



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)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrenthal,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höfler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group 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 2009



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

Editorial

Vorzeitiges Ende einer Erfolgsgeschichte? – Anmerkungen zur Hochdrucktherapie – Seite 26

Das aktuelle Thema

Industriegeförderte Studien werden häufiger zitiert Seite 28

Wie vollständig soll das Renin-Angiotensin-System gehemmt werden? Seite 29

Therapie aktuell

Das Reizdarmsyndrom (RDS, Colon irritabile) Seite 31

Die Behandlung der Zöliakie Seite 33

Einführung der Diamorphin(= Heroin)-behandlung in Deutschland: ein weiter Weg Seite 35

Fentanylpflaster – die richtige Anwendung Seite 37

In der Diabetes-Behandlung tut sich etwas – oder doch nicht? Seite 40

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Ivabradin (Procoralan®) – Was gibt es Neues? Seite 42

Aliskiren (Rasilez®) und Losartan bei der Nephropathie des Typ-2 Diabetes Seite 42

Neue Arzneimittel

Azargad® (Brinzolamid/Timolol) Seite 43

Zypadhera® (Olanzapinopamoat) Seite 44

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Phosphathaltige Abfuhrlösungen und Nierenfunktion Seite 45

Zitate

Therapie mit i.v. Immunglobulinen Seite 46

Presseerklärung: Die Geister, die ich rief ... Seite 46

Aus der Praxis – Für die Praxis

Leserbrief und Schlusswort: Werden Ältere wirklich „unnötig“ behandelt? Seite 47

Vorzeitiges Ende einer Erfolgsgeschichte?

– Anmerkungen zur Hochdrucktherapie –

Die Repräsentanten verschiedener Gebiete der Medizin schauen mit Bewunderung auf die Entwicklung der Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie. Wir verfügen nicht nur über sehr gute Antihypertensiva, sondern auch über eine große Zahl kontrollierter Studien, die ihren Nutzen belegen und quantifizieren. Als vor 30 Jahren Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer innerhalb kurzer Zeit große Marktanteile zu erobern begannen, waren die Gründe vor allem eine gute Verträglichkeit im Vergleich zu den älteren Antihypertensiva und geschickte Marketingoffensiven. Kontrollierte Studien mit Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten fehlten jedoch. Damals (1) erschien es notwendig, auf eine wichtige Unterscheidung von Effekten einer Pharmakotherapie hinzuweisen, nämlich die zwischen Wirkung, unter der der pharmakologische Haupteffekt, hier die Blutdrucksenkung, verstanden werden kann, und Wirksamkeit, womit der Einfluss auf den Krankheitsverlauf, in unserem Fall die Verhinderung oder Besserung Hochdruck bedingter Komplikationen und eine Lebensverlängerung gemeint sein sollte. Hinzu kommt die Langzeitverträglichkeit, über die bei Zulassung eines Präparates ebenso wie über die Wirksamkeit häufig nur wenig bekannt ist.

Wirkung

Antihypertensiva ohne Blutdruck senkende Wirkung gibt es nicht. Unterschiede bestehen in den Dosis-Wirkungskurven und im individuellen Ansprechen der Patienten. Höchstdosen sind in der Regel mit Nebenwirkungen verbunden, die durch Kombination von Vertretern unterschiedlicher Substanzgruppen in niedriger oder mittlerer Dosierung vermieden werden. Die hierbei zu befolgenden Regeln (2) haben sich in über mehr als 20 Jahren kaum geändert. Bei Aus-

schöpfen der Möglichkeiten ist eine absolute Therapieresistenz ein fast sicherer Hinweis auf Non-Compliance. Relative Therapieresistenz, definiert als Nichterreichen begründeter Zielblutdruckwerte, kann auftreten bei sekundären Hochdruckformen, Salz-Wasser-Überladung, gleichzeitigem Gebrauch Blutdruck steigernder Substanzen und bei nicht tolerierten Nebenwirkungen. Ausgeschlossen sein müssen messtechnische Probleme, wie eine stark eingeschränkte Komprimierbarkeit der Arterien durch Mediasklerose („Pseudohypertonie“).

Eine andere Frage ist die Repräsentativität technisch korrekt gemessener Blutdruckwerte für die Dauerbelastung von Herz und Gefäßen. In der Praxis wie in kontrollierten Studien wird in der Regel der Druck zu Grunde gelegt, den man am wachen Patienten unter standardisierten Ruhebedingungen nach Riva-Rocci und Korotkoff erhält.

Alternativen sind:

Neue Blutdruckmess-Signale: Automatische Blutdruckmessungen, die u. a. Untersucherfehler vermeiden helfen, erfolgen heute überwiegend oszillometrisch (3). Ein besonderer Vorteil der oszillometrischen Methode, die verlässliche indirekte Messung des arteriellen Mitteldruckes blieb in Studien bisher unberücksichtigt.

Das 24-Stunden-Blutdruckprofil: Mit der Entwicklung von Automaten haben auch Blutdruckmessungen unter den verschiedenen Bedingungen des Alltags weite Verbreitung gewonnen. Es verdienen nicht nur die Höhe der verschiedenen Durchschnittswerte z. B. in den Morgenstunden, am Tage, in der Nacht, sondern vor allem auch die Änderungen zwischen Schlaf- und Wachphase sowie

die Gesamtvariabilität begründete Aufmerksamkeit (4). Belegt ist, dass der Blutdruck während des Nachtschlafes eine größere prognostische Bedeutung für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen hat als der während der Wachphase am Tage (5).

Der zentrale Aortendruck: Er lässt sich unblutig aus dem mit üblicher Methode gemessenen Oberarmdruck und einer planimetrisch erfassten radialen Pulsdruckkurve berechnen (6). Der zentrale Aortendruck wird nicht nur von Herzzeitvolumen und peripherem Gefäßwiderstand bestimmt, sondern auch von Höhe und Laufgeschwindigkeit einer der Pulswelle entgegenlaufenden Reflektionswelle. Diese Welle kann eine Überhöhung der vom Herzen erzeugten systolischen Drucke bewirken, ein Phänomen, das durch unterschiedliche Antihypertensiva wie Vasodilatoren oder Betablocker unterschiedlich beeinflusst wird (7).

Wirksamkeit

Unabhängig davon, welchem der diskutierten Messwerte des Blutdrucks wir den Vorzug geben, es handelt sich nur um Surrogatparameter d. h. um Messgrößen, deren Veränderung nicht unser eigentliches Behandlungsziel ist. Dies ist die Verhinderung von Krankheit und vorzeitigem Tod. Wir gehen jedoch von der Erwartung einer Beziehung zwischen Wirkung und Wirksamkeit in der oben genannten Definition aus und hoffen, dass ein möglicher Nutzen der Behandlung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht aufgehoben wird. Dies zu prüfen, ist Ziel kontrollierter Studien.

Zwischen 1967 und 2007 wurden über 40 kontrollierte Hochdruckstudien mit harten Morbiditäts- und Mortalitäts-

Endpunkten publiziert (8). Nach 1985 wurden vorwiegend Studien an im Mittel über 60-jährigen vorgenommen und nach 1995 plazebokontrollierte Studien weitgehend verlassen. Für die Gruppe der neueren Antihypertensiva erschienen plazebokontrollierte Untersuchungen nur mit Kalziumantagonisten an im Mittel über 65-jährigen. Für die etwas später eingeführten ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorantagonisten verfügen wir dagegen, ethisch gut begründet, über keine plazebokontrollierten Studien mehr.

Welche allgemeinen Schlussfolgerungen sind bei der augenblicklichen Studienlage zum Verhältnis von Wirkung und Wirksamkeit möglich?

- Bis in einen Bereich von etwa 120/70 mm Hg besteht ein weitgehend linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Senkung erhöhter Blutdruckwerte und der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse und zwar unabhängig von der Art der eingesetzten Therapie (9, 10, 11).
- Bei einzelnen Arzneimittelgruppen gibt es für bestimmte kardiovaskuläre Komplikationen Abweichungen von dieser Linearität. So ist bei Kalziumantagonisten die Verhinderung einer Herzinsuffizienz geringer als die Blutdrucksenkung erwarten lässt, bei ACE-Hemmern und Betablockern gilt dies für die Verhinderung von Schlaganfällen (10,12).
- Die Anzahl von Patienten, die über eine bestimmte Zeit behandelt werden muss, um ein Ereignis zu verhindern (NNT) scheint stärker vom Basisrisiko der Patienten als von der Wirksamkeit der eingesetzten Antihypertensiva bestimmt. Bei antihypertensiver Therapie ist die zerebrovaskuläre Protektion größer als die koronare (13).

Offene Fragen

In Folge der Präferenz älterer Studienpatienten in den beiden letzten Jahrzehnten sind die Erfahrungen mit Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern

und Angiotensinrezeptorantagonisten bei unter 50-jährigen gering.

Aus zum Teil wenig beweiskräftigen Subgruppenanalysen und kleinen Studien wissen wir zu wenig darüber, inwieweit sich das Spektrum unserer Antihypertensiva in Bezug auf Wirkung und Wirksamkeit ergänzt. So ist ohne Berücksichtigung der Begleiterkrankungen die Frage weitgehend offen, mit welchem Antihypertensivum die Therapie im Einzelfall begonnen werden soll.

Eine Reihe nicht invasiv leicht erfassbarer, subklinischer organischer Hochdruckfolgen (linksventrikuläre Hypertrophie, Pulswellengeschwindigkeit, Intima-Media-Dicke, Albuminurie, Veränderungen des Augenhintergrundes) wird zwar zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos empfohlen (2). Die Bedeutung ihrer Änderungen unter Therapie ist dagegen weitgehend unklar.

Es fehlt an kontrollierten Studien zur Behandlung schwerer z. B. maligner Hochdruckformen mit modernen Mitteln.

Es fehlen Analysen von Therapieversagern, also der Patienten, bei denen unter Therapie der Blutdruck nicht gesenkt werden konnte oder bei denen trotz guter Blutdrucksenkung kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten sind.

Nur in Ansätzen finden sich Untersuchungsergebnisse zum Zusammenwirken von Blutdrucksenkung, Lipidsenkung, antidiabetischer Therapie und anderen Risikosenkungen, mit zudem widersprüchlichen Ergebnissen (14,15, 16).

Schließlich fehlt uns eine rationale Diagnostik von Risikowahrnehmung und Behandlungsbereitschaft der Patienten als Voraussetzung von Compliance und erfolgreicher Intervention.

Ursachen und Konsequenzen der aktuellen Studienlage

Bisher haben weniger die Suche nach der bestmöglichen Versorgung der Hypertonie- und anderer kardiovaskulärer

Risikopatienten, sondern ganz überwiegend Profilierung und Vermarktung von Einzelsubstanzen im Vordergrund der Planung kontrollierter Wirksamkeitsstudien gestanden. Dabei wurden wichtige Fortschritte erzielt und unverzichtbare Erkenntnisse gewonnen unter anderem für die Behandlung bisher vernachlässigter großer Patientengruppen wie Diabetiker und Alte. Heute verfügen wir über zahlreiche, im Mittel gut verträgliche, hervorragend geprüfte Antihypertensiva. Beispiele sind Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Metoprolol, Ramipril, Amlodipin, Candesartan u. a. Der überwiegende Teil dieser Mittel ist zudem äußerst preiswert. So wird ihre Massenanwendung eventuell zusammen mit einem Lipidsenker, Thrombozytenaggregationshemmer und anderen Substanzen in einem Kombinationspräparat („Polypill“) diskutiert (17), wenn auch kontrovers.

Jedenfalls haben wir ein gutes pharmakotherapeutische Fundament für eine Populationsstrategie, wie sie unter anderem seit 2007 von der WHO für die Bekämpfung kleiner und mittlerer kardiovaskulärer Risiken empfohlen wird (18). Aber der Anschein trügt, dass dies erst Recht für die ergänzende zweite von der WHO vorgeschlagene Strategie, der Hochrisikostategie, gilt. Zwar wurden viele Studien an Hochrisikopatienten vorgenommen. Aber auch bei diesen Patienten mit hohen Komplikationsraten war in der Regel das Ziel ein „proof of principle“, eine medikamentöse Innovation als Erfolg versprechend bei großen Patientengruppen, wenn nicht sogar im gesamten Indikationsgebiet zu belegen. Die Möglichkeit, über die Entwicklung einer Differenzialtherapie die Anzahl der Patienten möglichst klein zu halten, die behandelt werden muss, um eine kardiovaskuläre Komplikation zu verhindern, deutet sich häufig nur ansatzweise über Spätpublikationen von Subgruppenanalysen an (z. B. 19).

Die Folge ist eine medikamentöse Polypragmasie, für deren Notwendigkeit wir kaum Belege vorweisen können. Dies gilt für viele Hochrisikopatienten, aber auch bei Therapieresistenz oder bei schweren begleitenden Erkrankungen.

Versuche, aus unserer so genannten Evidenzbasis durch akribisch-bürokratische Metaanalysen für diese Fälle Versorgungsregeln und Leitlinien abzuleiten, machen die Schwierigkeiten eher bewusst als sie zu beseitigen.

Vieles spricht dafür, dass das Dilemma zwischen einerseits großer Studienbasis und andererseits zu großer Ratlosigkeit in zu vielen Einzelfällen bestehen bleibt, wenn nicht die bisher ganz überwiegend von der Industrie getragene Therapiefor- schung beim Hochdruck und anderen kardiovaskulären Risiken durch eine öffentlich finanzierte Versorgungsfor- schung ergänzt wird.

Andererseits zeigen die immer seltener werdenden Innovationen in der Hoch- drucktherapie eine bedrohliche Ver- langsamung des Fortschrittes durch einen Wechsel der pharmazeutischen In- dustrie zu anderen Indikationsgebieten (20). Nicht zuletzt als Kehrseite des von uns allen angestrebten und erzielten

Preisniveaus von Antihypertensiva sind zahlreiche therapeutische Fragen offen geblieben. Vielleicht müssen wir bereit sein, wieder höhere Tagesbehandlungs- kosten in Kauf zu nehmen, wenn gezeigt wird, dass mit einem neuen Antihyper- tensivum spezielle Patienten bei niedri- gerer NNT wirksamer behandelt werden können als mit anderen Mitteln.

Literatur

Literatur beim Verfasser

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf,
Bremerhaven
Manfred.Anlauf@t-online.de*

FAZIT

In den letzten Jahren wurden immer sel- tener neue Antihypertensiva entwickelt. Hierdurch bleibt wahrscheinlich auch eine Reihe von therapeutisch relevanten Fragen unbeantwortet. Sie betreffen u. a. die Wirkung der Antihypertensiva auf neuere hämodynamische Mess- größen, die Bedeutung von subklini- schen Organveränderungen für das Schicksal der Patienten und die Be- schreibung von Patientengruppen, die

mehr oder weniger von bestimmten The- rapieformen profitieren mit dem Ziel einer Senkung der NNT. Sollte auch der Mangel an – überwiegend öffentlich zu finanzierender – Versorgungsfor- schung mit den inzwischen extrem preisgünstigen Antihypertensiva nicht behoben werden, droht die Erfolgsg- eschichte der Hochdruckbekämpfung mit ungenutzten Chancen zum Stillstand zu kommen.

Das aktuelle Thema

Industriergeförderte Studien werden häufiger zitiert

Klinische Studien, die von gewinnorien- tierten Unternehmen unterstützt wer- den, liefern häufiger positive Resultate als Studien, welche von gemeinnützigen Organisationen finanziert werden (1). Welchen Einfluss die Finanzierungs- quelle einer Studie auf die nachfolgende Verbreitung der Daten hat, ist bislang unklar und wurde von Conen et al. unter- sucht (2). Hierbei verwendeten die Un- tersucher die Anzahl der Zitate pro Jahr als Parameter für die Verbreitung der Studien und berücksichtigten alle zwi- schen Januar 2000 und Juli 2005 in den drei großen medizinischen Fachzeit- schriften Lancet, The Journal of the American Medical Association und New England Journal of Medicine veröffent- lichten klinischen Studien aus dem Bereich der kardiovaskulären Medizin, n = 303. Sie durchsuchten hierfür die In-

ternetdatenbank des Institute for Scien- tific Information (www.isinet.com). Eine zweite Analyse mit Google Scholar liefer- te keine abweichenden Ergebnisse.

Primärer Endpunkt war die Anzahl der Zitate pro Publikation pro Jahr (bis Ende Dezember 2006). In der Beobachtungs- zeit von 4,1 Jahren wurde jede Studie durchschnittlich 135 Mal zitiert, die mittlere Anzahl der Zitate pro Publika- tion pro Jahr beträgt somit in der Gesamt- population 36. Bei ausschließlich von gewinnorientierten Organisationen un- terstützten Studien betrug die mittlere Anzahl an Zitaten 46 pro Publikation pro Jahr. Kombiniert geförderte Studien wurden durchschnittlich 37 Mal pro Jahr pro Publikation zitiert, ausschließlich von gemeinnützigen Organisationen unterstützte Studien lediglich 29 Mal

(p = 0,0007). Die höhere jährliche Zita- tionsrate der von gewinnorientierten Unternehmen finanzierten Studien war in nach Journal und auch nach verschie- denen stratifizierten Subgruppenanaly- sen konsistent. Besonders eindrucks- voll war dieser Unterschied, wenn die neue Behandlungsmethode dem allge- meinen Therapiestandard überlegen war. Hier betrug die mittlere Anzahl an Zitaten pro Publikation pro Jahr 52 im Falle eines unterstützenden gewinnori- entierten Unternehmens, wohingegen von gemeinnützigen Unternehmen un- terstützte Studien lediglich 25 Mal pro Jahr zitiert wurden (p = 0,0006). Be- trachtet man die 50 am häufigsten zitier- ten Studien, so sind laut den Ergebnis- sen von Conen et al. 62 % = 31 aussch- ließlich von gewinnorientierten Unter- nehmen finanziert, 20 % = 10 haben

kombinierte Finanzierungsquellen und 18 % = 9 werden ausschließlich von gemeinnützigen Unternehmen unterstützt. Von gewinnorientierten Unternehmen finanzierte Studien favorisierten hierbei zu 90 % (28 von 31) die neue Behandlung, von gemeinnützigen Unternehmen finanzierte Studien hingegen wiesen lediglich zu 33 % (3 von 9) einen Vorteil der neuen Behandlung gegenüber dem Therapiestandard nach. Im Gegensatz hierzu lieferte die Analyse von Studien, in welchen die neue Behandlung dem allgemeinen Therapiestandard signifikant unterlegen war, ein gegensätzliches Ergebnis: die von gewinnorientierten Organisationen finanzierten Studien wurden pro Jahr weniger häufig zitiert als die von gemeinnützigen Unternehmen unterstützten Studien (33 Mal versus 41 Mal, $p = 0,048$). Conen et al. fanden in einer post hoc Analyse, dass Studien, welche von gewinnorientierten Unternehmen mitfinanziert werden, auch dann höhere Zitatensraten aufweisen als staatlich unterstützte Studien, wenn die Studien ähnliche Fragestellungen bearbeiteten und unmittelbar

nacheinander in dem gleichen Journal veröffentlicht wurden.

Zu den Ursachen: Die Autoren diskutieren, dass der ungleichen Verteilung verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Zum Einen vermuten sie, dass verschiedene Studienergebnisse selektiv propagiert werden. Zudem besitzen gewinnorientierte Unternehmen eher die Möglichkeit, Zitate in die Medien zu bringen und die Zahl der Sekundärpublikationen zu steigern. Des Weiteren könnten finanzielle Abhängigkeiten einzelner Ärzte zu einer höheren Zahl an Zitaten industriegeförderter Studien führen.

Literatur

1. Ridker PM, Torres J: Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000–2005. *JAMA* 2006; 295: 2270–2274.
2. Conen D, Torres J, Ridker PM: Differential citation rates of major cardiovas-

cular clinical trials according to source of funding: a survey from 2000 to 2005. *Circulation* 2008; 118: 1321–1327.

*Dr. med. Janine Pöss und Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg/Saar
janine.poess@gmx.de*

FAZIT

Positive Ergebnisse von Studien mit Unterstützung von gewinnorientierten Unternehmen werden im Vergleich zu Studien mit Finanzierung durch gemeinnützige Organisationen überproportional häufig zitiert. Die Ergebnisse der Arbeit von Conen et al. unterstreichen die Notwendigkeit, Maßnahmen zu ergreifen, welche eine gleiche Verbreitung von Studiendaten ungeachtet der jeweiligen Finanzierungsquelle ermöglichen. Hierzu ist u. a. eine Erhöhung der Budgets von BMBF und DFG zur Förderung klinischer Studien dringend erforderlich.

Wie vollständig soll das Renin-Angiotensin-System gehemmt werden?

Kaum ein anderes biologisches System ist so intensiv studiert worden wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Dies ist einerseits auf die zentrale Bedeutung des RAAS für die Regulation der Herz- und Kreislauffunktion zurückzuführen, andererseits auf die Verfügbarkeit von inzwischen vier Arzneimittelklassen, die in das RAAS eingreifen (ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorantagonisten, Aldosteronrezeptorantagonisten und, seit September 2007, Aliskiren den ersten Reninantagonisten). Zusammengefasst wurden von den ersten drei Gruppen im GKV-Bereich in Deutschland im Jahre 2007 5.462 Mio. Tagesdosen verordnet (1). Daraus kann man errechnen, dass, von Kombinationen abgesehen, 14,9 Mio Patienten tagtäglich einen Vertreter dieser Gruppen

einnehmen. Keine andere Arzneimittelgruppe hat einen entsprechend hohen Verordnungsanteil.

Hinzu kommt, dass der Patentschutz für die meisten ACE-Hemmer Anfang des neuen Millenniums ausgelaufen ist und der von AT₁-Rezeptorantagonisten noch besteht. Das hat wesentliche Konsequenzen. Bis Ende der 90er Jahre waren ACE-Hemmer etwa 3–6-mal teurer als Diuretika und Betablocker (etwa 1 Euro/Tagesdosis). Inzwischen ist der Preis für eine Tagesdosis von Ramipril aber um > 90 % gesunken, so dass Ramipril heute eines der günstigsten Antihypertensiva ist (im Mittel 0,07 Euro/Tagesdosis). Dagegen sind AT₁-Rezeptorantagonisten mit durchschnittlich 0,62 Euro immer noch teuer und der

neue Aldosteronrezeptorantagonist Eplerenon mit 4,71 Euro sehr teuer. Würde man allen Patienten statt des günstigsten ACE-Hemmers einen durchschnittlich teuren AT₁-Rezeptorantagonisten verordnen, würden die Kosten um 2,25 Milliarden Euro/Jahr (fast 10 % des gesamten Arzneimittelumsatzes) steigen.

Diese einfachen Rechnungen machen klar, warum in den letzten Jahren so intensiv und z. T. verbittert um die Vorteile der RAAS-Blockade als solche gegenüber älteren Prinzipien (Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten) und über die wirklichen oder vorgeblichen Vorteile von AT₁-Rezeptorantagonisten gegenüber ACE-Hemmern und der Kombination aus beiden gegenüber der

alleinig ACE-Hemmer Gabe gestritten wurde.

Einigkeit herrscht bei folgenden Aussagen, die einerseits durch experimentelle Daten und andererseits durch klinische Studien gut belegt sind: Es gibt neben dem humoralen RAAS eine lokale Expression von Komponenten des RAAS, beispielsweise im Herzen, in den Gefäßen und der Niere. Pharmakologische Blockade des RAAS hat, neben der klassischen Vasodilatation, Hemmung des Sympathikus und Kaliumstabilisierung, antioxidative, antientzündliche, wachstumshemmende und antifibrotische („anti-remodeling“) und letztlich endothelfunktionsverbessernde Effekte, die in Tiermodellen teilweise unabhängig von Veränderungen des Blutdrucks messbar sind. Schließlich senkt die RAAS-Blockade durch Dilatation des Vas efferens den Druck in den Glomeruli und dadurch tendenziell die GFR. Die Hemmung des RAAS ist „stoffwechselneutral“, führt also anders als bei Gabe von Diuretika und Betablockern nicht zu einer vermehrten Inzidenz eines klinisch manifesten Diabetes mellitus II oder einer Veränderung des Lipidprofils. Klinisch ist unbestritten, dass ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten effektive und gut verträgliche Antihypertensiva sind, die darüber hinaus lebensverlängernde Wirkungen bei der chronischen Herzinsuffizienz haben. Ebenfalls durch klinische Studien belegt ist, dass AT₁-Rezeptorantagonisten im Prinzip dieselben Wirkungen haben wie ACE-Hemmer, im Gegensatz zu diesen aber nicht zu vermehrtem Husten oder angioneurotischem Ödem führen (Einzelfälle sind beschrieben).

Hier hört der Konsens allerdings auch schon auf. Umstritten ist vor allem, welche klinische Relevanz die aus Experimenten bekannten blutdruckunabhängigen „organprotektiven“ Wirkungen der RAAS-Blockade haben. Obwohl die meisten Leitlinien und Textbücher heute einen spezifischen „nephroprotektiven Effekt“ der RAAS-Blockade als gegeben annehmen und daraus eine spezielle Indikation für diese Substanzen insbesondere beim Diabetiker ableiten, ist die Datenlage keineswegs so eindeutig. Eine le-

senswerte Metaanalyse von 127 Studien kommt zu dem Ergebnis, dass insbesondere bei Diabetikern ein blutdruckunabhängiger renoprotektiver Effekt der RAAS-Blockade nicht belegt sei (3).

Umstritten ist auch eine „spezifische Kardioprotektion“ von ACE-Hemmern bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, die im wesentlichen aus der HOPE-Studie abgeleitet wird (12). Hier senkte Ramipril (in hoher Dosis) die Rate an kardiovaskulären Endpunkten um absolute 1,5–3,8 %, obwohl der Blutdruck im Gesamtkollektiv gegenüber Placebo nur um 3/2 mm Hg systolisch/diastolisch gesenkt wurde. Dieses Ergebnis erklärt sich wahrscheinlich einerseits durch den (im Mittel) geringen Ausgangsblutdruck und andererseits durch die Art der Blutdruckmessung. Eine kleine Substudie hat nämlich gefunden, dass Ramipril in diesem Kollektiv sehr wohl eine erhebliche Blutdrucksenkung bewirkte, die sich aber nur in der 24-Std. Langzeitmessung (nächtlich – 17/8 mm Hg) und nicht im ambulant gemessenen Blutdruck zeigte (10). Es ist also sehr wahrscheinlich, dass ein Großteil des günstigen Effekts von Ramipril in HOPE Folge der Blutdrucksenkung und nicht der angenommenen spezifischen Kardioprotektion war. Damit übereinstimmend fand die Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration in einer jüngst veröffentlichten Metaanalyse von 31 Studien mit 190.606 Teilnehmern keinen überzeugenden Hinweis für Unterschiede in der Wirksamkeit (gegenüber kardiovaskulären Endpunkten) zwischen verschiedenen Substanzklassen oder Altersgruppen (11), dafür aber von Blutdrucksenkung als solcher.

Als der Patentschutz für die ACE-Hemmer auslief und die AT₁-Rezeptorantagonisten auf den Markt drängten, begann die Suche nach (vermarktungsfähigen) Vorteilen dieser Substanzklasse. Die Angaben über die Häufigkeit von Husten unter ACE-Hemmer schnellten in die Höhe (15–20 %), auch wenn verblindete Studien gezeigt haben, dass die Absetzrate wegen vermehrtem Husten nur etwa 5 % beträgt (9), (Yusuf et al., 2008). Dann wurde die „effektivere Unterdrückung des RAAS“ durch AT₁-Rezep-

torantagonisten ins Feld geführt und unter anderem mit der Chymase begründet, einem Enzym, das unwirksames Angiotensin I in Angiotensin II umwandeln kann und nicht durch ACE-Hemmer gehemmt wird. Die Relevanz der ACE-unabhängigen Angiotensin-II-Bildung ist bis heute unklar. Sie wurde aber zur Erklärung des „Aldosteron-Escape“ herangezogen, des Phänomens also, dass Aldosteronspiegel initial nach Gabe von ACE-Hemmern sinken, sich dann aber unter laufender Therapie normalisieren können (gleiches gilt für die wieder ansteigenden Angiotensin-II-Spiegel). Tatsächlich gibt es den „Aldosteron-Escape“ aber genauso unter AT₁-Rezeptorantagonisten und der Kombination, so dass das Argument hinfällig ist (Übersicht in 2). Dann kam die protektive Rolle der AT₂-Rezeptoren ins Spiel, die unter Therapie mit AT₁-Rezeptorantagonisten vermehrt stimuliert werden, weil darunter, im Gegensatz zu ACE-Hemmern, reflektorisch mehr Angiotensin-II gebildet wird. AT₂-Rezeptoren können in einigen Versuchssystemen Wirkungen vermitteln, die denen über AT₁-Rezeptoren mediierten entgegenstehen. Ob dies eine klinische Bedeutung hat, ist bis heute völlig unklar, beispielsweise deshalb, weil beim Erwachsenen nur wenige AT₂-Rezeptoren vorkommen. Und schließlich fokussierte sich das Interesse auf Bradykinin. Zunächst als Verursacher des Hustens angeschuldigt (bis heute unklar; 5), stellte sich Ende der 90er Jahre heraus, dass sich im Tierversuch viele günstige Wirkungen von ACE-Hemmern durch gleichzeitige Gabe eines Bradykinin-Rezeptorantagonisten aufheben ließen. Bradykinin wandelte sich vom bad guy zum good guy.

Auf der Basis dieser (durchaus wackeligen) Argumente sind Studien zu der Kombinationstherapie von zwei praktisch identischen Wirkprinzipien (ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten) geplant worden. Rationale: Mit der Kombination erreicht man eine stärkere RAAS-Hemmung (obwohl es Daten gibt die zeigen, dass eine höhere Dosierung von ACE-Hemmern denselben Effekt hat) und gleichzeitig den wichtigen Bradykinin-Anstieg. Zu diesem Thema sind mit ValHeFT (5.010 Pat.; 4), VALIANT

FAZIT

Entscheidend ist und bleibt beim Patienten mit Hypertonie die effektive Blutdrucksenkung, egal mit welcher(n) Substanz(en). Die Wahl richtet sich nach Begleiterkrankungen (beispielsweise sind nach Infarkt und bei Vorhofflimmern Betablocker Mittel der Wahl, bei schlechter Ventrikelfunktion vorrangig ACE-Hemmer), nach der Verträglichkeit (individuell unterschiedlich) und nicht zuletzt nach dem Preis (günstigste sinnvolle Substanzen zur Zeit Ramipril, Amlodipin und Chlortalidon). Die AT₁-Rezepto-

rantagonisten sind angesichts der Kosten ausschließlich bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern indiziert, und für die Kombination gibt es keine gesicherte Indikation. Die Geschichte der Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten ist ein Beispiel dafür, wie ökonomische Interessen die wissenschaftliche Diskussion bestimmen und sich dabei passender experimenteller Befunde und williger Vertreter bedienen.

(14.703 Pat.; 9), CHARM-Programm (Overall 7.601, 9 Added 2.548, 7; Alternative 2.028 Pat., 6) und jetzt On-TARGET (25.620 Pat.; 13) 4 unterschiedlich große Studien an jeweils etwas unterschiedlichen Patientenkollektiven durchgeführt

worden. Einheitliches Ergebnis: AT₁-Rezeptorantagonisten sind den ACE-Hemmern nicht unterlegen und verursachen keinen Husten. Dies ist zwar von Anfang an gesagt worden, aber es ist gut, wenn es bewiesen ist. Alles andere hat sich in

Luft aufgelöst. Es gibt keinen überzeugenden Beleg für eine bessere Wirkung von AT₁-Rezeptorantagonisten oder der Kombination, weder bei Hypertonie, noch nach Infarkt noch bei Herzinsuffizienz (CHARM-Added ist kein genügender Beweis!) und es wird auch wohl angesichts der eindeutigen Datenlage keine mehr geben. Dafür ist nun belegt, dass die Kombination mehr Nebenwirkungen hat (Hyperkaliämie, Kreatininanstieg und symptomatische Hypotonie).

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

*Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen,
Hamburg-Eppendorf
t.eschenhagen@uke.uni-hamburg.de*

Therapie aktuell

Das Reizdarmsyndrom (RDS, Colon irritabile)

Ursachen und Pathogenese des Reizdarmsyndroms

Von irritablem Kolon sollte heute nicht mehr gesprochen werden, da nicht gesichert ist, ob bei allen Patienten die Beschwerden wirklich vom Dickdarm ausgehen. Auch im angloamerikanischen Sprachraum wird von „irritable bowel syndrome“ (IBS), also Reizdarm und nicht „Reizdickdarm“ gesprochen. Es sind Überlappungen mit anderen funktionellen gastrointestinalen Störungen möglich. Frühere bakterielle Darminfektionen sind bei einem Teil der Patienten als Auslöser des Reizdarmsyndroms möglich. Zu den funktionellen gastrointestinalen Störungen zählen auch die funktionelle Dyspepsie (Synonyme: Reizmagen, Non Ulcer Dyspepsie), Gallenwegsstörungen, funktionelle abdominale Beschwerden, anorektale Störungen.

Bezüglich der Pathophysiologie des RDS gilt eine Störung der viszeralen Sensitivität als gesichert (1). Eine psychosomatische Störung ist ebenfalls möglich. Als weitere Pathomechanismen werden Motilitätsstörungen, eine Störung des autonomen, insbesondere enteralen Nervensystems und des zentralen Nervensystems diskutiert. Frauen sind vom RDS doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Lebenserwartung ist normal, aber die Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Das RDS ist auch aus ökonomischen Gründen aufgrund von Arbeitsausfall, überzogener Aufwendungen für Diagnostik und Therapie und Frühberentungen bedeutsam.

Klinisches Bild

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch abdominale Schmerzen und Veränderungen des Stuhlgangs wie Diarrhoe, Obstipation oder Wechsel zwischen

Diarrhoe und Obstipation. Das RDS wird nach den „Manning-Kriterien“ oder den „Rom-II-Kriterien“ definiert (siehe Tabelle 1) (2;3). Häufig wird auch über Absetzen von Schleim und das Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung berichtet. Müdigkeit, Rückenschmerzen und Übelkeit kommen ebenfalls häufiger bei RDS vor.

Anamnese und Diagnostik

Die Beschwerden bestehen lange. Es gibt keine Alarmsymptome wie Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Fieber oder nächtliche Symptome. Die Diagnose eines RDS ist eine Ausschlussdiagnose. Es liegen keine prospektiven Studien vor, die festlegen, welche Laboruntersuchungen durchgeführt werden sollten. Empfohlen werden die Bestimmung des Blutbilds, der BSG, des CRP und eine Suche nach okkultem Blut im Stuhl. Bei der Erstdiagnose werden sicher auch der Ur-

instatus, die Serum-Elektrolyte, Leberenzyme, Lipase und TSH bestimmt. Die Werte müssen normal sein. Zu diskutieren ist eine Stuhluntersuchung mit der Frage nach bakteriellen und parasitären Erregern. Die körperliche Untersuchung ist unauffällig, ebenso die Abdomen-sonographie. In der Praxis werden die meisten Patienten mit RDS sicher auch endoskopierte (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Koloskopie). Bei typischem Beschwerdebild eines RDS und einem Alter unter 50 Jahren ist die Evidenz zur Durchführung dieser beiden endoskopischen Verfahren niedrig. In einer kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichten Übersicht wird ein ähnlicher Algorithmus zum diagnostischen Prozedere empfohlen (4), die britischen „NICE-guidelines“ (National Institute for Health and Clinical Excellence) sind wesentlich restriktiver (5). Bei typischen RDS-Symptomen und fehlenden „Alarmzeichen“ werden sogar abdomineller Ultraschall, Koloskopie, sowie Stuhlanalyse bezüglich pathogener Bakterien, Wurmeier und weiterer Parasiten abgelehnt. Ein serologischer Test zum Ausschluss einer Sprue wird aber sowohl in USA als auch in Großbritannien empfohlen.

Therapie

Leider fehlen größere, den Kriterien der EBM entsprechende Untersuchungen. Das fehlende exakte Verständnis der Pathogenese erklärt, dass die Therapie leider nur symptomatisch ist. Sie gliedert sich in Allgemeinmaßnahmen, wie ärztliche Führung und Ernährungsempfehlungen, einen medikamentösen Therapiearm und eine „psychosomatische Grundversorgung“. Zu den Allgemeinmaßnahmen zählen die „positive Diagnose“, Aufklärung über das Krankheitsbild, Abbau von „Krebsangst“ und die Vermeidung wiederholter Diagnostik. Bezüglich Ernährungsempfehlungen fehlen gesicherte Daten. Fette Speisen, Alkohol, Hülsenfrüchte und weitere nichtlösliche Ballaststoffe sollen vermieden werden. Bei Blähungen empfehlen die „NICE-guidelines“ Ballaststoffe auf 12 g/Tag zu reduzieren. Die Studienlage ist aber nicht ausreichend, um definitiv sagen zu können, dass Bal-

laststoffe die Symptome bei RDS verstärken.

Bei RDS mit Obstipation bieten sich zur Initialbehandlung osmotische und sekretorisch-antiresorptive Mittel wie Laktulose und Polyethylenglykol (PEG) an; bei RDS mit Diarrhoe Loperamid. Die Dosen sollten je nach Stuhlfrequenz titriert werden. Bei Schmerzen kommen Anticholinergika (z. B. Butylscopolaminbromid, Buscopan®), Trosipiumchlorid z. B. Spasmolyt® u. a.) oder muskulotrope Spasmolytika (z. B. Mebeverin, Duspatal®) zum Einsatz. Eine Wirksamkeit ist möglich, die Studienlage aber widersprüchlich, auch bezüglich der Anticholinergika wie Butylscopolaminbromid und der muskulotropen Spasmolytika wie Mebeverin. Zur Behandlung mit Antidiarrhoika, wie Loperamid (Generika), und mit Psychopharmaka, wie trizyklischen Antidepressiva, legen mehrere Studien eine Wirksamkeit nahe. Dies gilt auch für selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Citalopram (Generika) oder Fluoxetin (Generika). Nach den „NICE-guidelines“ wird der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva als Stufe 2 empfohlen, wenn eine Behandlung mit Laxantien, Loperamid und Spasmolytika versagt hat (z. B. Beginn mit 5 – 10 mg Amitriptylin-Äquivalent zur Nacht). Versagt diese Behandlung, wird die niedrige Dosis eines Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers empfohlen. Es wird aber auch berichtet, dass eine Standarddosis eines

selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers primär besser als ein trizyklisches Antidepressivum toleriert würde. In den USA ist vor kurzem Lubiproston, ein selektiver Aktivator der Chlorid-Kanäle zur Therapie des RDS bei Obstipation zugelassen worden (6).

Bezüglich des Einsatzes von Entschäumern (Polysiloxan), Pfefferminzöl, Bakterienpräparaten (E. coli Nissle) und weiteren Probiotika, Phytotherapeutika, Neuroleptika (Sulpirid), Tranquillizern ist die medikamentöse Therapie des RDS entweder unsicher oder die Substanzen sind nicht ausreichend in Studien untersucht. Eine Wirksamkeit ist aber im Einzelfall möglich. Vor einem endgültigen Urteil im Individualfall können Probiotika für vier Wochen versucht werden. Akupunktur und Aloe Vera sind in der Regel wirkungslos.

Bei der Suche nach einer auf pathogenetischen Überlegungen basierten Therapie steht 5-HT (5-Hydroxytryptamin, Serotonin), ein Neurotransmitter und parakrines Signalmolekül im Mittelpunkt des Interesses. Die Aktivierung von 5-HT-Rezeptoren afferenter Neuronen vermittelt die Wahrnehmung von Eingeweideschmerzen. Die Freisetzung von 5-HT erhöht die sekretorische und motorische Aktivität des Darms. Alosetron und Cilansetron (in Deutschland nicht im Handel) sind 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Diese Rezeptorblockade reduziert die abdominelle Schmerz-

Tabelle 1: Manning- & Rom-II Kriterien

Manning-Kriterien	Rom-II Kriterien
Vier häufige Symptome	Wenigstens zwei Kriterien müssen erfüllt sein
<ol style="list-style-type: none"> 1) Loser Stuhlgang bei Schmerzbeginn 2) Häufigerer Stuhlgang bei Schmerzbeginn 3) Beschwerdeabnahme nach Stuhlgang 4) Sichtbare abdominelle Distension 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wiederkehrende abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein an wenigstens drei Tagen pro Monat während der letzten drei Monate 2) Erleichterung beim Stuhlgang 3) Beschwerdebeginn begleitet von Veränderungen der Stuhlfrequenz 4) Beschwerdebeginn begleitet von Veränderungen der Stuhlkonsistenz

wahrnehmung, die Kolonmotilität und die intestinale Sekretion. Die Substanzen sind in kontrollierten prospektiven Studien bei nicht obstipierten Frauen mit RDS Placebo überlegen. Wegen der möglichen Nebenwirkung einer ischämischen Colitis wurde Alosetron in USA mit Auflagen versehen (9). Bei RDS mit Obstipation wurde Tegaserod, ein 5-HT₄-Rezeptorpartialagonist in Studien untersucht. Die Stimulation dieses Rezeptors wirkt prokinetisch und reduziert Obstipation, Schmerzen und Blähungen (7). Die Unterschiede zu Placebo sind aber offensichtlich nicht so überzeugend, dass die Behörden in Deutschland, vielleicht auch in Anbetracht des potentiellen Nebenwirkungsprofils dieser Medikamente, bislang eine Zulassung aussprachen. Trotz des hohen Leidensdrucks der Patienten mit RDS wird offensichtlich der Einsatz von Medikamenten mit potentiell bedrohlichen Nebenwirkungen bei einer Erkrankung „an der man nicht stirbt“ gescheut (8).

Literatur

- Hotz J, Enck P, Goebell H et al.: [Consensus report: irritable bowel syndrome-definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 685–700.
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF: Towards positive diagno-

sis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2: 653–654.

3. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al.: Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43–II47.

4. Mayer EA: Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692–1699.

5. Dalrymple J, Bullock I: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 556–558.

6. Johanson JF, Drossman DA, Panas R et al.: Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685–696.

7. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ: Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 4: CD003960.

8. Heading R, Bardhan K, Hollerbach S et al.: Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome--a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 207–236.

9. Andresen V, Montori VM, Keller J et al.: Effects of 5-hydroxytryptamine (seroto-

nin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 545–55.

Prof. Dr. med. habil. Joachim Mössner, Leipzig, moej@medizin.uni-leipzig.de

FAZIT

Die Diagnostik des Reizdarmsyndroms (RDS) ist eine Ausschlussdiagnostik. Das RDS hat eine hohe sozioökonomische und individualmedizinische Bedeutung. Die ärztliche Führung der Patienten hat Vorrang vor einer symptomatischen medikamentösen Therapie. Überdiagnostik und Übertherapie sollten vermieden werden. Die symptomorientierte medikamentöse Therapie erfolgt gemäß den inhaltlich immer noch aktuellen Empfehlungen einer Konsensuskonferenz der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) (1) sowie den Therapieempfehlungen der AkdÄ „Dyspepsie und Reizdarmsyndrom“ (letzte Auflage aus dem Jahr 2000), die in Kürze neu erscheinen werden.

Die Behandlung der Zöliakie

Als Zöliakie wird die lebenslang persistierende Unverträglichkeit gegenüber dem Klebereiweiß Gluten bezeichnet. Genauer gesagt ist es die alkohol-lösliche Fraktion des Glutens, das Gliadin, das für die Beschwerden der Patienten verantwortlich ist. Wird die Erkrankung im Kindesalter diagnostiziert, spricht man von Zöliakie. Kommt es erst im Erwachsenenalter zur Diagnosestellung, spricht der Gastroenterologe eher von der

einheimischen Sprue. Etwa 1 % der Bevölkerung leiden an dieser Krankheit, aber trotz zunehmender Diagnosezahl, dürfte die Dunkelziffer deutlich höher liegen.

Charakteristische klinische Symptome bei Zöliakie im Kindesalter sind Diarrhöen und Gedeihstörungen nach Einführung getreidehaltiger Kost, d. h. typischer Weise am Ende des ersten Lebens-

jahres. Aber auch abdominale Beschwerden und quengeliges, lustloses Verhalten des Kindes können wichtige Hinweise sein. Ältere Kinder und Erwachsene stellen sich zumeist mit unspezifischen Symptomen vor wie chronischem Durchfall, Eisenmangelanämie und Osteoporose. Seltener zeigen sich auch Hypoproteinämie, Hypokalziämie, erhöhte Leberenzymwerte und Gewichtsabnahme. Die Patienten leiden zumeist

schon lange unter den Symptomen, bevor die Diagnose einer einheimischen Sprue gestellt wird.

Aufgrund einiger spezifischer Oberflächenantigene wird eine genetische Prädisposition für das Krankheitsbild der Zöliakie/Sprue vermutet. So konnte gezeigt werden, dass 90 % der Patienten das Oberflächenantigen HLA-DQ2 besitzen. Die restlichen Patienten weisen das Gen HLA-DQ8 auf. Diagnostisch haben diese Befunde keine Bedeutung, da das Vorkommen der Gene in der Normalbevölkerung deutlich höher ist, als der Anteil der Menschen, die im Laufe Ihres Lebens eine Zöliakie/Sprue entwickeln. Da bei Familienangehörigen ersten Grades aber ein 10–15-fach höheres Risiko besteht zu erkranken als in der Normalbevölkerung, können die genannten Oberflächenantigene als wichtige Marker für die familiäre Veranlagung einer Erkrankung herangezogen werden. Gehäuft tritt Zöliakie/Sprue zudem bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreoiditis, Morbus Down, Turner Syndrom und Dermatitis herpetiformis auf. Es ist außerdem beschrieben, dass Patienten mit einer unbehandelten Sprue/Zöliakie ein erhöhtes Malignitätsrisiko für Lymphome tragen.

Die Ursachen für den Ausbruch der Krankheit werden im Umfeld der Patienten vermutet. So zeigen epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen zu kurzen Stillzeiten und einer damit verbundenen frühen Zufütterung glutenhaltiger Lebensmittel. Zudem werden gastrointestinale Infektionen, zum Beispiel Rotaviren, als auslösende Faktoren diskutiert. Zu Beschwerden kommt es bei den Patienten aufgrund unverdaulicher Peptide des Gliadins mit einer Länge von bis zu 33 Aminosäuren. Diese sind bei Zöliakiepatienten resistent gegenüber der Spaltung durch Magensäure, Pankreasenzymen und Proteasen der intestinalen Membran und verbleiben nach Verzehr im Darmlumen. Bei gastrointestinalen Infektionen kann das Gliadin dann möglicherweise die intestinale Membran passieren. Es wird als körperfremdes Antigen erkannt und leitet eine Überempfindlichkeitsreaktion ein, die durch inflammatorische T-Zel-

len vermittelt wird. Dabei kommt es zur Ausschüttung der Zytokine Interferon gamma, Interleukin 4, TNF α und Interleukin 15. Die Expression von Interleukin-15 führt zur Aktivierung intraepithelialer Lymphozyten, während TNF α für die Schädigung der Enterozyten verantwortlich ist. Gleichzeitig werden der Antikörper Antigliadin und die Autoantikörper Antiendomysium und Gewebstransglutaminase produziert. Aufgrund der Schädigung der Enterozyten und der dadurch verursachten Permeabilitätsverschiebungen, gelangt Gliadin vermehrt in die Zelle. Die Reaktion verstärkt sich, und die Darmzotten flachen zunehmend ab, wodurch es zu den genannten klinischen Beschwerden wie Diarrhoe und verminderter Nahrungsresorption kommt.

Die Diagnose einer Zöliakie/Sprue sollte durch mehrere Faktoren gesichert sein. Zum einen sollten serologische Antikörperuntersuchungen der IgA-Klasse durchgeführt werden. Man unterscheidet dabei eine Testung nach Autoantikörpern und Antikörpern gegen Gliadin direkt. Es hat sich gezeigt, dass außer bei Kindern unter 18 Jahren die bisher auf dem Markt befindlichen Antigliadin Antikörpertests nicht sensitiv genug sind. Als diagnostischer Standard haben sich daher der Endomysium-IgA-Antikörper bzw. der Gewebstransglutaminase-Antikörper bewährt. Die Titer dieser Autoantikörper korrelieren mit dem Grad der Schädigung der Darmschleimhaut. Ausgeschlossen werden muss für diesen Befund allerdings ein selektiver IgA-Mangel, der bei 3–7 % der Zöliakiepatienten nachgewiesen werden konnte.

Des Weiteren sollten bei Verdacht auf Zöliakie/Sprue die Befunde der Antikörpertestungen auf jeden Fall durch eine endoskopische Biopsie untermauert werden. Charakteristische Befunde sind: intraepithelialer Lymphozyten, Hyperplasie der Krypten und Atrophie der Darmzotten. Der dritte Faktor für eine sichere Diagnose sollte das Ansprechen des Patienten auf eine glutenfreie Kost sein, der einzigen anerkannten Therapie dieses Krankheitsbildes. Dies bedarf allerdings einer umfassenden Ernährungsumstel-

lung, da Gluten ein natürlicher Eiweißbestandteil vieler heimischer Getreidesorten ist. Zu meiden sind dementsprechend Weizen, Gerste, Roggen, Dinkel, Hafer und Grünkern. Alle anderen Getreidesorten sind glutenfrei. Glutenfreie Ernährung ermöglicht ein gesundes Leben und eine abwechslungsreiche Nahrungszusammenstellung. Es ist aber die Kreativität und Eigeninitiative des Patienten gefragt. Vertragen werden Getreidesorten wie Buchweizen, Hirse, Quinoa und Amaranth. Die beiden letztgenannten Körnerfrüchte wurden bereits in vorkolumbianischer Zeit von den Indianern Südamerikas gepflanzt und sind dort noch heute ein wichtiges Nahrungsmittel. Sie können als vollwertiger und verträglicher Getreideersatz (glutenfreies Pseudogetreide) genutzt werden. Während Quinoa im Müsli oder meist als Alternative zu Reis eingesetzt wird, entfaltet Amaranth beim Kochen einen typisch nussigen Geschmack. Ein größeres Problem für die Patienten ergibt sich dahingehend, dass unsere Nahrung heute überwiegend aus verarbeiteten Lebensmitteln besteht. Das bedeutet, Grundkenntnisse über das natürliche Vorkommen von Gluten reichen bei weitem nicht aus. Da Gluten als Stabilisator, Emulgator und auch Trägerstoff z. B. für Aromen eingesetzt wird und nicht deklarationspflichtig ist, können alle nicht selbst zubereitete Lebensmittel Gluten enthalten. Alle Patienten sollten daher eine begleitende Ernährungsberatung bei einer Ernährungsfachkraft in Anspruch nehmen, um Fehler bei der Diät zu vermeiden. Hilfe bietet den Patienten auch die Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V. (www.DZG-online.de), die unter anderem an ihre Mitglieder jährlich aktualisierte Listen glutenfreier Lebensmittel verschickt.

Es sind auch Fälle bekannt, die unter einer glutenfreien Kost keine oder nur kurzfristig eine Besserung der Beschwerden zeigen. Die Ursachen für diese Therapierefraktären Fälle sind unbekannt. Da die Identifizierung der verantwortlichen Antigene sehr schwierig ist, können diese Patienten nur mit einer immunsupprimierenden Therapie mit Kortikosteroiden behandelt werden.

Literatur

1. Green PH, Cellier C: Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–1743.
2. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
3. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE): [http://www.uni-duessel-](http://www.uni-duessel-dorf.de/AWMF/II/II_068.htm)

dorf.de/AWMF/II/II_068.htm. Stand: Dezember 2008. Zuletzt geprüft: 15. Januar 2009.

*Dr. rer. physiol. Bettina Jagemann,
Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse,
Hamburg-Eppendorf
b.jagemann@uke.uni-hamburg.de*

FAZIT

Bei der Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden sollte eine Zöliakie/einheimische Sprue als mögliche Ursache mit bedacht werden. „Goldstandard“ der Diagnose ist der Gewebstransglutaminase-Antikörper. Grundbaustein der Therapie ist eine lebenslange strenge Glutenfreie Kost. Therapierefraktäre Fälle ohne Diätfehler sind selten.

Einführung der Diamorphin(= Heroin)-behandlung in Deutschland: ein weiter Weg

Die Entwicklung

Im Jahre 1972 empfahl die US amerikanische Anwaltskammer den Beginn eines Pilotprojektes zur heroingestützten Behandlung, um eine Eindämmung der Drogenkriminalität zu erreichen (1). Diese Empfehlung wurde ein Jahr später durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin am National Institute of Mental Health (NIMH), Frau Dr. Lorrin Koran, in *The New England Journal of Medicine* aufgegriffen: Aufgrund positiver klinischer Erfahrungen in England forderte sie eine kontrollierte Untersuchung zur Effektivität und Sicherheit einer Substitutionsbehandlung mit Diamorphin (2). Die politischen Verhältnisse verhinderten damals zwar die Umsetzung dieser Empfehlung in den USA, aber das wissenschaftliche Interesse und die mittlerweile bekannten Grenzen der Methadonsubstitution führten dazu, dass diese Empfehlung in Europa aufgegriffen wurde. Die Ende der 70er Jahre in England durchgeführte Vergleichsstudie zwischen einer Methadon- und einer Heroinbehandlung brachte jedoch keine eindeutigen Ergebnisse, da zwar in der Methadongruppe der Beikonsum geringer, in der Heroingruppe allerdings die Haltequote höher war (3). Im Rückblick muss angemerkt werden, dass die Diamorphindosis in der Studie mit durchschnittlich 120 mg/Tag im Vergleich zu den heutigen klinischen Erfahrungen

viel zu gering war. Dennoch rückte das Interesse an einer Diamorphinbehandlung zunächst in den Hintergrund und die Methadonsubstitution wurde ausgeweitet.

Die Situation in Deutschland in den letzten 10–15 Jahren

Nachdem in Ländern, die über ein gut ausgebautes Angebot der Methadonsubstitutionsbehandlung verfügten, die Drogenproblematik und ihre gesellschaftlichen Folgen, gerade im Zuge der Ausbreitung von HIV, nicht eingedämmt werden konnte, begann erneut die Diskussion um die Einführung einer Diamorphinbehandlung für Opiatabhängige. Zunächst kam es 1994 in der Schweiz und dann Ende der 90er Jahre in den Niederlanden zu wissenschaftlichen Studien zur heroingestützten Behandlung, die sehr deutlich positive Effekte einer Diamorphinbehandlung auch im Vergleich zur Methadonsubstitution aufzeigten. Dabei war die Haltequote in der Behandlung höher, die Reduktion des illegalen Konsums und die Verbesserung der gesundheitlichen und sozialen Situation deutlicher. Die Diskussion um die Einführung einer heroingestützten Behandlung für so genannte schwerstabhängige Heroinkonsumenten wurde auch in Deutschland bereits seit Anfang der 90er Jahre geführt. Vor dem Hinter-

grund einer hohen Drogenmortalität und der Ausbreitung von HIV-Infektion unter Drogenkonsumenten brachte die Stadt Hamburg im Mai 1992 eine Gesetzesinitiative in den Bundesrat ein, das BtMG zu ändern, mit dem Ziel, die medizinische Heroinbehandlung zu ermöglichen. Im Februar 1993 stellte die Stadt Frankfurt einen Antrag nach § 3 (2) des BtMG auf Genehmigung eines wissenschaftlich kontrollierten Heroinverschreibungsprojektes an das damalige Bundesgesundheitsamt. Beide Initiativen hatten keinen unmittelbaren Erfolg, intensivierten jedoch die politische und wissenschaftliche Diskussion. Mit Veröffentlichung des Schweizer Ergebnisberichts im Sommer 1997 (4), in dem eine insgesamt positive Beurteilung der Diamorphinbehandlung vorgenommen wurde, kam es auch in Deutschland zu konkreteren Überlegungen, ein Modellprojekt heroingestützter Behandlung zu installieren.

Das laufende Projekt

Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung wurde als klinische Arzneimittelstudie nach den Richtlinien Guter Klinischer Praxis (GCP) konzipiert und ab 2002 durchgeführt. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen internationalen Studien zur Evaluation der Diamorphinbe-

handlung Opiatabhängiger aus England 1980 (3), der Schweiz 1997 (4), den Niederlanden 2003 (5) und Spanien 2006 (6). In der Schweiz kann mittlerweile sogar auf eine mehr als 10-jährige klinische Erfahrung in der Behandlung mit Diamorphin zurückgeblieben werden (7). Die deutschen Studienergebnisse wurden mittlerweile publiziert (8).

Im Einzelnen konnte gezeigt werden, dass 57 % der Heroingruppe sowohl ihren Gesundheitszustand verbesserten als auch den Gebrauch von illegalen Drogen reduzierte (in der Methadongruppe 45 %), die Straftaten (Beschaffungskriminalität) in der Heroingruppe von 79 % auf 45 % zurückging (in der Methadongruppe von 79% auf 63%), die Zahl derjenigen, die wieder in den Arbeitsprozess eingegliedert werden konnten, in einem Zeitraum von vier Jahren von 13 % auf 40 % stieg. International verdichtet sich somit die Evidenz der Überlegenheit von Diamorphin gegenüber Methadon in der Behandlung Schwerstopiatabhängiger. Auch in Kanada, England, Dänemark und Belgien werden gegenwärtig klinisch kontrollierte Studien zu den Wirkungen von Diamorphin gegenüber Methadon durchgeführt.

Die Heroinstudie ist die bisher aufwändigste und sorgfältigste klinische Untersuchung zur Suchtbehandlung Opiatabhängiger in Deutschland, die den international geforderten Kontrollen und strengsten Qualitätssicherungsmaßnahmen für Arzneimittelzulassungsstudien unterlag. Die Datenerhebung und Auswertung sowie die Einhaltung des Studienprotokolls wurden durch externe Monitore kontrolliert, die Studienzentren und die Studienleitung wurden einer unabhängigen Prüfung unterzogen. Das Modellprojekt wurde von Beginn an von einem internationalen wissenschaftlichen Beirat begleitet.

Aus den positiven Studienergebnissen des bundesdeutschen Modellprojekts lei-

tet sich die Empfehlung ab, die diamorphingestützte Behandlung in die Regelversorgung Opiatabhängiger aufzunehmen. Die Studienergebnisse wurden durch das BfArM als unabhängige Behörde überprüft und positiv bewertet, womit eine wesentliche Voraussetzung der Zulassung von Diamorphin als Arzneimittel zur Behandlung Opiatabhängiger gegeben ist. Derzeit wird die Diamorphinbehandlung vom BfArM als eine (nach § 3, Abs. 2, BtMG) im öffentlichen Interesse liegende Therapie befürwortet, sofern sie nach den bisher im Rahmen der Studie geltenden Bedingungen durchgeführt wird. Damit wurde auf Basis der wissenschaftlichen Evidenz und im Rahmen der geltenden Gesetze eine Möglichkeit zur Fortführung der Diamorphinbehandlung eröffnet, die vor dem Hintergrund unklarer bzw. einseitig die Kommunen belastende Finanzierungsmodi leider nicht lange Bestand haben dürfte. Eine Fortführung allein auf der Basis von Ausnahmegenehmigungen verhindert zusätzlich die Entwicklung notwendiger nachhaltiger Qualitätssicherungsmaßnahmen wie z. B. die entsprechende Qualifikation von Ärzten im Rahmen der fachlichen Aus- oder Fortbildungen.

Insofern sollte durch die Schaffung der entsprechenden gesetzlichen Voraussetzungen konsequenterweise der nächste Schritt gegangen werden, um die Diamorphinbehandlung in die Regelversorgung zu integrieren. Damit würde das Behandlungsspektrum für Opiatabhängige nicht nur um eine der effektivsten Therapiemethoden erweitert, sondern darüber hinaus – wie die genannten Studien auch gezeigt haben – die Reichweite, Haltekraft und Wirksamkeit des Drogenhilfesystems insgesamt erweitert.

Literatur

1. New perspectives on urban crime: a report by the American Bar Association Special Committee on Crime Prevention

and Control. Washington: American Bar Association, 1972.

2. Koran LM: Heroin maintenance for heroin addicts: issues and evidence. *N Engl J Med* 1973; 288: 654–660.

3. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A et al.: Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 877–884.

4. Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A (Hrsg.): Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln. Abschlussbericht der Forschungsbeauftragten (Synthesebericht). Zürich: Institut für Suchtforschung und Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich, 1997.

5. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P et al.: Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 327: 310.

6. March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F: Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat* 2006; 31: 203–211.

7. Guttinger F, Gschwend P, Schulte B et al.: Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment: the results of a 6-year follow-up. *Eur Addict Res* 2003; 9: 73–79.

8. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P et al.: Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 55–62.

*Prof. Dr. med. Christian Haasen,
Hamburg
haasen@uke.uni-hamburg.de*

Fentanylpflaster – die richtige Anwendung

Fentanylhaltige Transdermalpflaster stellen bei richtiger Anwendung eine sichere und effektive Möglichkeit der Schmerztherapie dar und nehmen daher seit langem einen wichtigen Platz in der Therapie chronischer Schmerzen ein (1–3). Da sich durch Fentanyl-Überdosierung immer wieder Zwischenfälle mit schweren Opioidvergiftungen, mehrfach sogar mit Todesfolge, ereignen, sah sich die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) im Dezember 2007 erneut genötigt, ihre Anwendungshinweise für medizinisches Fachpersonal aus dem Jahr 2005 zu erneuern (4;5). Im Folgenden soll eine Zusammenfassung von Informationen und Maßnahmen gegeben werden, durch deren Beachtung solche schwerwiegenden Zwischenfälle vermieden werden können.

Indikationsstellung

Fentanyl zählt zu den starkwirksamen Opioiden, welche Stufe III des Stufenschemas für chronischen Tumorschmerz der Weltgesundheitsorganisation WHO einnehmen (6). Dies bedeutet, dass es stets in Kombination mit Nichtopioidanalgetika (z. B. Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure) eingesetzt werden sollte, und zwar erst dann, wenn zuvor sowohl die alleinige Behandlung mit Nichtopioidanalgetika (Stufe I WHO-Schema) als auch die kom-

binierte Behandlung mit Nichtopioidanalgetika und schwachwirksamen Opioiden (z. B. Tilidin, Codein, Tramadol; Stufe II WHO-Schema) versagt haben (siehe auch Abbildung 1).

Dies bedeutet, dass Fentanylpflaster, auch in ihrer niedrigsten Dosierung, ausdrücklich nicht für Patienten geeignet sind, die „opioid-naiv“ sind, also zuvor noch keine Opioidbehandlung erhalten haben, da in diesen Fällen das Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden opioidinduzierten Atemdepression nicht absehbar ist. Indiziert sind Fentanylpflaster daher nur, wenn der Patient über einen Zeitraum von mindestens einer Woche Tagesdosen von mindestens 60 mg Morphin toleriert hat (4). Dies steht im Einklang mit den Leitlinien der European Association for Palliative Care (EAPC), die orales Morphin ausdrücklich als bevorzugtes „Stufe 3-Opioid“ benennen, zu welchem transdermales Fentanyl bei stabilem Opioid-Bedarf eine effektive Alternative darstellt; dies gilt insbesondere dann, wenn eine orale Morphinapplikation nicht möglich ist (7).

Besonderheiten der Transdermaltherapie

Die charakteristische Eigenschaft fentanylhaltiger Transdermaler Therapeuti-

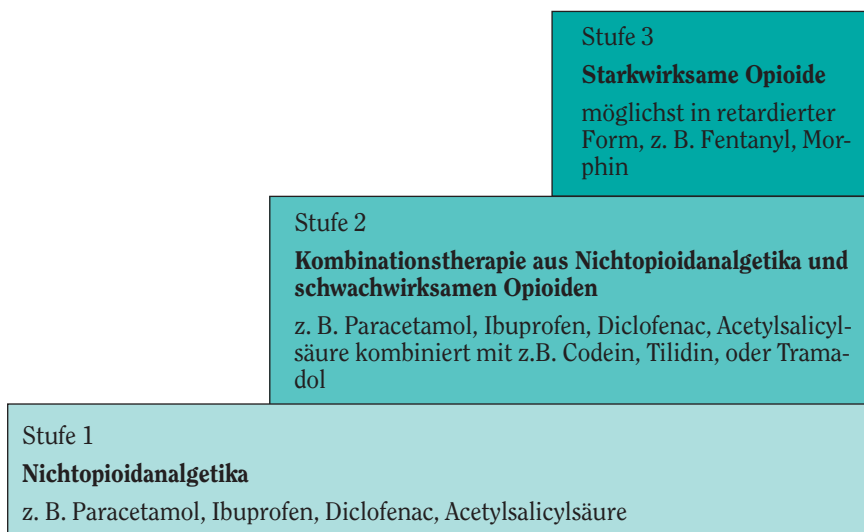
scher Systeme (TTS) ist die Bildung eines Wirkstoffdepots in den oberen Hautschichten, welches zu einer gleichmäßigen Freisetzung des Fentanyls in den systemischen Kreislauf über mehrere Tage führt. Dies bewirkt zum einen eine Latenz von etwa zwölf bis 24 Stunden bis zum Wirkeintritt; mit maximaler Schmerzstillung ist etwa nach 24 Stunden zu rechnen. Zum anderen bedeutet es, dass auch nach Entfernen des Pflasters noch über mehrere Stunden hinweg Wirkstoff aus der Haut freigesetzt wird. Durch Wärmeeinwirkung auf die Haut kann dieser Vorgang in nicht kontrollierbarem Ausmaß beschleunigt werden. Das Aufbringen von Wirkstoffpflastern auf verletzte oder vernarbte Haut oder auf Schleimhäute, also auf Hautareale mit verminderter Barrierewirkung, birgt in diesem Sinne ebenfalls die Gefahr unkontrolliert erhöhten Wirkstoffübertritts in die systemische Zirkulation.

Die Wirkstoffpflaster werden während der Applikationsdauer nicht völlig entleert, sondern enthalten in den meisten Fällen auch nach Anwendungsende noch wesentliche Mengen an Wirkstoff. Dieser Wirkstoffüberschuss ist beabsichtigt und notwendig, um eine gleichmäßige Fentanylfreisetzung über die gesamte Tragedauer des Pflasters zu gewährleisten. Im Hinblick auf Patientensicherheit und möglichen Missbrauch ist es daher von Bedeutung, dass gebrauchte, vermeintlich „leere“ Fentanylpflaster noch relevante Mengen an Fentanyl enthalten und sicher entsorgt werden müssen.

Gefahr der Opioidvergiftung

Das Fentanyldepot in der Haut führt zu einer therapeutisch gewünschten langsamen, kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung, die sowohl Schmerzkrisen bei zu starkem Absinken der Wirkstoffspiegel zwischen zwei Gaben als auch rasches Anfluten des Wirkstoffes und damit eine erhöhte Abhängigkeitsgefahr verhindert. Gleichzeitig birgt das „unsichtbare“ (da auch nach Pflasterent-

Abbildung 1: WHO Stufenschema zur chronischen Schmerztherapie (6)



fernung vorhandene) Hautdepot die Gefahr der Überdosierung durch verfrühte oder zusätzliche Applikation weiterer Opioide oder durch Wärmeeinwirkung auf die Haut, welche die Fentanylfreigabe aus dem Depot stark beschleunigen kann. Es besteht daher eine erhöhte Gefahr einer Opioidintoxikation durch verfrühte oder zusätzliche Applikation des Folgepflasters oder anderer Opioide ohne adäquate Dosisanpassung, Wärmeeinwirkung durch heißes Duschen, Solarium, Saunabesuch oder Wärmflaschen. Fälle von Opioidüberdosierungen mit lebensgefährlicher Atemdepression, mehrfach mit fatalem Ausgang, sind wiederholt berichtet worden (siehe Fallbeispiel Abbildung 2, Literaturstelle (8)).

Im Falle des Auftretens von Nebenwirkungen muss der Patient daher noch 24 Stunden nach Entfernen des Pflasters im Hinblick auf eine andauernde oder wiederauftretende Atemdepression überwacht werden. Bei erforderlicher Dosiserhöhung (durch Applikation eines zusätzlichen Pflasters oder Wechsel zu einer höheren Dosierungsstärke) muss die in der Fachinformation angegebene Wartezeit (in der Regel 72 Stunden) unbedingt eingehalten werden.

Zusätzlich zu der Möglichkeit falscher Handhabung wird das Risiko für Opioidüberdosierungen durch voreilige bzw. unkritische Verordnung von Fentanylpflastern erhöht. In einer aktuellen Verordnungsanalyse am National Cancer Institute of Milan wurden 29 % der ambulanten und 53 % der stationären Verordnungen transdermalen Fentanyls als gemäß WHO- bzw. EAPC-Maßgabe nicht

gerechtfertigt beurteilt. Besonders häufig wurde der Einsatz als starkes Opioid erster Wahl (statt Morphin) und bei nicht-stabiler Schmerzlage dokumentiert (9).

Richtige Applikation von Fentanylpflastern

Um eine sichere und effektive Therapie zu gewährleisten, sollten Fentanylpflaster nur auf glatte, unverletzte und unvernarbte, haar- und fettfreie Haut (Haare mit Schere entfernen, nicht rasieren) aufgebracht werden. Tätowierte oder durch Sonne oder Strahlentherapie geschädigte Hautstellen sind für die Applikation ungeeignet, ebenso Bereiche, in denen bei Bewegung Falten entstehen, in denen Kleidung reibt oder auf die (durch Liegen oder Sitzen) erhöhter Druck ausgeübt wird.

Nach Abziehen der Schutzfolie sollte das Pflaster mit der flachen Hand ausreichend lange (je nach Präparat etwa fünf bis 30 Sekunden) auf die saubere Hautstelle aufgedrückt werden. Nach Ende der vorgeschriebenen Tragezeit muss das Nachfolgepflaster, um die Haut zu schonen, an einer anderen Stelle aufgebracht werden. Falls sich das Pflaster löst oder Schmutz oder Wasser (z. B. durch starkes Schwitzen) zwischen Pflaster und Haut dringen, ist das Pflaster zu entfernen. Sofern starke Reibung und erhöhte Temperaturen vermieden werden, ist mit den meisten Wirkstoffpflastern Duschen und Schwimmen möglich.

Wirkstoffpflaster sollten generell nicht zerschnitten werden, da bei einigen

Präparaten hierbei die Gefahr besteht, dass der Wirkstoff aus einem beschädigten Depot im Pflaster unkontrolliert entweicht, also die kontrollierte, langsame Freisetzung zerstört wird. Eine Überdosierung ist in diesem Falle wahrscheinlich. Aber auch bei sogenannten Matrixsystemen, in denen der Wirkstoff über die gesamte Fläche des Pflasters verteilt gebunden und damit vor plötzlicher Gesamtfreisetzung geschützt ist, besteht durch Zerschneiden die Gefahr des Austretens oder Zersetzens von Wirk- und Hilfsstoffen; darüber hinaus kann die Haftfähigkeit des Pflasters beeinträchtigt werden.

Unterschiedlich hoher Wirkstoffgehalt verschiedener Generika

Fentanylhaltige transdermale Systeme werden von mehreren Generikafirmen vertrieben. Sofern der ambulant verordnende Arzt seine Entscheidung für ein spezifisches Präparat nicht durch Ankreuzen des Aut-Idem-Feldes auf dem Kassenrezept kenntlich gemacht hat, entscheidet die Krankenkasse des Patienten gemäß den aktuellen Rabattverträgen, welches Generikum der Patient letztendlich erhält; Bedingung für den Austausch sind in diesem Fall gleiche Freisetzungsraten und gleiche Gesamtmenge an Fentanyl im verordneten und im ersatzweise abgegebenen Präparat. Materialien (z. B. Klebstoff) und Form des Pflasters (Kontaktfläche mit der Haut) variieren dagegen zwischen den unterschiedlichen Präparaten und können sich auf die Verträglichkeit beim individuellen Patienten auswirken.

Im Falle einer Präparateumstellung durch den verschreibenden Arzt, z. B. der Verordnung eines Fentanylpflasters der gleichen Freisetzungsraten eines anderen Herstellers, ergibt sich ein weiterer Unterschied mit potentieller Bedeutung im Hinblick auf die Schwere möglicher Intoxikationen, denn die verschiedenen Präparate weisen zum Teil stark unterschiedliche Gesamtgehalte an Fentanyl auf. Dies liegt daran, dass ein Wirkstoffpflaster nach Ende der Tragdauer nicht völlig wirkstoffleer ist, sondern, und hier liegen die großen Unterschiede

Abbildung 2: Fallbericht einer letalen Opioidüberdosierung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanylpflastern (8)

In einem Fall hatte ein Patient unmittelbar postoperativ eine Morphininfusion erhalten. Bei seiner Entlassung am darauffolgenden Tag wurde bei ihm ein Fentanylpflaster (75 µg/h.) appliziert, zudem erhielt er drei weitere Pflaster sowie eine Verschreibung über Oxycodon bei Bedarf alle vier bis sechs Stunden. Der Patient verstarb binnen zwölf Stunden nach Entlassung durch Opioidüberdosierung. Die Gabe eines Fentanylpflasters war in diesem Fall aus mehreren Gründen nicht indiziert: Zum einen handelte es sich um einen „opioide-naiven“ Patienten, zum anderen waren die Schmerzen nicht chronisch. Darüber hinaus war der Patient zur Zeit der Operation wegen nächtlicher Apnoe und einer Bronchopneumonie in Behandlung, also respiratorischen Einschränkungen, bei denen Fentanylpflaster mit besonderer Vorsicht einzusetzen sind.

zwischen den Einzelpräparaten begründet, noch immer einen wesentlichen Teil, in vielen Fällen den Großteil des eingearbeiteten Wirkstoffes beinhalten. Einheitlich ist nur die während der Tragdauer freigesetzte Wirkstoffrate; die Menge des am Ende im Pflaster verbleibenden Fentanyls ist nicht vorgeschrieben (und für die sachgemäße Anwendung nicht relevant) und allein abhängig von der spezifischen „Bauweise“ des einzelnen Produktes. So werden beispielsweise aus dem Fentanylpflaster Durogesic® SMAT 25 µg/h. bei einer Tragdauer von 72 Stunden insgesamt 1,8 mg Fentanyl freigesetzt; dies entspricht nur 43 % der insgesamt im Pflaster enthaltenen Menge von 4,2 mg Fentanyl. Bei Präparaten gleicher Freisetzungsrate aber anderer Hersteller unterscheidet sich der in 72 Stunden freigesetzte Anteil oft erheblich (z. B. 65 % für Matrifen 25 mg/h., 38 % für Fentanyl TAD Mat 25 µg/h. (1–3)). Dies bedeutet zum einen, dass einige, jedoch nicht alle Präparate auf dem Rezeptformular wegen der hohen enthaltenen Fentanylgesamtmenge gemäß Betäubungsmittelverschreibungsgesetz als „Ausnahmeverordnung“ gekennzeichnet werden müssen (siehe Kasten), zum anderen, dass diese Präparate bei Beschädigung des Pflasters oder auch bei mißbräuchlicher Anwendung mit der Absicht der Rauscherzeugung eine deutlich erhöhte Menge an Fentanyl freisetzen und somit noch leichter zu Opioidvergiftungen führen können. Das Ausmaß einer Intoxikation bei unsachgemäßer Verwendung von Fentanylpflastern ist damit praktisch nicht abschätzbar.

Eine ausführliche Einweisung des Patienten in die Handhabung des Fentanylpflasters sowie eine bestmögliche Sicherung dieser Arzneimittel gegen mißbräuchlichen Einsatz sind daher essentiell, um weitere schwere Zwischenfälle in der Schmerztherapie mit Fentanyl zu vermeiden.

Ausnahmekennzeichnung bei Verordnung von Fentanylpflastern

Obwohl sie sich in der Wirkstofffreisetzungsrate während der regulären Trag-

dauer nicht unterscheiden, enthalten die individuellen Präparate herstellungsbedingt zum Teil stark unterschiedliche Mengen an Fentanyl (der Großteil des Wirkstoffes verbleibt bei diesen Präparaten im Pflaster und wird nach Ende der Tragdauer mit dem Pflaster verworfen).

Bei einigen höherdosierten Präparaten (Freisetzungsrate 75 oder 100 µg/h.) wird daher bei Verordnung größerer Packungseinheiten (20 Pflaster) die Verschreibungshöchstmenge von 340 mg Fentanyl pro Patient über 30 Tage überschritten. Dies muss vom verordnenden Arzt durch den Buchstaben „A“ auf dem Betäubungsmittelrezept gekennzeichnet werden (§ 2 Absatz 2 BtMVV). Ein Fehlen dieser Kennzeichnung auf der ärztlichen Verordnung stellt nach der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (§16 BtMVV) eine Straftat dar.

Betroffen sind die 20er-Packungen z. B. folgender Präparate (keine Gewähr für Vollständigkeit der Liste):

- Fentanyl-1A Pharma 75 und 100 µg/h.
- Fentanyl-Hexal MAT 75 und 100 µg/h.
- Fentanyl Krewel 100 µg/h
- Fentanyl Sandoz 75 und 100 µg/h.
- Fentanyl TAD MAT 100 µg/h

Literatur

1. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation „Durogesic® SMAT“. Stand: Oktober 2008.
2. Nycomed Deutschland GmbH: Fachinformation „Matrifen®“. Stand: August 2007.
3. Sandoz Pharmaceuticals GmbH: Fachinformation „Fentanyl Sandoz®“. Januar 2008.
4. Janssen Pharmaceutica Products, L.P.: Duragesic® (Fentanyl Transdermal System): Full Prescribing Information: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/19813s0391bl.pdf>. Stand: 2003. Zuletzt geprüft: 15. Januar 2009.
5. FDA: Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic) Information: <http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/f>

FAZIT

Fentanylhaltige Transdermalpflaster stellen bei richtiger Anwendung eine sichere Schmerztherapie dar. Als starkwirksames Opioid steht Fentanyl auf Stufe III des Stufenschemas für chronischen Tumorschmerz der Weltgesundheitsorganisation WHO. Da sich wiederholt Zwischenfälle durch Fentanyl-Überdosierung ereignet haben, wird in diesem Bericht noch einmal auf die Anwendungsbeschränkungen und die richtige Handhabung hingewiesen:

- Beachtung des Stufenschemas: Indiziert ist die Gabe von Fentanylpflastern nur bei chronischen Schmerzen und nur, wenn sowohl alleinige Schmerztherapie mit Nichtopioiden als auch die Kombinationstherapie von Nichtopioiden mit schwachwirksamen Opioiden nicht zum Erfolg geführt hat.
- Keine Anwendung bei „opioid-naiven“ Patienten: Vor Beginn der Therapie mit Fentanylpflastern muss das individuelle Ansprechen des Patienten auf Opioide bekannt sein (Toleranz von mindestens 60 mg Morphin über mindestens eine Woche).
- Applikation nur auf unverletzte, saubere Haut: Die Haut sollte frei sein von Fett, Nässe, Haaren, Verletzungen, Wunden, Narben und Hautfalten; Druck durch Sitzen/Liegen sowie Scheuern durch Kleidung etc. sind zu vermeiden.
- Überdosierungsgefahr durch Hitze einwirkung: Starke Erwärmung des Pflasters auf der Haut (heiße Dusche, Solarium, Sauna, Wärmflasche etc.; u. U. auch Fieber!) kann zu erhöhter Fentanylfreisetzung führen.
- Überdosierungsgefahr durch Wirkstoffdepot in der Haut auch nach Entfernen des Pflasters, daher Überdosierung bei verfrühter oder zusätzlicher Applikation von weiteren Pflastern oder weiteren Opioiden unbedingt vermeiden!

entanyl/default.htm. FDA ALERT vom 15. Juli 2005; Update am 21. Dezember 2007. Zuletzt geprüft: 15. Januar 2009.

6. WHO's Pain Relief Ladder: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Zuletzt geprüft: 15. Januar 2009.

7. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al.: Morphine and alternative opioids in can-

cer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587–593.

8. Ongoing, preventable fatal events with fentanyl transdermal patches are alarming!: <http://www.ismp.org/newsletters/acute/articles/20070628.asp>. ISMP Medication Safety Alert; Newsletter vom 28. Juni 2007. Zuletzt geprüft: 15. Januar 2009.

9. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al.: Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support Care Cancer* 2006; 14: 400–407.

*Cand. rer. nat. Anne-Kristina Frobel und Prof. Dr. med. Stephanie Læer, Düsseldorf
Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de*

In der Diabetes-Behandlung tut sich etwas – oder doch nicht?

Lange Zeit galt die 1998 veröffentlichte britische UKPD-Studie (1) als wesentlicher Meilenstein der Diabetes-Behandlung. In dieser 10 Jahre lang an knapp 4.000 Patienten durchgeführten randomisierten Studie konnte kein signifikanter Effekt einer Senkung des HbA1c von 7,9 auf 7,0 % auf kardiovaskuläre Endpunkte festgestellt werden. Mikrovaskuläre Endpunkte, v. a. weniger erforderliche Laserkoagulationen der Netzhaut ließen sich um absolut 3,2 % reduzieren (NNT 31/10 Jahre) – allerdings um den Preis wesentlich häufiger auftretender schwerer Hypoglykämien, was bedeutet, dass die Hilfe Dritter erforderlich ist. Es führte zu einem Risikoanstieg um 7 % unter Glibenclamid und um 11 % unter Insulin – NNH 14 bzw. 9.

Sieben Jahre später kam zur neuen Substanzgruppe der Glitazone eine Reihe von Studien mit uneinheitlichen Ergebnissen heraus – die Ergebnisse der UKPDS-Studie wurden jedoch nicht in Frage gestellt.

Am 12. Juni 2008 wurden jetzt zwei große Diabetes-Studien im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht – ACCORD (2) (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group,) und ADVANCE (3). (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation Study). Beide Studien untersuchten die Auswirkung einer sehr starken HbA1c-Senkung auf unter 7 %.

Bei ACCORD handelt es sich um eine randomisierte, nicht-verblindete Untersuchung von 10.251 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die intensiv (Ziel-HbA1c unter 6,0 %) oder standardmäßig (Ziel-HbA1c 7,0 – 7,9 %) behandelt wurden. Das primäre Studienziel war aus kardiovaskulären Todesfällen und (nichttödlichen) Herzinfarkten sowie Schlaganfällen zusammengesetzt. Die Ergebnisse beziehen sich auf eine Nachverfolgungszeit von zwölf Monaten und waren bereits vorab an die Öffentlichkeit gelangt, nachdem es in der Interventionsgruppe zu einer Übersterblichkeit gekommen und dieser Arm nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen worden war.

Überraschenderweise war die Mortalität in der Gruppe mit dem vermeintlich besseren, weil stärker gesenkten HbA1c (6,4 %) mit 257 Toten höher als in der Kontrollgruppe (HbA1c 7,5 %) mit 203 Toten. Dies legte den vorläufigen Schluss nahe, dass eine medikamentöse HbA1c-Senkung unter 7 % auf jeden Fall vermieden werden sollte.

Die zweite Untersuchung (ADVANCE) war ebenfalls eine randomisierte, nicht-verblindete Untersuchung von 11.140 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die intensiv (mit dem hierzulande als Diamicron® für 45,34 Euro für die 120er-Packung vermarkteten Sulfonyl-Harnstoff Gliclazid) oder standardmäßig behandelt wurden. Neben der Blutzucker

senkenden wurde auch eine antihypertensive Behandlung untersucht. Primäre Studienendpunkte waren einerseits wie bei ACCORD kardiovaskuläre Todesfälle und (nichttödliche) Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, zum anderen mikrovaskuläre Ereignisse wie eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie bzw. Retinopathie. Die Ergebnisse beziehen sich auf eine Nachverfolgungszeit von fünf Jahren.

Die Resultate von ADVANCE scheinen den Ergebnissen von ACCORD zu widersprechen, denn das HbA1c wurde in der Interventionsgruppe ebenfalls auf 6,5 % gesenkt – jedoch ohne dass die Mortalität anstieg. Die Untersuchung der vorab definierten, einzelnen Endpunkte zeigte weder einen Einfluss auf makrovaskuläre Endpunkte noch auf Neuropathie und Retinopathie. Der kumulierte Endpunkt aus makro- und mikrovaskulären Ereignissen wurde allerdings um 1,9 % gesenkt (NNT 52/5 Jahre). Entscheidend verantwortlich für diesen Effekt war offenbar eine Verringerung der Rate neuer oder die Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie (> 300 mcg Albumin/mg Kreatinin oder Kreatinin-Verdoppelung) durch Gliclazid.

Welche Schlüsse sind aus diesen widersprüchlichen Studien mit gleicher HbA1c-Senkung und unterschiedlicher Mortalität zu ziehen? Kann man aus ADVANCE schließen, dass doch HbA1c-Ziele unter 7 % angestrebt werden sollten?

Um diese Fragen zu beantworten, empfiehlt sich ein Blick auf die Details der ADVANCE-Studie:

- Thrombozyten-Aggregationshemmer (TAH): Obwohl zu Beginn der Untersuchung in den beiden Gruppen noch gleichmäßig verteilt, erhielten die Patienten der Interventions-Gruppe am Ende der fünf Studienjahre mehr TAH (57 %) als in der Kontrollgruppe (54,9 %).
- Statine: Hier war die Verabreichung in den Gruppen ebenfalls etwas unterschiedlich (45,6 vs. 47,7 %) – eine Schutzwirkung einer Statinbehandlung auf die Entwicklung Nephropathie ist jedoch nicht belegt.
- Antihypertensive Behandlung: Der systolische Blutdruck lag am Studien-Ende mit 135,5 vs. 137,9 mm Hg in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Standardgruppe. Nicht zuletzt aus den Ergebnissen der HOPE-Studie ist jedoch bekannt, dass sich auch geringe Verbesserungen der Blutdruckwerte deutlich auf Entstehung und Verschlechterung einer Nephropathie auswirken können.

- Der Differenz von 1,9 % beim kumulativen Endpunkt in ADVANCE stehen außerdem signifikant häufigere (2,7 % vs. 1,5 %) und schwerere (0,7 vs 0,4 pro 100 Patientenjahre) Hypoglykämien gegenüber.
- In 44,9 % mussten Patienten der Interventionsgruppe stationär aufgenommen werden – in der Kontrollgruppe waren es nur 42,8 %.

Auf der Habenseite findet sich also eine vermutlich durch stärkere Blutdrucksenkung verursachte Reduktion der Nephropathie-Rate – ein Ergebnis, das durch vermehrt schwere Hypoglykämien und erforderliche Klinik-Einweisungen stark getrübt wurde. Ein Blick in die Einzelheiten der ACCORD-Studie lässt den Leser erschauernd fragen, wie diese Studie vor einer amerikanischen Ethik-Kommission bestehen konnte:

- Bei 10,5 % der Patienten der Interventionsgruppe wurden – ohne Insulin! – 4 oder 5 Blutzucker senkende Substanzen eingesetzt
- Mit diesem Trommelfeuer antihyperglykämischer Substanzen wurde das

HbA1c innerhalb von vier Monaten von 8,2 auf 6,8 % gedrückt

- Dabei kam es bei 27,8 % der Patienten (!) zur einer Gewichtszunahme um mehr als 10 Kilo (Insulinmast und Glitazon-Ödeme)

Literatur

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

*Dr. med. Günther Egidi, Bremen
familie-egidi@nord-com.net*

	ACCORD		ADVANCE	
Baseline-Daten				
Teilnehmerzahl	10.251		11.140	
Ausgangs-HbA1c	8,2 %		7,2 %	
Diabetes-Dauer	10 Jahre		8 Jahre	
Intervention				
Ziel-HbA1c	< 6,0 %		< 6,5 %	
Einsatz von Sulfonyl-Harnstoffen und Gliniden	13 %		32 %	
Glitazone	Intervention	Kontrolle	Intervention	Kontrolle
	92 %*	58 %	17 %	11 %
Verwendung von Insulin	77 %	55 %	41 %	24 %
Schnelligkeit HbA1c-Senkung	1,4 %-Punkte in 4 Monaten		Jeweils 0,5 %-Punkte in 6 und in weiteren 12 Monaten	
Studiendauer	Nach 3,5 Jahren wegen Übersterblichkeit abgebrochen		5 Jahre	
Ergebnis				
Erreichtes HbA1c	6,5 %	7,5 %	6,4 %	7,0 %
Gewichtszunahme	3,5 kg	0,4 kg	0,7 kg	0 kg
* großteils Rosiglitazon				

FAZIT

Man kann sich offensichtlich von der Vorstellung verabschieden, durch eine sehr starke Blutzuckersenkung bei Typ2-Diabetikern auch das kardiovaskuläre Risiko senken zu können. Es sollte auf jeden Fall vermieden werden, das HbA1c medikamentös unter 7 % zu senken. Bei einer angestrebten HbA1c-Senkung unter 8 % sollte primär Metformin eingesetzt werden. Beim Einsatz anderer Substanzen ist der mögliche Vorteil einer HbA1c-Senkung von 8 auf 7 % mit einer reduzierten Zahl von Laserkoagulationen an der Retina gegen die Gefahr häufiger auftretender, schwerer Hypoglykämien sowie einer Gewichtszunahme abzuwägen.

Ivabradin (Procoralan®) – Was gibt es Neues?

Wir hatten in AVP 33, Ausgabe 4, Oktober 2006, S. 107–108 über dieses neue Medikament berichtet und zusammenfassend festgestellt: „Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit führt die Kontrolle der Herzfrequenz zur Erhöhung der Ischämie-Toleranz. Derzeit stellen Betablocker die erste Wahl zur Frequenzkontrolle dar, und es bestehen zudem wirksame antianginöse Therapieoptionen mit Kalziumantagonisten oder langwirksamen Nitraten. Ivabradin, ein spezifischer If-Blocker ist als Reservemedikament bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für Betablocker zur Therapie des stabilen Angina pectoris zugelassen. Prognostische Daten stehen für Ivabradin jedoch noch aus.“

Inzwischen liegt eine große doppelblinde, plazebokontrollierte Studie vor (1). Es wurden 10.917 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer Ejektionsfraktion unter 40 % untersucht. Davon erhielten 5.479 Patienten anfangs 5 mg Ivabradin, später 7,5 mg zweimal täglich und 5.438 Patienten bekamen Plazebo. Beide Gruppen erhielten eine „angemessene“ kardiovaskuläre Medikation. Der

primäre kombinierte Endpunkt war kardiovaskulärer Tod, Krankenhausaufnahme wegen eines akuten Herzinfarktes oder wegen eines neu auftretenden oder einer Verschlechterung des Herzfehlers. Die Beobachtungszeit betrug im Durchschnitt 19 Monate. Die mittlere Pulsrate lag bei 71,6/min zu Beginn. Ivabradin reduzierte diese um sechs Schläge pro Minute. 87 % aller Patienten (Verum + Plazebo) erhielten zusätzlich Betablocker.

Ivabradin hatte keinen Einfluss auf den o. g. zusammengesetzten Endpunkt. Schlüsselte man im Einzelnen auf, so ergab sich lediglich für den Endpunkt „Krankenhausaufnahme wegen eines Herzinfarktes“ ein Unterschied (199 Patienten der Ivabradin-Gruppe, 226 der Plazebogruppe). Dieser war statistisch nicht signifikant ($p = 0,16$). Bei allen anderen Kriterien (Tod aus allen Ursachen, kardiovaskulärer Tod, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz, koronare Revaskularisation, instabiler Angina) ergab sich kein Unterschied.

Insgesamt ergibt sich also durch Ivabradin keine Verbesserung der Prognose.

Die Autoren fügen an, dass dies vielleicht bei einer Subgruppe von Patienten, die eine höhere Pulsfrequenz haben, anders sein könnte.

Literatur

1. Fox K, Ford I, Steg PG et al.: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.

Hö

FAZIT

In dieser großen und aufwändigen Studie konnte ein Nutzen des Ivabradins nicht gezeigt werden. Wir können also bei unserer Empfehlung aus dem Jahre 2006 bleiben, dass es sich um ein Nischenpräparat handelt, das zur Senkung der Herzfrequenz eingesetzt werden kann, wenn Betablocker kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden.

Aliskiren (Rasilez®) und Losartan bei der Nephropathie des Typ-2 Diabetes

Aliskiren ist eine Substanz, die direkt das Renin hemmt und nicht wie die ACE-Hemmer oder die AT₁-Blocker an einzelnen Stellen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ansetzt. Damit ist es sicher eine pharmakologisch interessante Substanz, deren Stellenwert in der Nieren- und Hochdrucktherapie aber noch recht offen ist. Wir hatten über die Substanz bereits zweimal berichtet (AVP 34/1/Januar 2007/S. 27 und AVP 35/2/März 2008/S. 35). Hier hatten wir unter anderem referiert, dass Aliskiren in einer

Kombination mit Valsartan und anderen den Blutdruck besser senkt als die alleinige Therapie mit jeweils einer der beiden Substanzen. Wir hatten jedoch auf die Hyperkaliämien unter der Therapie mit Aliskiren hingewiesen. Eine Überlegenheit der Kombination für praktisch relevante Endpunkte insbesondere gegenüber der Standardtherapie (beispielsweise ACE-Hemmer + Diuretikum) sahen wir als nicht erwiesen an. Auch ist die schlechte Bioverfügbarkeit der Substanz von ca. 2 % zu er-

wähnen, was zu großen Spiegelschwankungen führen muss. Wir sprachen also bisher keine Empfehlung aus, diese teure Substanz einzusetzen. Die Tagestherapiekosten liegen bei 1,16 Euro für 150mg und bei 1,37 Euro für 300 mg Aliskiren.

Inzwischen liegt eine sehr umfangreiche Arbeit zum Thema vor, ob Aliskiren einen Einfluss auf die diabetische Nephropathie hat (1). Es wurden 599 Patienten prospektiv randomisiert doppel-

blind untersucht. Sie erhielten 100 mg Losartan für sechs Monate und dazu Aliskiren 150 mg für drei Monate und dann 300 mg Aliskiren für weitere drei Monate. Alternativ erhielten die Patienten statt Aliskiren ein Plazebo. Wenn mit dieser Medikation der Blutdruck nicht befriedigend gesenkt war, konnten andere Substanzen dazu gegeben werden, wie z. B. Kalziumantagonisten und Diuretika. Die Autoren konnten zeigen, dass tatsächlich die Albuminausscheidung bei den mit der Aliskiren-Kombination behandelten Patienten signifikant abfiel, während sie bei den mit Plazebo behandelten Patienten etwa gleich blieb. Zwischen den Blutdruckwerten beider Gruppen war kein Unterschied.

In einem Kommentar zu dieser Arbeit schreibt Ingelfinger (2), dass das Ziel der Studie, nämlich zu zeigen, ob die Albuminurie vermindert werden konnte, erreicht sei. Dennoch fordert er weitere Studien, die zeigen, ob eine solche duale Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Aliskiren oder einer anderen Substanz wirklich eine dauerhafte Renoprotektion erreichen kann.

In Leserbriefen zu dieser Arbeit (3) wird darauf hingewiesen, dass bereits mit an-

deren Substanzen und deren Kombinationen eine solche Reduktion der Proteinurie erreicht werden konnte. So gelang beispielsweise durch die Kombination von Trandolapril und Losartan eine erhebliche Reduktion der Proteinurie bei nicht-diabetischen Patienten (4). Unter diesen Umständen, so meint ein Leserbriefschreiber, sei der weit verbreitete Gebrauch von Aliskiren bei dem derzeitigen Preis nicht zu rechtfertigen.

Literatur

1. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al.: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
2. Ingelfinger JR: Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2008; 358: 2503–2505.
3. Panesar M, Damodar A: Aliskiren combined with losartan in diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1068–1070.
4. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a ran-

domised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124. Erratum in: *Lancet* 2003, 361: 1230.

Hö

FAZIT

Aliskiren ist eine vom pharmakologischen und pathophysiologischen Standpunkt aus hochinteressante Neuentwicklung. Seine Überlegenheit gegenüber vorhandenen und bewährten Kombinationen muss noch gezeigt werden. Bis dahin können wir die Therapie mit Aliskiren nicht als Routine-massnahme empfehlen. Auch muss auf den hohen Preis – verglichen mit der Standardbehandlung – hingewiesen werden. Bei der hier besprochenen „doppelten Blockade“ des Renin-Angiotensin-Systems also der kombinierten Behandlung ACE-Hemmer + Aliskiren oder AT₁-Blocker + Aliskiren können gefährliche Hyperkaliämien entstehen.

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

Azarga® (Brinzolamid/Timolol)

Indikation

Azarga® wird angewendet zur Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen die Behandlung mit nur einer Arzneisubstanz den Augeninnendruck nur unzureichend absenkt.

Bewertung

Das Arzneimittel ist eine fixe Kombination von zwei bekannten wirksamen Arzneistoffen. Brinzolamid ist ein Carboanhydrase-II-Hemmer (Azopt®) und Timolol (verschiedene Fertigarzneimittel) ein nichtselektiver Betablocker. Die Wirksamkeit bei unzureichend vorbe-

handelten Patienten, wie unter „Indikation“ beschrieben, wurde in einer begrenzten Anzahl von 124 Patienten nachgewiesen. Der Nachweis der Überlegenheit der Kombination gegenüber den Einzelsubstanzen wurde in einer der beiden die Wirksamkeit belegenden klinischen Studien erbracht. Es traten

keine besonders schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf. Gegenüber den verfügbaren Alternativen (z. B. dem Kombinationsarzneimittel Cosopt®) bietet Azarga® keine Vorteile.

Klinische Studien

Zwei randomisierte, doppelblinde Studien mit parallelen Gruppen sind als zentrale Studien anzusehen: Studie 1 (durchgeführt in den USA): im Vergleich gegenüber Timolol sowie Azopt® (n = 174 Patienten unter Azarga®; davon 53 mit Monotherapie ungenügend eingestellt) (6 Monate Dauer); Studie 2 (multinationale Studie, nicht in Deutschland): im Vergleich gegenüber Cosopt® (Dorzolamid + Timolol) (n = 220 unter Azarga®; davon 71 mit Monotherapie ungenügend eingestellt) (12 Monate Dauer). Etwa 70

% der Patienten hatten ein Offenwinkelglaukom, 30 % eine okuläre Hypertonie. 50 % der Patienten waren über 65 Jahre. Primärer Endpunkt war der intraokuläre Druck (IOP). Azarga® senkte in Studie 1 den IOP um 8,0 bis 8,7 mm Hg; Timolol um 5,7 bis 6,9 mm Hg; Azopt® um 5,1 bis 5,6 mm Hg. Studie 2 zeigte keine Unterlegenheit von Azarga® gegenüber der Kombination von Dorzolamid und Timolol (mittlere Drucksenkung: -7,2 bzw. -7,7 mm Hg). Der Drucksenkende Effekt wurde auch in der Subgruppe der Patienten mit einem IOP von 22 mm Hg und mehr bestätigt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Da der Betablocker Timolol in den Kreislauf aufgenommen werden kann, sind

die unerwünschten Wirkungen des Beta-blockers auf Herz (Bradykardie, AV-Blockierung) und Lunge (Verstärkung von Atemwegsobstruktionen) zu erwarten. Häufigste unerwünschte Wirkungen sind verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, -reizungen, Fremdkörpergefühl. Gelegentlich: Hornhauterosion, Keratitis punctata und Verfärbung weicher Kontaktlinsen (durch das in den Tropfen enthaltene Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid). Durch Brinzolamid kann eine Sulfonamidallergie ausgelöst werden.

Azarga® (Brinzolamid/Timolol),
Stand:06.02.2009

AkdÄ

Zypadhera® (Olanzapinpamoat)

Indikation

Zypadhera® wird angewendet zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten (über 18 Jahre) mit Schizophrenie, die während einer akuten Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden.

Bewertung

Das Arzneimittel ist vorgesehen zur intramuskulären Depot-Injektion von

Olanzapin, einem Neuroleptikum mit einem seit langem zugelassenen Wirkstoff zur Behandlung von Schizophrenie. Vor Einsatz der intramuskulären Verabreichungsform muss sichergestellt sein, dass die Patienten auf eine orale Gabe von Olanzapin ansprechen und es vertragen. Vorteile einer Injektionsbehandlung mit Zypadhera® gegenüber der oralen Behandlung mit Olanzapin wurden in den Zulassungsunterlagen nicht dargestellt. Es besteht das Risiko von lo-

kalen Komplikationen durch die intramuskuläre Applikation. Wegen der Gefahr von Überdosierungserscheinungen unmittelbar nach Injektion (Postinjektions-Syndrom) sind Überwachungsmaßnahmen erforderlich.

Klinische Studien

Zwei randomisierte, doppelblinde Wirksamkeitsstudien liegen vor (mittleres Alter 41 bzw. 38 Jahre). Studie 1: Ver-

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

Ziel ist es, den Vertragsärzten eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln vor Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/42/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

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

gleich gegenüber Placebo (n = 306 Patienten unter Zypadhera®, 8 Wochen Dauer); Studie 2: Vergleich gegenüber oralem Olanzapin (n = 743 unter Zypadhera®, 24 Wochen Dauer). In Studie 1 war der primäre Endpunkt die Änderung des PANSS Score (positive und negative Syndromskala) während der achtwöchigen Behandlung. Zypadhera® war unter Zugrundelegung dieses Kriteriums signifikant wirksamer als Placebo, Bezüglich des sekundären Endpunktes Response (definiert als mindestens 40 %ige Reduktion des PANSS Score) unterschied sich Zypadhera® jedoch nicht signifikant von Placebo. In Studie 2 wurde die Nichtunterlegenheit dreier Dosen von Zypadhera® gegenüber oralem Olanzapin und die Überlegenheit der drei Dosen gegenüber einer niedrigen Dosis

von Zypadhera® („Pseudoplacebo“) bei Patienten, die zuvor mit oralem Olanzapin eingestellt waren, mit dem Endpunkt „Rückfall“ geprüft. Gemessen an diesen Kriterien war Zypadhera® wirksam.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Das Profil der unerwünschten Wirkungen ist das gleiche wie bei oralem Olanzapin, einschließlich Gewichtszunahme und Anstieg von Serum-Cholesterin und Triglyceriden. Beachtenswert ist das Auftreten eines so genannten Postinjektions-Syndroms, vermutlich durch unabsichtliche intravaskuläre Applikation in 1,6 % der Patienten mit der Folge von Überdosierungserscheinungen (Sedie-

rung bis zum Koma, delirante Symptomatik, extrapyramidal motorische Symptome u. a.). Überwachungsmaßnahmen (mindestens drei Stunden nach jeder Injektion in einer medizinischen Einrichtung unter Aufsicht durch Fachpersonal; begleiteter Rückweg) sind daher erforderlich. UAWs an der Injektionsstelle (Blutung, Sensibilitätsstörungen etc.) traten bei insgesamt 8 % der Patienten auf, inklusive Schmerzen an der Injektionsstelle bei 5,5 %.

Zypadhera® (Olanzapinpamoat),
Stand:06.02.2009

AkdÄ

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Phosphathaltige Abführlösungen und Nierenfunktion

Phosphathaltige Abführlösungen (z. B. Fleet® Phosphor-Soda) können bei vorgeschädigten Nieren zu einem akuten Nierenversagen führen. Darüber haben wir in AVP berichtet (AVP 2/2006).

Eine Arbeitsgruppe aus Texas (1) untersuchte jetzt retrospektiv über ein Jahr alle Patienten die zwischen 1998 und 2005 eine Koloskopie erhielten und deren Kreatinin weniger als 1,5 mg/dl betrug. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren Grunderkrankungen (gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrankungen, Herzinsuffizienz usw.), Patienten

mit größeren chirurgischen Eingriffen oder einem Kontrastmittel-CT bis zu vier Wochen nach Koloskopie und Patienten mit Neubeginn einer Therapie mit ACE-Hemmern, AT₁-blockern, Diuretika oder unter einer laufenden Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Cotrimoxazol. Die Nierenfunktion wurde anhand von Kreatininwerten nach der abgekürzten MDRD-Formel vor (bis zu 6 Monate), 6–9 Monate nach und 12–18 Monate nach dem Eingriff berechnet.

Von 3.000 Patienten, die zwischen 1998 und 2005 eine Koloskopie erhielten,

konnten 286 in die Studie eingeschlossen werden. Eine Kontrollgruppe von 125 Patienten wurde ausgewählt, die hinsichtlich Alter, Medikation, Ausschlusskriterien und Ausgangskreatinin keine signifikanten Unterschiede aufwies. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Insgesamt kam es nach dieser Untersuchung zu einer bleibenden Verminderung der GFR von 8 % in einem Jahr, während die Kontrollgruppe nur 1 % Nierenfunktion verlor, so wie man es auch altersgemäß erwartet hätte. Phosphathaltige Kombinationspräparate sind z. B. Freka-Clyss®, Klistier Lösung (Kabi), Lecicar-bon®.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie nach (1)

Zeitpunkt	Kreatinin i. S. (mg/dl)			Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD (ml/min)		
	Studiengruppe Mittelwert (Standardabweichung) (n = 286)	Kontrollgruppe Mittelwert (Standardabweichung) (n = 125)	P	Studiengruppe Mittelwert (Standardabweichung) (n = 286)	Kontrollgruppe Mittelwert (Standardabweichung) (n = 125)	P
Beginn	0,92 (0,22)	0,92 (0,23)	0,76	79,33 (21,98)	76,25 (23,42)	0,2
6 Monate	1,01	0,94 (0,25)	< 0,001	73,31 (24,93)	76,83 (29,88)	0,002
1 Jahr	1,04	0,96 (0,33)	< 0,001	71,33 (24,66)	74,98 (24,88)	< 0,001

Literatur

1. Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ: The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. Arch Intern Med 2008; 168: 593–597.

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

FAZIT

Auch bei Patienten mit nur geringen Nierenfunktionseinschränkungen (Serumkreatinin < 1,5 mg/dl) kam es durch phosphathaltige Abführlösungen zu bleibenden Nierenfunktionsverschlechterun-

gen nach einem Jahr. Diese sollten daher routinemäßig nicht mehr eingesetzt werden, zumal einige Alternativen bestehen (Präparate die Macrogol enthalten, z. B. Movicol®, Klean-Prep® u. a.).

Zitate

Therapie mit i.v. Immunglobulinen

Unter dem Titel „Wann ist eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen (IVIG) indiziert?“ brachten wir in AVP 2/2002 Seite 8 und 9 eine Übersicht. Diese kann u. a. im Internet unter AkdÄ, Bulletin, Stichwort IVIG, nachgelesen werden (1). Das Thema erschien und erscheint uns so wichtig, da die Verwendung der Immunglobuline hohe Summen verschlingen kann, der Nutzen nur bei wenigen Indikationen gesichert ist und der Einsatz oft als Off Label Use vorgenommen wird. Nun findet sich im British Medical Journal (BMJ) vom 25.10.2008 (2) eine ungemein fleißige, detaillierte Übersicht, die keine auch noch so seltene Erkrankung, bei der IVIG versucht wurde, auslöst. Es wird eine große Tabelle angeboten, aus

der hervorgeht, ob eine Kurzzeit- oder Langzeittherapie gerechtfertigt ist, und auf welchem Grade der Erkenntnis (evidence grade) die Empfehlung oder Nichtempfehlung basiert. Meistens liegt nur der Evidenz-Grad C (= Empfehlungen von Expertengremien u. a.) vor. In einigen wenigen Fällen ist der Evidenz-Grad A gegeben (= mindestens eine kontrollierte Studie). Diese wenigen Indikationen decken sich weitgehend mit den von uns in einer Tabelle der oben genannten Arbeit angegebenen „gesicherten Indikationen“. Es findet sich im BMJ auch eine Tabelle von Indikationen, bei denen IVIG abzulehnen ist. Wer sich also bezüglich des Einsatzes dieser kostenträchtigen Therapiemöglichkeit absi-

chern möchte, sollte an den beiden genannten Stellen nachsehen.

Literatur

1. Höfler D: Wann ist eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen (IVIG) indiziert?: <http://www.akdae.de/25/Archiv/200202.pdf>. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2002; Heft 2: 8–9.

2. Provan D, Chapel HM, Sewell WA, O'Shaughnessy D: Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of Department of Health guidelines. BMJ 2008; 337: 990–992.

Hö

Presseerklärung: Die Geister, die ich rief ...

Pharmaindustrie darf VerbraucherInnen künftig über verschreibungspflichtige Arzneimittel informieren

(17.12.2008) Günter Verheugen, der für Unternehmens- und Industriepolitik zuständige Vizepräsident der EU-Kommission, hat seinen industriefreundlichen Gesetzesvorschlag zur europäischen Arzneimittelrichtlinie durchgesetzt. Via Internet und mit gedrucktem Material soll sich die Pharmaindustrie künftig mit Informationen zu Gesundheit, Krankheit und rezeptpflichtigen Arzneimitteln direkt an Verbraucherin-

nen und Verbraucher richten dürfen. Der Industriekommissar öffnet damit die Schleusen für eine Flut zweifelhafter und von kommerziellen Interessen gesteuerter "Informationen". Wird Verheugens Gesetzesvorschlag vom EU-Parlament angenommen, geht der VerbraucherInnenschutz endgültig unter.

Was als eine Harmonisierung und Vereinfachung der EU-Regeln zur Bereit-

stellung von PatientInneninformation gedacht war, entpuppt sich nun als ein Regelwerk mit gravierenden Folgen. Es ist ein Freibrief für verkaufsfördernde Veröffentlichungen der Arzneimittelhersteller zu ihren eigenen teuren Produkten. Das geht auf Kosten gut wirksamer preiswerter Generika. Darüber hinaus bedeutet eine vernünftige Therapie oft mehr, als einfach nur Medikamente zu geben. Zwar sind im Gesetz-

entwurf auf Druck der Kommissarin für Gesundheit und Verbraucherschutz einige Schutzklauseln eingefügt worden. Diese werden jedoch durch vage formulierte Ausnahmeregelungen wieder durchlöchert. So kann z.B. die Vorabkontrolle der Information durch die Behörden auch durch eine freiwillige Selbstkontrolle der Industrie ersetzt werden.(1)

Bis heute ist es nicht gelungen, sachgerechte Aussagen systematisch von Werbung zu trennen. Daher gibt es im Sinne des VerbraucherInnenschutzes nur eine angemessene Reaktion: Verständliche und vergleichende Informationen für Patientinnen und Patienten zu rezeptpflichtigen Arzneimitteln dürfen nur von neutralen und unabhängigen Institutionen bereitgestellt werden.

Hierfür machen sich die UnterzeichnerInnen der gemeinsamen Stellungnahme: „PatientInnen nicht im Regen stehen lassen – für eine industrieunabhängige Patienteninformation“ stark. (2)

Europa genießt in Bezug auf VerbraucherInnenschutz weltweit ein hohes

Ansehen. Die Europa-ParlamentarierInnen sind aufgerufen, sich dieser Vorbildfunktion bewusst zu werden und dem Schutz der PatientInnen Priorität vor Wirtschaftsinteressen einzuräumen. Es heißt jetzt zu handeln: Denn wer die Geister ruft, wird sie häufig - wie der vielzitierte Zauberlehrling von Goethe - nicht wieder los.

Sollte das Werbeverbot für rezeptpflichtige Arzneimittel in der Europäischen Union fallen, hätte das nicht nur negative Folgen für die VerbraucherInnen hierzulande. Wir befürchten für die Dritte Welt noch weit gravierendere Auswirkungen, da entsprechende Verbote auch in diesen Ländern dann nicht mehr zu halten wären. Wo bereits jetzt viele Menschen keinen Zugang zu unentbehrlichen Arzneimitteln haben, würde Werbung für neue teure Präparate eine sinnvolle Versorgung stark behindern.

Diese Presseerklärung wird gemeinsam getragen von:

- BUKO Pharma-Kampagne
- BundesArbeitsGemeinschaft der PatientInnenstellen und -Initiativen

- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention
- IPPNW – Ärzte für die Verhütung des Atomkrieges, Internationale Ärzte in sozialer Verantwortung
- Verein demokratischer Ärztinnen und Ärzte
- Verein demokratischer Pharmazeutinnen und Pharmazeuten

(1)http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_en.htm

(2) <http://www.bukopharma.de/index.php?page=stimmungen>

Kontakt:

Hedwig Diekwisch
BUKO Pharma-Kampagne
August-Bebel-Str. 62
33602 Bielefeld
Tel.: 0521-60 550

Aus der Praxis – Für die Praxis

Leserbrief: Werden Ältere wirklich „unnötig“ behandelt?

Ein Beitrag zur Arbeit von Frank P. Meyer in AVP 1/2009, Seite 7 „Welchen Nutzen haben hochbetagte Patienten (> 80 Jahre) von einer antihypertensiven Therapie zu erwarten?“

„Das langsame Ersticken an einer Herzinsuffizienz oder die vollständige Behinderung durch einen Schlaganfall sind kein akzeptabler Preis für ein fortgeschrittenes Lebensalter,“ schrieb 1978 W. B. Kannel, einer der Hauptautoren der Framingham-Studie. Dies zu verhindern, hat uns meines Erachtens der Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) ein wesentliches Stück weiter gebracht im Gegensatz zu dem Eindruck, den die Darstellung der Studie durch Prof. Dr. F. Meyer vermittelt. Hinzu kommen grundsätzliche Bedenken gegen die Art der vorgelegten Studienanalyse.

- 1) Aus formalen Gründen hat die Aussage zum primären Endpunkt einer Studie – hier sind es tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle – die größte Aussagekraft. Es ist jedoch nicht sinnvoll, Erfahrungen zu anderen Endpunkten, die in einer Studie gemacht werden, zu vernachlässigen oder unvollständig darzustellen.
- 2) HYVET ergab u. a. eine Reduktion aller kardiovaskulären Ereignisse um 16,9 bezogen auf 1000 Behandlungsjahre. Hieraus errechnet sich eine NNT über 1,8 Jahre von nur 33.
- 3) Besonders eindrucksvoll war eine Abnahme der Fälle von Herzinsuffizienz um zwei Drittel. Dass sich hier dennoch eine relativ hohe NNT von 58 über 1,8 Jahre ergibt, kann u. a. Folge der von Herrn Meyer betonten Tatsache sein, dass, wie im übrigen bei allen Hypertoniestudien an Alten, nur relativ *gesunde* Patienten eingeschlossen wurden.
- 4) In Hochdruckstudien wurde immer wieder gefunden, dass die NNT in der Regel bei stärker gefährdeten Patienten deutlich niedriger ist als bei weni-

ger gefährdeten. Der Grund hierfür ist, dass dieselbe Intervention über weite Bereiche des Risikos eine weitgehend konstante relative Risikoreduktion zur Folge hat. Dies bedeutet aber, dass mit zunehmendem Risiko die absolute Risikoreduktion (ARR) steigt und die NNT somit sinkt.

- 5) Schließlich ist anzumerken, dass in Bezug auf die Herzinsuffizienz die Behandlung bei einem Teil der 57 Patienten pro 1,8 Jahre (NNT -1 = „number treated needlessly“) keineswegs überflüssig gewesen ist. Das klinische Ereignis einer Herzinsuffizienz stellt lediglich die Spitze des Eisberges eines pathophysiologischen Prozesses dar. So kann sich der Nutzen der Behandlung zur Prävention einer Herzinsuffizienz häufig auch erst später zeigen. Das Auseinanderstreben der Ereigniskurven über die vier Beobachtungsjahre für die Herzinsuffizienz in HYVET dürfte hierdurch mit verursacht sein. Schätzt man anhand dieser Kurven die jährlichen NNT, so halbieren sie sich vom ersten zum letzten Behandlungsjahr.

Auf die Darstellung relativer Risikoreduktionen sollte nicht verzichtet werden. Der Begriff der „number treated needlessly“ sollte ohne Diskussion des möglichen Langzeitnutzens einer Therapie nicht verwendet werden.

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf,
Bremerhaven
Manfred.Anlauf@t-online.de*

Schlusswort

zum Leserbrief von M. Anlauf: „Werden Ältere wirklich »unnötig« behandelt?“

Ich möchte dem Zitat von W. B. Kannel (1978) ein Zitat von K. Werdan, Internist in Halle/Saale, aus dem Jahr 2007 entgegensetzen: „Das höhere Lebensalter ist ... ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben“ (1). Anfang des dritten Jahrtausends ist das eine bemerkenswerte Erkenntnis!

Ich habe übrigens nicht behauptet, dass Ältere »unnötig« behandelt werden, sondern: „Bei hochbetagten multimorbiden Patienten könnten im Rahmen einer individualisierten Therapie also andere medikamentöse Maßnahmen dringlicher sein.“ Das wird wohl kein Gerontologe ernsthaft bestreiten wollen.

Wenn man HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) auf den Punkt bringen würde, hätte das Fazit auch ganz anders lauten können: „Bei hochbetagten, ausgesprochen gesunden Osteuropäern und Chinesen mit Bluthochdruck (Ausgangswerte 173/91 mm Hg) werden durch eine massive antihypertensive Therapie im Vergleich zu Placebo tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle nicht verhindert.“

Da die Studie von den Autoren für Schlaganfallpatienten gepowert war, hat es eher einen narrativen Wert, wenn über andere kardiovaskuläre Ereignisse spekuliert wird – vor allem deshalb, weil die Studie wegen der erhöhten Mortalitätsrate im Placebo-Arm aus ethischen Gründen nach 1,8 Jahren vorzeitig abgebrochen werden musste.

Im übrigen dürfte die Klientel der Hochbetagten in deutschen (und westeuropäischen?) Arztpraxen völlig anders strukturiert sein (höhere Komorbidität, verstärkte Komedikation, Selbstmedikation, Compliance-Probleme) als es die Hyvet-Patienten waren. Extrapolationen verbieten sich deshalb – was natürlich niemand daran hindern kann, interessante Hypothesen zu generieren.

Auf die explizite Darstellung der relativen Risikoreduktion (RRR) habe ich bewusst verzichtet, weil diese Angaben von allen industrienahen Autoren genügend strapaziert werden. Die RRR-Werte lassen sich aber aus jeder meiner Tabellen errechnen: ARR (%) multipliziert mit 100, dividiert durch Kontrollgruppe (%).

In der Sekundärliteratur zu HYVET wurde von einigen Autoren (z. B. 2) die RRR von 30 % (Schlaganfall, total) sogar zur absoluten Risikoreduktion (ARR) überhöht. Cui bono?

Fazit: Hoher Blutdruck sollte gesenkt werden – auch bei Hochbetagten. Aber: Vorsicht vor einer sekundären Demenz.

Literatur

1. Werdan K. Intensivmedizin 2007. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1383–1387.
2. Middeke M. Hypertensiologie 2008. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1344–1347.

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

**115. Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Innere Medizin e.V.**

**Montag, 20. April 2009,
17.30–19.00 Uhr, Halle 4/3**

**Symposium der Arzneimittel-
kommission der deutschen
Ärzteschaft**

**„Arzneimitteltherapie-
sicherheit“**

Programm:

Moderation: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Viele Wege führen nach Rom – Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit an ausgewählten Beispielen des Aktionsplans 2008/2009

Dr. med. Amin-Farid Aly, Berlin, AkdÄ

Maßnahmen zur Risikominimierung – Arzneimitteltherapie spezieller Patientengruppen am Beispiel von Schwangeren und Stillenden

Dr. med. Christof Schaefer, Berlin, Mitglied der AkdÄ

Neue Arzneimittel 2008/2009 – eine kritische Bewertung

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg, Mitglied der AkdÄ