Herzabschnitten. Daraus leiten sich die Indikationen ab, die auf Seite 31 dieser Ausgabe dargestellt sind. In dieser Arbeit werden auch die leider häufigen und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beschrieben. Während an der guten Wirksamkeit des Amiodaron kein Zweifel besteht, wird ist es aber wegen seiner UAW nur zögernd angewandt. Eine Innovation mit weniger UAW bei gleich guter Wirksamkeit wäre daher sehr zu begrüßen.

Dronedaron

In zwei identischen Studien – EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm) und ADONIS (American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) – wurde unter doppelblinden Bedingungen randomisiert Dronedaron (2 x 400 mg/Tag)

über 12 Monate gegen Placebo geprüft (1). Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einer Episode Vorhofflimmern in den letzten drei Monaten und mit Sinusrhythmus mindestens eine Stunde vor der Randomisation. 828 Patienten erhielten Dronedaron, 409 bekamen Placebo. Der primäre Endpunkt war das erste Wiederauftreten von Vorhofflimmern oder -flattern. In der Placebogruppe war das im Mittel nach 53 Tagen und in der Dronedarongruppe nach 116 Tagen der Fall. Auch bei verschiedenen sekundären Endpunkten, einschließlich Hospitalisation oder Tod, war das Verum dem Placebo signifikant und klinisch relevant überlegen. Die Häufigkeit toxischer Lungenerkrankungen, sowie Schilddrüsen- und Leberfunktionsstörungen war gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht.

Amiodaron oder Dronedaron?

Es könnte sein, dass Dronedaron verträglicher ist als Amiodaron. Aber 828 Patienten unter stringenten Studienbedingungen über 12 Monate ermöglichen keine klare Beurteilung. Es haben sich sowieso nur UAW erfassen lassen, die häufig (> 1 %) auftraten. Eine seriöse Aussage über Wirksamkeit und Verträglichkeit ist erst möglich, wenn Dronedaron direkt gegen Amiodaron getestet worden ist. Bis

dahin bleibt jede diesbezügliche Aussage spekulativ!

Literatur

1. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al.: Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.

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

FAZIT

Die klinische Anwendung von Amiodaron (z. B. Cordarex®, Generika) wird durch eine Vielzahl von Nebenwirkungen (UAW) und Interaktionen begrenzt oder erschwert. Ob das chemisch anders strukturierte, sich in der Entwicklung befindende Dronedaron bei gleicher Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen hat, lässt sich erst beantworten, wenn beide Substanzen ausreichend lange und an hinreichend großen Patientenkollektiven vergleichend geprüft wurden. Erste Studien lassen hoffen.

Colesevelam – ein neuer Gallensäuren-Komplexbildner mit LDL-senkender Wirkung

Gallensäuren-Komplexbildner, wie Cholestyramin (Quantalan®, Generika) und Colestipol (kein Präparat bei uns im Handel), werden zur Behandlung erhöhter LDL-Cholesterin-Spiegel eingesetzt. Da sie im Darm nicht resorbiert werden, weisen sie nur ein geringes Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen auf. Dennoch wird ihre Anwendung aufgrund von ausgeprägten gastrointestinalen UAW oft nicht toleriert. Darüber hinaus verringern der schlechte Ge-

schmack bei der Einnahme und die großen Einnahmemengen (von bis zu 32 g/Tag) die Therapietreue. Als wichtige Wechselwirkung ist die Adsorption und dadurch verringerte Resorption von gleichzeitig oral eingenommenen Arzneistoffen (z. B. Digitoxin) und Nahrungsbestandteilen (wie z. B. fettlöslichen Vitaminen) zu beachten.

Im März 2004 hat Colesevelam (Cholestagel®, Genzyme Europe B.V.) auf der

Grundlage des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts EMEA/H/C/512 eine europaweite Zulassung erhalten (1), ist aber in Deutschland (noch) nicht im Handel. Es ist ein neuer Vertreter in der Gruppe der nicht resorbierbaren, lipidsenkenden Polymere, die Gallensäuren im Darm binden und so ihre Rückresorption hemmen. Die erteilte Zulassung für die Anwendung von Colesevelam ist jedoch restriktiv: Eine Monotherapie zur Reduktion des erhöhten Ge-

samtcholesterins und LDL ist nur bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Daneben ist die Kombinationstherapie mit einem Statin zugelassen, um eine additive Reduktion der LDL-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen. Voraussetzung hierfür ist aber, dass mit einem Statin alleine keine ausreichende LDL-Reduktion möglich ist.

Colesevelam kann einmal täglich oder auf zwei Einzeldosen aufgeteilt in Verbindung mit einer Mahlzeit und Flüssigkeit oral eingenommen werden. Die empfohlene Tagesdosis beträgt vier bis sechs Tabletten, wobei eine (geschmacksneutrale) Filmtablette 625 mg Wirkstoff enthält. Der LDL-senkende Mechanismus der Gallensäuren-Komplexbildner (wie Cholestyramin, Colestipol und Colesevelam) beruht auf der Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren: Nach der Sekretion der Gallensäuren in das intestinale Lumen werden diese durch die Gallensäuren-Komplexbildner gebunden und über die Faeces ausgeschieden. Dadurch wird Cholesterin vermehrt zu Gallensäuren umgebaut und durch Steigerung der LDL-Rezeptoren wird LDL besser aus dem Blut entfernt. (2).

Wirksamkeit

Die Effektivität der Monotherapie von Colesevelam wurde in vier klinischen Studien mit insgesamt 866 Patienten und die der Kombinationstherapie mit einem Statin in drei Studien mit 491 Patienten untersucht (1). Die dabei verwendeten Statine waren Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin. Der primäre Endpunkt der durchgeführten Studien war die Senkung des LDL am Ende des Beobachtungszeitraums. In allen durchgeführten Studien wurden für die Monotherapie dosisabhängige, signifikante Senkungen des LDL gegenüber Placebo gefunden. So zeigte sich bei Patienten mit einer moderaten primären Hypercholesterinämie, die eine Monotherapie mit Colesevelam erhielten, nach sechs Monaten eine 15-

18 %ige Senkung des LDL (2). Für die Kombinationstherapie von Colesevelam mit einem Statin ergab sich eine weitere, additive Senkung des LDL um 8- bzw. 16 %, wenn 2,3 bzw. 3,8 g Colesevelam und das Statin gleichzeitig verabreicht wurden (3). Vergleichende Studien zu den beiden konventionellen Gallensäuren-Komplexbildnern wurden nicht durchgeführt. Darüber hinaus ist der Effekt einer Therapie mit Colesevelam auf Letalität bzw. Morbidität der primären Hypercholesterinämie bisher nicht untersucht.

Verträglichkeit und Risiken

Die Verträglichkeit der konventionellen Gallensäuren-Komplexbildner Colestipol und Cholestyramin ist durch ihre bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen limitiert. So treten unter der Therapie mit Colestipol bei 10 % und unter der Therapie mit Cholestyramin bei bis zu 28 % der behandelten Patienten Obstipationen auf. Diese Nebenwirkungen werden insbesondere bei Patienten mit einer hohen Tagesdosis und bei Patienten über 65 Jahren beobachtet (4). Aufgrund dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen und weiterer Faktoren (insbesondere der schlechte Geschmack bei der Einnahme) resultiert eine geringe Therapietreue bei den Patienten, die mit konventionellen Gallensäuren-Komplexbildnern behandelt werden, mit hohen Abbruchraten von 40 bis 60 % (5). Auch in den klinischen Studien zur Effektivität und Verträglichkeit von Colesevelam waren gastrointestinale Störungen die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. So traten Obstipationen und dyspeptische Beschwerden unter Colesevelam signifikant häufiger auf als unter Placebo (10 % gegenüber 6 % bzw. 6 % gegenüber 2 %) (6). Eine Grundlage für die als insgesamt besser zu bewertende gastrointestinale Verträglichkeit von Colesevelam, im Vergleich zu den konventionellen Gallensäuren-Komplexbildnern, ist die wesentlich geringere Substanzbelastung. Im Vergleich zu Colestipol und Cholestyramin besitzt Colesevelam eine höhere Bindungskapazität der Gallensäuren pro Gramm Wirkstoff, was in einer niedrigeren Tagesdosis resultiert. Die maximale

(Erwachsenen-) Tagesdosis von Colesevelam beträgt 3,8 g, die von Cholestyramin 32 g und die von Colestipol 30 g.

Wie die anderen Gallensäuren-Komplexbildner kann auch Colesevelam die Resorption gleichzeitig eingenommener Arzneimittel vermindern. So unterbricht es beispielweise den enterohepatischen Kreislauf des Digitoxins und senkt so dessen Spiegel. Daher sollen komedizierte Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach der Einnahme von Colesevelam verabreicht werden, wenn eine Wechselwirkung nicht ausgeschlossen ist. Insbesondere liegen bisher keine klinischen Wechselwirkungsstudien von Colesevelam mit Vitamin K, Schilddrüsenhormonsersatztherapeutika (Thyroxin) oder oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol) vor, so dass die Effektivität der jeweiligen Therapie eingeschränkt sein kann und daher engmaschig kontrolliert werden muss. Absolute Kontraindikation für die Therapie mit Colesevelam ist ein Darmverschluss oder eine Gallengangverletzung.

Beurteilung

Vor der Einführung der Statine hätte man diese Substanz sicher sehr begrüßt. Heute wird man sie als Nischenpräparat ansehen müssen. Sie erweitert als neuer Vertreter der Gallensäuren-Komplexbildner das Spektrum der Therapieoptionen bei der Behandlung der primären Hypercholesterinämie, Statine sind aber weiterhin als Mittel der Wahl anzusehen. Eine Überlegenheit oder bessere Verträglichkeit der Kombinationstherapie von Colesevelam mit einem Statin gegenüber der ebenfalls zugelassenen Kombinationstherapie von Statinen mit Ezetimib, einem selektiven Inhibitor der intestinalen Cholesterinaufnahme, wurde bisher nicht untersucht. Welche Patientengruppen könnten also von der neuen Substanz profitieren? Prinzipiell könnten von einer Monotherapie alle Patienten profitieren, bei denen eine systemische Therapie (also die Therapie mit Statinen oder Ezetimib) nicht gewünscht ist, wie z. B. bei pädiatrischen Patienten und schwangeren Frauen. Die Anwendung von Colesevelam in diesen

Patientengruppen wird jedoch aufgrund fehlender Untersuchungen und Erfahrungen nicht empfohlen, sie wäre also außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs. Darüber hinaus könnten insbesondere diejenigen Patienten profitieren, bei denen durch eine Kombinationstherapie aus Statinen und Ezetimib keine ausreichende LDL-Senkung erzielt wurde. In diesem Kontext wird eine Tripeltherapie, also die Kombination eines Statins mit Ezetimib und Colesevelam, diskutiert, um bei diesen Patienten eine LDL-Apherese zu vermeiden. Kontrollierte klinische Studien fehlen dazu bislang. Auch eine pharmakökonomische Bewertung der Therapie mit Colesevelam kann noch nicht erfolgen: das Präparat Cholestagel® (Colesevelam) wird von Genzyme aktuell nur in Großbritannien und den Niederlanden vertrieben und muss in der Bundesrepublik Deutschland importiert werden, daher

stehen keine verlässlichen Preise als Grundlage zur Berechnung der Tagestherapiekosten zur Verfügung.

Literatur

1. EMEA: European Public Assessment Report „Cholestagel“: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cholestagel/cholestagel.htm>. EMEA/H/C/512, Revision 3, published: 23/05/2007, zuletzt geprüft: 07. Februar 2008.

2. Insull W, Jr., Toth P, Mullican W et al.: Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 971–982.

3. Knapp HH, Schrott H, Ma P et al.: Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with

primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001; 110: 352–360.

4. Ast M, Frishman WH: Bile acid sequestrants. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 99–106.

5. Insull W, Jr.: Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J* 2006; 99: 257–273.

6. Genzyme Europe B.V.: Fachinformation „Cholestagel 625 mg Filmtabletten“. Stand: Mai, 2007.

*Cand. rer. nat. Andre Breddemann und Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Düsseldorf
Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de*

FAZIT

Colesevelam ist ein neuer Vertreter der Gallensäuren-Komplexbildner mit LDL-senkender Wirkung. Im Vergleich zu Cholestyramin und Colestipol kommt man mit sehr viel geringeren Substanzmengen aus (vier bis sechs Tabletten, wobei eine Filmtablette 625 mg Wirkstoff

enthält). Es muss die verminderte Resorption gleichzeitig oral eingenommener komedizierter Arzneimittel berücksichtigt werden. Die Substanz ist eine (bescheidene) Erweiterung der therapeutischen Optionen. Das Präparat könnte folgende Nischen besetzen:

1. die (sehr seltene) Unverträglichkeit der Statine,
2. bei primärer Hypercholesterinämie der Einsatz in Kombination mit Statinen und Ezetimib als Tripeltherapie. Für beide Anwendungen fehlen zurzeit noch Studien.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Torsade de pointes – Tachykardie bei Therapie mit Muscarinrezeptor-Antagonisten wie Solifenacin (Vesikur®) und Darifenacin (Emselex®)

Im Rahmen der medikamentösen Therapie der überaktiven Blase, ein Symptom, das durch verschiedene Erkrankungen verursacht werden kann, kommt den Anticholinergika die größte Bedeutung zu. Neue Substanzen wie Solifenacin (Vesikur®) und Darifenacin (Emselex®) zeichnen sich innerhalb dieser Gruppe durch eine hohe Muscarin-3-Rezeptors-

elektivität und damit durch ein günstigeres Profil unerwünschter Wirkungen (UAW) aus, was zu einer deutlichen Zunahme der Verordnungshäufigkeit beigetragen hat (1). Häufige Nebenwirkungen sind Obstipation, Übelkeit und Verschwommensehen, gelegentlich finden sich aber auch schwerwiegendere UAW wie Somnolenz (2). Wenig bekannt sind

dahingegen Effekte am Herzmuskel. Bei Überdosierung wird in der Fachinformation auf das Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls mit nachfolgenden gefährlichen Arrhythmien hingewiesen.

Dass auch bei durchaus normaler Dosierung von Solifenacin gravierende kardiologische Komplikationen auftreten können,

zeigte eine uns gemeldete Kasuistik einer 76-jährigen Patientin, die wegen Harninkontinenz 5 mg Solifenacin als Tagesdosis verordnet bekam. Am dritten Tag nach Therapiebeginn rief sie wegen Herzrasen den Notarzt, der eine Krankenhausaufnahme veranlasste. Auf der Intensivstation wurden rezidivierende Torsade-de-pointes-Tachykardien festgestellt, die zum Teil reanimationspflichtig waren. Nach Wiederherstellung eines Sinusrhythmus erwies sich das QT-Intervall als deutlich verlängert. Im weiteren Verlauf kam es dann auch zu höhergradigen AV-Blockierungen und kardialer Dekompensation, so dass eine Schrittmacherimplantation notwendig wurde. Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass die Patientin eine arterielle Hypertonie und einen Diabetes mellitus aufwies und bereits einen apoplektischen Insult durchgemacht hatte. Man kann somit davon ausgehen, dass auch eine kardiale Vorschädigung bestand. Die zeitliche Koinzidenz mit dem Beginn der Therapie mit Solifenacin weist jedoch zumindest auf eine Mitverursachung der malignen Herzrhythmusstörung durch das Anticholinergikum hin. Regelrechte epidemiologische Untersuchungen zu kardialen UAW unter der Therapie mit anticholinergen Muscarinrezeptor-Antagonisten finden sich bisher nicht.

Im Spontanmeldesystem der AkdÄ sind zwei Fälle von Torsade-de-pointes-Tachykardien bei insgesamt sechs Mel-

dungen zu bedeutsamen Herzrhythmusstörungen während einer Therapie mit Solifenacin verzeichnet.

Zum Auftreten solcher Komplikationen tragen häufig individuelle Risikofaktoren bei. Im vorliegenden Falle könnte eine wahrscheinliche kardiale Vorschädigung angeführt werden. Eine Hypokaliämie oder eine gleichzeitige Therapie mit Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, stellen weitere Risikofaktoren dar, für die sich jedoch bei der Patientin kein Hinweis ergab. Das weibliche Geschlecht ist auch mit einem solchen Risiko verknüpft (3).

Für Solifenacin konnte bei gesunden weiblichen Versuchspersonen ein signifikanter Effekt auf die QT-Dauer im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden, der allerdings in hoher Dosierung von 10 und 30 mg auftrat und dosisabhängig war. Dieser elektrophysiologische Effekt war bei Solifenacin allerdings geringer

als für die Vergleichssubstanz Moxifloxacin, die in therapeutischen Dosen verabreicht wurde (4).

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007
2. Engl T: Die überaktive Blase. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2005; 32: 118–119.
3. Dmochowski R, Staskin DR: The Q-T interval and antimuscarinic drugs. Curr Urol Rep 2005; 6: 405–409.
4. MICROMEDEX Healthcare Series: <http://www.micromedex.com>. 2007.

*Prof. Dr. med. Hans-Joachim Gilfrich,
Mainz
j.gilfrich@web.de*

FAZIT

Dass QT-Zeitverlängerungen mit nachfolgenden malignen Torsad-de-pointes-Tachykardien auch bei Anwendung therapeutischer Dosen des neuen selektiven Muscarin-3-Rezeptorantagonisten Solifenacin im Rahmen der Therapie der überaktiven Blase auftreten können, ist wenig bekannt. Da das Indikationsgebiet häufig ältere, kardial vorgeschädigte

Patienten umfasst, sollte zu Beginn der Therapie auf zusätzliche Risikofaktoren wie eine Hypokaliämie und eine eventuelle Begleittherapie mit QT-Intervall verlängernden Substanzen wie z. B. Moxifloxacin, Antimykotika oder Erythromycin geachtet werden. Eine EKG-Kontrolle in den ersten Tagen der Therapie ist bei Risikopatienten wichtig.

Zitate

Depression Jugendlicher: Hilft eine zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie?

Die Leitlinien des Britischen „National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE“ empfehlen, dass die „Kognitive Verhaltenstherapie, (KVT)“ als Verfahren der ersten Wahl bei der Behandlung von depressiven Störungen im Jugendalter einzusetzen ist. Insbesondere wird verlangt, dass die Verschreibung

von Antidepressiva wie den Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) nur in Kombination mit KVT vorgenommen wird (1).

Ziel der Studie von Goodyer et al. (2) war es, diese Empfehlung empirisch zu überprüfen. Dazu wurden 208 Jugendliche

(Alter 11–17 Jahre), die unter akuten depressiven Störungen litten und deshalb alle neu auf ein SSRI eingestellt wurden, nach Zufall aufgeteilt in eine Gruppe, die „nur“ mit einer supportiven psychiatrischen Psychotherapie (SPP) behandelt wurde und in eine zweite Gruppe, die neben dem SSRI und der SPP noch eine

spezifische „Kognitive Verhaltenstherapie“ (KVT) erhielten. Die SPP umfasste ein empathisches und verstehendes Eingehen auf den Patienten, ein Monitoring der Beschwerden, Psychoedukation, Elternberatung, Problemlösung, die Behandlung von Komorbiditäten und eine sozialpsychiatrische Unterstützung. Die „Kognitive Verhaltenstherapie“ wurde von vier Psychiatern und zehn Psychologischen Psychotherapeuten durchgeführt, die alle eine spezielle Ausbildung in dieser Behandlungsmethode hatten und vor der Studie mindestens drei entsprechende Fälle mit Nachweis einer hinreichenden therapeutischen Kompetenz behandelt hatten. Zentrale Elemente der „Kognitiven Verhaltenstherapie“ waren das Herausarbeiten von Handlungszielen, Selbstbeobachtung, Selbstverstärkung, Aktivitätsaufbau, Bearbeitung dysfunktionaler Kognitionen und kognitive Modifikation, Problemlösung, Training interpersonaler Fertigkeiten. Soweit angezeigt erfolgte auch eine Einbeziehung von Angehörigen.

Das Behandlungsergebnis wurde mit der „Health of the Nation Outcome Scale“ erfasst, einer allgemeinen Beschwerdenskala, und der „Children depression rating scale“, einer speziellen Depressionskala. Darüber hinaus wurden auch noch eine Reihe weiterer Instrumente, wie beispielsweise Tests zur Suizidalität, eingesetzt. Die wesentlichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

In beiden Behandlungsgruppen kam es im Verlauf von 28 Wochen zu signifikanten Verbesserungen. Es fanden sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu Behandlungsbeginn

Tabelle 1: Wirksamkeit von zusätzlicher supportiver Psychotherapie (SPP) und kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) bei 208 akut depressiven Jugendlichen, die mit einem SSRI behandelt wurden.

		SPP (n = 103)	KVT (n = 105)
Health of the Nation outcome Scale for Adolescents	Baseline	25,5 (5,6)*	25,1 (5,5)
	28 Wochen	14,5 (8,3)	15,4 (8,6)
Childrens depression rating scale	Baseline	75,3 (6,7)	75,1 (6,7)
	28 Wochen	55,8 (12,7)	57,3 (13,5)

* Werte in Klammern sind die einfache Standardabweichung.

und zum Behandlungsende. Die Studie kann nicht belegen, dass SSRI's bei Depression im Jugendalter wirksam sind, da dies nicht durch eine medikamentenfreie Kontrollgruppe geprüft wurde. Die Studie zeigt aber, dass die „Kognitive Verhaltenstherapie“ der alleinigen supportiven psychiatrischen Psychotherapie nicht überlegen war.

Literatur

1. National Institute for Clinical Excellence: Depression: Management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline

Number 23. Quick Reference Guide: www.nice.org.uk. London 2004.

2. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 142.

*Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.
Michael Linden, Berlin
michael.linden@charite.de*

FAZIT

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass auch eine supportive psychiatrische Psychotherapie allein im Rahmen der Grundversorgung hinreichend sein kann und dass eine spezifische Kognitive Verhaltenstherapie – nach dieser Studie – nicht zwingend einen zusätzlichen Gewinn bringt. Dies ist bei der begrenzten Zahl von Richtlinienpsychotherapeuten und den langen Antragszeiten für eine Richtlinienpsychotherapie ein wichtiges Ergebnis. Die Daten sprechen dafür, dass bei ambulant behandelten Patienten eine supportive psychotherapeutische Führung der Patienten zunächst einmal ein legitimes Vorgehen ist und die NICE-Richtlinie korrigiert werden sollte.

peuten und den langen Antragszeiten für eine Richtlinienpsychotherapie ein wichtiges Ergebnis. Die Daten sprechen dafür, dass bei ambulant behandelten Patienten eine supportive psychotherapeutische Führung der Patienten zunächst einmal ein legitimes Vorgehen ist und die NICE-Richtlinie korrigiert werden sollte.

Wirkt Vitamin D lebensverlängernd?

In einer umfangreichen Metaanalyse wurde der Einfluss von Vitamin D₃ (Colecalciferol) auf die Mortalität meistens im Vergleich zu Placebo bewertet (1). Einbezogen wurden 18 randomisierte kontrollierte Studien mit 57.311 Teilnehmern (Bereich: 55–36.282) aus Frankreich, den Nie-

derlanden, Finnland, der Schweiz, Norwegen, Großbritannien, Neuseeland/Australien, Deutschland und den USA. Die Studien wurden zwischen 1992 und 2006 publiziert. Die mittlere Studiendauer betrug 5,7 Jahre (Bereich: 6–84 Monate) Die mittlere tägliche Dosis Colecalciferol be-

trug 528 IE (Bereich: 300–2000 IE, meistens 400–833 IE ; 1 IE = 0,025 µg).

Ergebnisse

In den Kontrollgruppen traten 2447 Todesfälle bei 28.811 Teilnehmern auf

(= 8,5 %). In den Interventionsgruppen starben 2330 Menschen von 28.500 (= 8,2 %). Durch Vitamin D₃ wurde das absolute Mortalitätsrisiko um 0,3 % gesenkt. Das entspricht einem NNT (Number needed to treat)-Wert von 333. Auch in allen Subgruppenanalysen (Studiendauer, Colecalciferol-Dosen, Placebokontrolle oder offenes Design, ohne oder mit Supplementation von

Kalzium) gab es keine anderen Ergebnisse.

Literatur

1. Autier P, Gandini S: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167: 1730-1737.

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

FAZIT

Durch Colecalciferol (Vitamin D₃)-Supplementation kann Leben nicht verlängert werden.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Oxyuriasis-Infektion

Eine Kollegin richtet folgende Anfrage an uns:

Als Fachärztin für Allgemeinmedizin habe ich eine Frage zur Oxyuriasis: In unserer Praxis stellt sich wiederholt eine inzwischen 21-jährige Studentin vor, die seit dem fünften Lebensjahr nahezu jährlich, teilweise mehrmals, wegen einer Oxyuriasis behandelt werden musste. Die Therapie erfolgte mit Pyrinium (Molevac®), Mebendazol (Surfont®, Vermox®) oder Pyrantelmonat (Helmex®). Sämtliche gängigen hygienischen Maßnahmen werden eingehalten. Früher habe ihr Bruder gelegentlich behandelt werden müssen, die übrigen Familienmitglieder nicht.

Gibt es Patienten, die „Oxyuren-Dauerträger“ sind, und welche Therapiemöglichkeiten gibt es noch?

Antwort

Dauerträger bzw. Dauerausscheider von Enterobius vermicularis sind meines Wissens nicht beschrieben worden. Da-

gegen gibt es zahlreiche Gründe, warum Rezidive häufig sind. Epidemiologische Grundlage ist die Häufigkeit der Enterobiasis an sich; ist sie doch die häufigste Parasitose in unserer gemäßigten Zone, die bevorzugt in Kindergärten und Schulen auftritt, ohne dass man über verlässliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland verfügt.

Für hartnäckige, sogenannte therapieresistente Fälle sind meist symptomlose Haushaltsangehörige verantwortlich. Wegen der hohen Kontagiosität muss man von einer Infestation¹ aller im Haushalt lebenden Personen ausgehen.

Deshalb ist neben der von Ihnen sicherlich ausführlich erklärten und vermutlich mit Akribie eingehaltenen Hygienemaßnahmen (kurz geschnittene Fingernägel, häufiges Waschen der Analregion, Wäschewechsel nach jeder Therapie, Vermeidung der Staubinfektion, auch beim Bettenmachen etc.) die Mitbehandlung aller im Haushalt lebenden Personen im selben Intervall für den Sanierungserfolg maßgeblich.

Im Handbuch der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI-Handbuch Futuramed-Verlag, München 2003) wird bei rezidivierenden Infektionen „ein Therapieversuch mit Mebendazol (Surfont®, Vermox®), 100 mg einmal wöchentlich über acht Wochen, aller Haushaltsmitglieder empfohlen. Alternativ kommt das für diese Indikation allerdings nicht zugelassene Albendazol (Eskazole®), 15 mg/kg (maximal 400 mg) einmal monatlich für sechs Monate, nach entsprechender Aufklärung in Betracht.

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

¹ Unter einer Infestation versteht man die Besiedlung eines Organismus mit einem Parasiten, der sich im Wirtsorganismus nicht vermehrt.

Therapie-Symposium Berlin am 11. Juni 2008, 17.00 bis ca 19.00 Uhr im Haus der Kassenärztlichen Vereinigung Berlin, Masurenallee 6A, 14057 Berlin

Vorläufiges Programm:

Moderation: Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, stellvertretende Vorsitzende der AkdÄ
Begrüßung: Burkhard Bratzke, Vorstandsmitglied der KV-Berlin
Themen: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen, Prof. Dr. Stefan Grond, Mitglied der AkdÄ
Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen, Prof. Dr. Jan Hildebrandt, Mitglied der AkdÄ