



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. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 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

Rabattvertrags-El Dorado Deutschland – Wissen alle immer, was sie tun? Seite 50

Das aktuelle Thema

Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet Seite 53

Therapie aktuell

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Haloperidol im Vergleich zu „atypischen“ Neuroleptika: Eine praxisnahe Studie Seite 55

Wie beugt man Infektionen intravenöser Katheter vor? Seite 57

Die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat allein und in Kombination mit Etanercept Seite 60

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Rivaroxaban und Dabigatran – ein Fortschritt in der oralen Antikoagulation? Seite 61

Neue Arzneimittel des Jahres 2008 Seite 66

Kommentar der Redaktion zum Artikel „Micafungin und Anidulafungin – neue Optionen zur Behandlung von Candidämie und invasiven Mykosen?“ Seite 69

Neue Arzneimittel

RoActemra® (Tocilizumab) Seite 69

Stelara™ 45 mg Injektionslösung (Ustekinumab) Seite 71

Übersicht über die bis zum 18.03.2009 von der AkdÄ insgesamt veröffentlichten Informationen zu Neuen Arzneimitteln Seite 72

Zitate

Oseltamivir bei H5N1 Grippevirus-Infektion wirksam Seite 72

Rabattvertrags-El Dorado Deutschland Wissen alle immer, was sie tun?

Der jährliche Anstieg der Arzneimittelausgaben lässt Steigerungsraten von jeweils 5 % – 6% im Schnitt der letzten Jahre erkennen: Weder der Prüf- und Budgetdruck auf die Ärzte, noch eine eindrucksvolle Rabattvertragslandschaft verhindern Ausgabensteigerungen, die weit über den Einnahmewachsen der Kassen liegen.

Das Ziel aller Kostendämpfungsgesetze der zurückliegenden Jahre war jedoch: Durch wirtschaftlichen Druck auf die Ärzte zu einer sparsamen Verordnung und durch Vertragswettbewerb samt Rabattierung zu einer Ausgabendämpfung zu kommen. Dieses Ziel wurde nur bestenfalls partiell erreicht.

Kompetenz-Verlust bei den Ärzten

Bei den Ärzten hat sich durch das dichte Netz der Wirtschaftlichkeitsprüfungen eine so stark resignative Haltung entwickelt, dass sie sich nahezu kampf- und klaglos ihre Kernkompetenz einschränken lassen – nämlich ihre Verordnungsfreiheit. Sie lassen es geschehen, dass die konkrete Medikamentenauswahl durch den Apotheker rabattvertragskonform erfolgt. Man bescheidet sich auf die Wirkstoffauswahl, Dosis und Menge und nimmt dabei in Kauf, dass die Therapietreue leidet, Tabletten-Verwechslungen häufiger vorkommen und Arzneimittel mit problematischer Bioverfügbarkeit und enger therapeutischer Breite nicht patientenfürsorglich vom Austausch befreit werden. Nur ca. 15 % aller Medikamente werden durch das aut idem-Kreuz des Arztes auf dem Rezept in der Apotheke so abgegeben, wie die Verordnung auch lautet. Und niemand untersucht systematisch, welche Auswirkungen dies auf die Therapietreue hat.

Kollateralschäden

Einzelberichte aus Praxen über schwere Blutungs-Ereignissen durch Verwechslungen bei dem Schachtel-durcheinander von Phenprocoumon-Generika, Fallberichte über Anfallsereignisse bei wirkstoff- und dosisgleichen Umstellungsmanövern aus Preisgründen sind wohl nur die Spitze eines Eisbergs. Dass COPD-Patienten in der Handhabung der unterschiedlichen Dosiergeräte große Probleme haben, ist allgemein bekannt. Warum es zur Inhalation von Corticoiden, Sympathomimetica etc. eine so große Zahl von äußerst unterschiedlich zu bedienenden Geräten gibt, ist aus der Sicht des Patienten ein großer Nachteil. Es sollte ein oder zwei bewährte Systeme geben – mehr nicht.

Therapie-Verantwortung

Wenn all diese Besorgnisse über die Verschlechterung der Arzneimittelsicherheit und Therapietreue offenbar werden, wird an den Ärzten der Vorwurf hängenbleiben, dies nicht verhindert zu haben. Durch Ausschluss der Substitution in der Apotheke hatte es der Arzt ja in der Hand, dies zu verhindern. Dass aber der Arzt dem Druck auf die Wirtschaftlichkeit seiner Verordnung ausweicht, indem er das Rabattvertragsgeschehen zulässt, wird dann kaum als Entschuldigung angenommen werden: Der Arzt ist und bleibt der Therapieverantwortliche.

Und die Kassen-Manager werden ihre Hände in Unschuld waschen, weil sie als pharmakotherapeutische Laien zwar etwas von Rabattabschlägen und Arzneimittelbudget-Kontrolle im Vertragswesen verstehen, nichts aber von den Fallstricken eines individuellen Arzneimittelmanagements in einer Arztpraxis.

Die Landschaft

Das Jahr 2009 wird wegen des einheitlichen und für viele Kassen vermutlich nicht ausreichenden Beitragssatzes und der in ihrer Höhe nicht kalkulierbaren „Ausschüttungen“ aus dem Gesundheitsfond die Rabattlandschaft noch kräftig erweitern und noch unüberschaubarer werden lassen. Den Kassen bleibt auch gar nichts anderes übrig als im Wettbewerb mit den anderen alles zu versuchen, Ausgaben zu reduzieren, koste es, was es wolle. Denn eine Erweiterung der Einnahme-Basis ist nur über einen Zusatzbeitrag möglich, den die Versicherten einer Kasse allein, wenn auch in geringer Höhe, schultern müssten. Da droht Mitgliederschwund bei den guten Risiken. Die Teuren und Kranken wechseln die Kassen nicht.

Generalrabatt?

Die Ministerin – wohl wissend, dass den Ärzten und den Krankenhäusern beitragsrelevante Finanz-Zusagen gemacht wurden – hat bislang die Mittel aus dem Gesundheitsfonds als ausreichend bezeichnet. Von einem „Gesundheitsfondsfinanzierungsbegleitgesetz“ mit einem Generalrabatt von 10 % auf alle Nichtfestbetragsarzneimittel wird bislang noch nicht gesprochen. Ein Generalrabatt von 10 % würde die Arzneiausgaben um 2,0 Mrd. Euro sinken lassen. Die Rabattbereitschaft aller Hersteller rezeptpflichtiger Arzneimittel ist groß. Viele Hersteller haben Rabattabschläge längst bei der Festlegung des Herstellerabgabepreises einkalkuliert und die Preise in Deutschland als Referenzpreisland für Europa und Kanada traditionell hochgezogen. Der Wettbewerb ist vom Gesetzgeber gewollt. Die Auguren sprechen zur Zeit davon, dass durch die gesetzlichen Vorgaben „Deutschland mit an die Spitze der dynamischsten Pharmamärkte weltweit“ gerückt wird (1).

Generika-Rabatte

Die breiteste Einstiegspforte zu Rabattverträgen zwischen Kassen und Herstellern ist das weite Segment des bedeutsamen Generika-Markts in Deutschland. Durch einen weltweit beispiellosen Umstellungsprozess vom Original auf das Generikum ist es den deutschen Kassenärzten gelungen, rund 80 % aller Originale durch Generika zu ersetzen. Zahlreiche große und kleine Generika-Hersteller bemühten sich mit viel Außendienst-Präsenz um die Verordnungsgunst der Ärzte und um durch Naturalrabatte und weitere Marketingstrategien beim Apotheker „ins Regal“ zu kommen. Das alles tritt seit dem 1. April 2008 zunehmend in den Hintergrund, weil durch das GKV-WSG die Rabattverträge nach § 130 a (8) SGBV scharf geschaltet wurden.

Motivation für die Rabattregelung wird durch zwei Kern-Elemente erzeugt: Regress-Entlastung für den Arzt, wenn er das vom Rabattvertrag erfasste Arzneimittel nicht durch aut idem Ausschuss behindert. Zuzahlungsbefreiung für den Patienten, sofern er als Chroniker dieses Privileg nicht ohnehin hat und seine Kasse dies ermöglicht.

Kellertreppen-Effekte

Diese Rabatt-Direktverträge zwischen Kassen und Herstellern wirken. Skandalös aus ärztlicher Sicht ist allerdings: Ob und wie viel gespart wird, bleibt Betriebsgeheimnis. Die „Kollateralschäden“ am Patienten (siehe oben) sind nicht quantifizierbar. Die rechtlichen Querelen über die „richtige“ Ausschreibung sind verwirrend. Und der Markt bewegt sich trotz einer kräftigen Absenkung im Festbetragsmarkt vor der Rabattierung schrittweise aber deutlich nach unten. Selbst Kenner des Marktes haben einen derart tiefen Abstieg auf der Kellertreppe nicht für möglich gehalten. Wie weit manch einer von einer gerade noch zumutbaren Erlösschmälerung entfernt ist, wird nicht laut verkündet. Alle sind sich jedoch einig: Marktbereinigungen stehen bevor.

Genauso, wie es bei den Generikafirmen Solvenzprobleme geben wird, ist dies je-

doch auch für Krankenkassen möglich geworden. Auch da sind Zwangsfusionen möglich und wahrscheinlich geworden. Denn allein durch Generika-Rabattverträge ist keine Kasse zu retten, die sich in finanziellen Schwierigkeiten befindet. Dafür sind die erzielbaren Spar-Volumina zu klein. Dazu ein Beispiel: Kostet ein Generikum im Herstellerabgabepreis 15,- Euro, dann ist ein Rabatt von 20 % gerade mal 3,- Euro wert. Da muss man schon tausende Versicherte haben, die dieses Medikament benötigen, um auf ein entlastendes fünfstelliges Einsparvolumen zu kommen.

Originalpräparat-Rabatte: nicht im Interesse einer sicheren und rationalen Arz- neitherapie

Erst allmählich öffnet sich die Vertragsfront im Originalpräparate-Markt. Ein genauer Einblick in diese Vertragslandschaft wäre erst dann möglich, wenn auch die Höhe der Rabattabsenkungen bekannt wäre. Aus Sicht einer um rationale und wirtschaftliche Therapie bemühte Ärzteschaft sind die Intentionen und Konsequenzen der Rabattverträge höchst fragwürdig. Vier Beispiele seien genannt:

1. Rabattverträge bei Erstattungsausschluss (kurzwirksame Insulin-Analoga, Sortis®: cost-sharing mit der Deutschen BKK).
2. Rabattverträge zur Verlängerung des Lebenszyklus eines Präparats bei drohendem Patentverlust und beginnendem generischen Wettbewerb:
 - Olanzapin/Zyprexa®
 - Risperidon/Risperdal®
 - Esomeprazol/Nexium®
 - Clopidogrel/Plavix®
3. Rabattverträge bei Hochpreispräparaten mit cost-sharing
 - Ranibizumab/Lucentis®
 - Bevacizumab/Avastin®
4. Rabattverträge (risk share & money back) für Neuzulassungen zur Erreichung einer frühen Markt-Durchdringung

- Zolendronat/Aclasta®, manifeste Osteoporose
- Myfortic®, Certican®, Sandimmun® Optoral, Abstoßungsverhinderung nach Nierentransplantation

Diese beispielhaft erwähnten Rabattvertragsversionen (1–4) signalisieren deutlich, dass die Vertragspartner auf der Kassenseite ziemlich blauäugig am Verhandlungstisch erschienen sind. Man spürt, wie der enorme Informationsvorsprung, den der Hersteller für seine Produkte hat, zum Vertragsvorteil für ihn gewirkt hat. Die Prinzipien der rationalen Pharmakotherapie wurden nicht oder nicht ausreichend beachtet. Zu ihnen gehört z. B. die Zurückhaltung bei der Verordnung von erst kürzlich zugelassenen Wirkstoffen. Weitgehend unerprobten neuen teuren Therapien wurde bequem der Steigbügel für eine schnelle Marktdurchdringung gehalten (Aclasta®/Avastin®), Auslaufpräparate im Übergang zum preiswerten generischen Wettbewerb wurde noch ein vertragliches „Austragsstübchen“ gewährt. (Clopidogrel, Olanzapin, Risperidon). Kein Wunder, dass die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft ein scharfes Negativvotum (2) abgegeben hat. Mehrheitlich liegen die Vorteile dieser Verträge nur auf Seiten der Hersteller mit höchst überschaubaren finanziellen Risiken. Dies bedeutet für die Kassenseite nicht, die Finger von solchen Verträgen zu lassen, sondern vor Abschluss solcher Verträge, wenn sie zu einer beiderseitigen Win-Win-Situation führen sollen, sich schlau zu machen. Es gibt im System der Selbstverwaltung samt MDK – aber auch außerhalb – genügend kritischen Sachverstand z. B. der AkdÄ.

Andere Verträge

Diesen kritischen Sachverstand wird man umso mehr brauchen, wenn man zu Verträgen außerhalb des Kollektivvertragssystems kommen möchte:

- Integrierte Versorgung (§ 140 ff SGBV)
- Hausarztzentrierte Versorgung (§ 73b und c SGBV)

- Disease Management-Programme (§ 136 f-g SGBV)
- Medizinische Versorgungszentren (§95 SGBV)

Um nur ein Beispiel herauszugreifen: Der viel diskutierte Hausarztvertrag in Baden-Württemberg hat eine wichtige Arzneimittelparkomponente. Der versprochene Honorarmehrbedarf für die Ärzte wird zu einem Teil aus den geforderten Einsparungen im Arzneimittelbereich finanziert. Dazu erhält der am Vertrag teilnehmende Arzt eine spezielle EDV-Unterstützung. Sicher eine gute Sache.

Einsparvolumina?

Aus den bisherigen Erfahrungen an andern Orten Deutschlands ist jedoch zweierlei zu erwarten: Die Ärzte werden sich nur langsam auf eine andere als die ihnen gewohnte Arzneitherapie „umprogrammieren“ lassen, weil der Patient mit seinen eigenen Vorstellungen nicht willenlos folgt. Die hochpreisigen Behandlungen der Patienten mit Spezialpräparaten, zu denen es keine preiswerten Alternativen gibt, konterkarieren seit Jahren die Sparbemühungen der Ärzte. Man kann im Generika- und Me-too-Segment des Marktes auch beim besten Willen nicht so viel sparen, um den notwendigen Mehrbedarf für innovative Spezialpräparate kompensieren zu können. Das aber führt bei weiter steigenden Arzneimittel-Ausgaben auch bei der AOK Baden-Württemberg insgesamt nicht zu den wünschenswerten finanziellen Verteilungs-Spielräumen für Honoraraufbesserungen auf lange Sicht. Dies gilt auch, wenn die dem Hausarztvertrag beigetretenen Ärzte unter Beachtung der PC-gestützten Vorgaben sparen und teure Spezialpräparat-Verordnungen den Rheumatologen, Onkologen und Nervenärzten überlassen, wo auch die Therapie-Indikation primär gestellt wird.

Es ist ein insgesamt auffälliges Merkmal dieser neuen Vertragslandschaft, dass die eigentlichen Veranlasser der Hochpreis-Verordnungen weitgehend keine oder nur eine absolut untergeordnete Rolle spielen. So richtig einbezogen werden sie nicht.

Dreiseitige Verträge

Bei den hochpreisigen TNF-alpha-Inhibitoren, den Interferonen bei MS oder Hepatitis gibt es sicherlich konkurrierende Unternehmen, die sich gerne Wettbewerbsvorteile durch Rabattverträge verschaffen würden, wenn sie denn eine Umsatzgarantie hätten. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei manchen Onkologika. Umsatzgarantie bekommt man bei diesen Wirkstoffen jedoch nur, indem man die Verordner als Partner in das Vertragsgeschäft einbezieht. Denn die Produkte, um die es hier geht, sind ähnlich aber nicht gleich. Eine automatische Substitution durch den Apotheker ist nicht erlaubt.

TNF-alpha-Inhibitoren kosten in den USA innerhalb der HMOs¹ nur die Hälfte unserer Preise. Ärzte innerhalb einer HMO sind jedoch verpflichtet, nur die Substanz zu verordnen, die von der HMO unter Rabattvertrag genommen wurde. Was dort nicht unmöglich ist, kann hier auf vertraglicher Basis gangbar gemacht werden, wenn die Anreizstrukturen richtig gesetzt werden. Da es sich um eine kleine Verordnergruppe handelt, die insbesondere in der Rheumatologie und der Neurologie im Einkommen nicht auf Rosen gebettet ist, bietet sich ein solches Modell auf regionaler KV-Ebene an. Letztere ist als Verhandlungsführer der Gruppe einzubeziehen, weil die Vertragsumsetzung ohnehin über das KV-System erfolgen muss, um den Bürokratie-Aufwand klein zu halten.

Zusammenfassung

Die Kosten- und Einnahme-Situation der Krankenkassen unter Gesundheitsfonds-Konditionen und ausreichenden gesetzlichen Vorgaben für Wettbewerb und Rabattverträge mit den Arzneimittel-Herstellern führt zu einer vielfältigen und wenig transparenten Vertragslandschaft. Auf die Ausgabenanstiege der Märkte in Höhe von 5 % – 6 % wird das alles keinen Einfluss haben. Aber hunderte von Pharma-Experten aus den Herstellerhäusern verhandeln mit mehr als hundert verschiedenen Kassen über Rabatte von tausenden von Fertig-Arzneimitteln. Ein gigantischer Aufwand mit

negativen Auswirkungen auf manchen Patienten ohne dramatischen kostendämpfenden Effekt. Der Rabattwille der Hersteller und die bereits laufenden Rabattverträge signalisieren allen Kunden: Die Rabatte sind bereits eingepreist worden. Da gäbe es einfachere Wege, sie über die GKV zu realisieren!

Literatur

1. Zeiner R: Vertragswettbewerb und Modellvorhaben als strategische Optionen für Pharmaunternehmen. Pharm Ind 2009; 70: 593–600.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme zu „Cost-Sharing-Initiativen“ und „Risk-Share-Verträgen“ zwischen pharmazeutischen Herstellern und Krankenkassen bzw. Kliniken: <http://www.akdae.de/46/10/20080508.pdf>. Berlin, den 08. Mai 2008. Zuletzt geprüft: 18. März 2009.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt
Juergen.bausch@kvhessen.de*

¹ Health Maintenance Organization, ein Krankenversicherungs- und Versorgungsmodell

Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet

In „Deutsches Ärzteblatt“ (Jg. 105, Heft 47, 21. November 2008, Ausgabe A, Seite 2492 „Statin senkt Mortalität auch bei normalem Cholesterinspiegel“) wurde von „rme“ die JUPITER-Studie unter anderem mit den Worten kommentiert: „Die Statintherapie senkte die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse somit hochsignifikant ($p < 0,00001$) um 44 Prozent.“

Seit der Finanzkrise wissen nicht nur Börsianer, dass so etwas mit Leerverkauf bezeichnet werden kann. Bei diesen 44 % handelt es sich um die relative Risikoreduktion. Tatsächlich wird die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse um 1,2 % (= absolute Risikoreduktion) gesenkt. Wir alle haben während des Studiums gelernt, dass auch ein hochsignifikantes Ergebnis klinisch völlig bedeutungslos sein kann.

JUPITER – die Studie

An der „Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“-Studie beteiligten sich 1.315 Prüfarzte/Prüfzentren aus 26 Ländern, finanziell unterstützt von Astra-Zeneca (1). Einbezogen wurden 17.802 »gesunde« Personen (Männer ≥ 50 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre) mit normalen LDL-Cholesterol-Werten (< 130 mg/dl = $3,4$ mmol/l), Triglyceriden < 500 mg/dl (= $5,6$ mmol/l), aber erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) $\geq 2,0$ mg/l.

Die dem Ansatz zugrundeliegende Idee war plausibel. Ridker hatte seit Jahren wiederholt darauf hingewiesen, dass CRP als Biomarker für entzündliche Prozesse im Körper ein unabhängiger Risikofaktor für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse sein könnte (z. B. (2;3)). So war es naheliegend zu überprüfen, ob »gesunde« ältere Frauen und Männer, bei denen aber möglicherweise schon

atherosklerotische Veränderungen vorliegen (CRP $\geq 2,0$ mg/l), einen Nutzen aus einer Prävention mit Statinen ziehen könnten. Hinweise auf die antiinflammatorische Wirkung der Statine hatte Ridker bereits vor 10 Jahren gefunden, als er die Daten der CARE (Cholesterol And Recurrent Events)-Studie (Pravastatin versus Plazebo bei Patienten mit Herzinfarkt) reevaluierte (4).

JUPITER sollte vier Jahre dauern. Das „Safety Monitoring Board“ votierte jedoch für einen vorzeitigen Abbruch nach 1,9 Jahren.

Nach einer vierwöchigen Plazebophase wurden nur 17.802 Personen mit guter Compliance (definiert als Einnahme von mehr als 80 % der Plazebotabletten) von 89.890 gescreenten randomisiert: Rosuvastatin (20 mg/Tag) versus Plazebo. Die Mehrzahl der Personen war übergewichtig, 41 % wiesen ein metabolisches Syndrom auf, bei 12 % war eine vorzeitige koronare Herzkrankheit in der Familie nachweisbar. Diabetes, Leber- und Nierenfunktionsstörungen waren Ausschlusskriterien.

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt umfasste das breite Spektrum von Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revaskularisation, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache.

JUPITER – die Ergebnisse

Durch Rosuvastatin wurden das LDL-C um 50 % und CRP um 37 % reduziert. Trotz dieses massiven Einflusses auf die Biomarker war der klinische Nutzen für die „gesunden“ älteren Frauen und Männer nur minimal (Tabelle 1).

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt, in den alles nur Erdenkliche subsummiert wurde, wurde um 1,2 %

(= ARR) reduziert (2,8 % minus 1,6 %). Das entspricht einem NNT (number needed to treat)-Wert von 83 (100 dividiert durch 1,2). Mit anderen Worten: Nur bei jedem 83. »Gesunden« wurde Rosuvastatin-assoziiert eines der genannten Ereignisse (entweder 1 Herzinfarkt oder 1 Schlaganfall oder 1 Revaskularisation oder 1 Krankenhausaufenthalt oder 1 kardiovaskulärer Tod) vermieden. Bezogen auf diese einzelnen Komponenten ist der Nutzen natürlich noch viel geringer, wie aus den niedrigen ARR- und den hohen NNT-Werten zu erkennen ist. Unabhängig davon sind die RRR-Werte (berechnet % ARR multipliziert mit 100, dividiert durch % Plazebo) beeindruckend hoch. Das macht deren Angabe bei den Vertretern der Industrie so außerordentlich beliebt.

Dass bei mehr als 8.000 Personen pro Studienarm auch die kleinsten Differenzen hochsignifikant sind, ist nicht überraschend.

Es muss wohl nicht besonders betont werden, dass alle Zahlenangaben nur für den Studienzeitraum von im Mittel 1,9 Jahren gelten. Alle Extrapolationen über längere Zeiträume sind reine Spekulationen und damit unseriös.

Auffällig ist, dass unter Rosuvastatin im Vergleich zu Plazebo weniger Krebstodesfälle auftraten (0,4 % versus 0,7 %), aber mehr renale Komplikationen (6,0 % versus 5,4 %) und deutlich mehr neu diagnostizierte Diabetesfälle (3,0 % versus 2,4 %) registriert wurden.

Diskussion

Wie soll man mit der jovialen (Jupiter, Genitiv: Jovis) Botschaft umgehen, dass gesunden älteren Frauen und Männern mit einem leicht erhöhten CRP Rosuvastatin (Crestor®) oder andere Statine präventiv verordnet werden sollen –

Tabelle 1: Ergebnisse der JUPITER-Studie (modifiziert nach 1)

17.802 »gesunde« Männer (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) mit den Basiswerten LDL-Cholesterin < 130 mg/dl (3,4 mmol/l), CRP ≥ 2,0 mg/l und Triglyceride < 500 mg/dl (5,6 mmol/l) wurden randomisiert: Rosuvastatin (20 mg tgl.) versus Plazebo. Kombiniertes primäres Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revaskularisation, Hospitalisation wegen instabiler Angina pectoris oder kardiovaskulärer Tod. Beobachtungsdauer: im Mittel 1,9 Jahre.

| Ereignis | Plazebo (n = 8.901) | Rosuvastatin (n = 8.901) | ARR % | NNT n | RRR % | p |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| Primärer Endpunkt (%) | 2,8 | 1,6 | 1,2 | 83 | 44 | < 0,00001 |
| Herzinfarkt (%) | 0,7 | 0,2 | 0,5 | 200 | 65 | < 0,00001 |
| Schlaganfall (%) | 0,6 | 0,3 | 0,3 | 333 | 48 | 0,002 |
| Arterielle Revaskularisation (%) | 1,5 | 0,8 | 0,7 | 143 | 46 | < 0,0001 |
| Instabile Angina pectoris (%) | 0,3 | 0,2 | 0,1 | 1000 | 41 | 0,09 |
| Kardiovaskulärer Tod (%) * | 0,4 | 0,3 | 0,1 | 1000 | ? | ? |
| Gesamtsterblichkeit (%) | 2,8 | 2,2 | 0,6 | 167 | 20 | 0,02 |
| LDL-Cholesterin (mg/dl) | 110 | 55 | – | – | – | < 0,001 |
| CRP (mg/l) | 3,5 | 2,2 | – | – | – | < 0,001 |

* Die Zahlen konnten nur indirekt errechnet werden, da sie nicht explizit veröffentlicht wurden.
ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat RRR: relative Risikoreduktion

ohne Rücksicht auf die Cholesterolverwerte?

Die Medikalisierung gesunder Menschen wurde uns schon einmal 2003 nahegelegt, als Wald und Law (5) der staunenden Öffentlichkeit ihre „Polypill“ (bestehend aus 1 Statin, 3 Antihypertensiva, Folsäure und Aspirin) für alle Menschen über 55 Jahre vorstellten, durch die das Risiko ischämischer Herzkrankheiten um 88 % und das Risiko von Schlaganfällen um 80 % gesenkt werden sollte.

Zum Glück wurde nur wenig später die „Polymeal-Strategy“ als echte Alternative präsentiert (6). Vielleicht stellen für gesunde Menschen eine abwechslungsreiche Ernährung und körperliche Aktivität tatsächlich echte Alternativen dar. In einer Zeit, in der von Vielen der Gesundheitswahn als neue Religion angesehen wird, sollten Ärzte zurückhaltend sein und Rezepte nicht als Ablassbriefe für Patienten ausstellen, die lieber weiter „sündigen“ wollen. Nur in Parenthese sei vermerkt, dass auch Patienten mit Herzinsuffizienz keinen Nutzen von einer Therapie mit Rosuvastatin (10 mg täglich) hatten (7;8).

Übrigens erfuhren wir schon 2002 durch die HPS (Heart Protection Study)-Stu-

die, dass bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten die Cholesterolverwerte relativ belanglos sind (9). Immerhin wurden bei dieser Klientel aber durch Simvastatin (40 mg täglich) im Vergleich zu Plazebo große vaskuläre Ereignisse von 25,2 % (Plazebo) auf 19,8 % (Simvastatin) um 5,4 % (= ARR) gesenkt (NNT = 18).

Wenn jetzt mehr auf den antiinflammatorischen Effekt der Statine gesetzt wird als auf die LDL-C-Senkung, dann ist es naheliegend, über die Effektivität von Acetylsalicylsäure (ASS) im Rahmen der Primärprävention nachzudenken. Schon 2006 kamen wir jedoch zu dem begründeten Fazit, dass für eine allgemeine Primärprävention kardio-zere-

brovaskulärer Ereignisse mit ASS weder für Frauen noch für Männer eine Indikation besteht (10). In einer aktuellen Studie (POPADAD: Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) wird gezeigt, dass ASS (100 mg täglich) selbst bei Diabetikern im Verlauf von 4 bis 9 Jahren keinen Nutzen hinsichtlich kardio-zerebrovaskulärer Ereignisse bringt (11).

Literatur

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.

FAZIT

Der Nutzen einer Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei »gesunden« Frauen (≥ 60 Jahre) und Männern (≥ 50 Jahre), von denen 40 % ein metabolisches Syndrom aufwiesen, mit Rosuvastatin ist – obwohl hochsignifikant – klinisch irrelevant. Durch den vorzeitigen Studienabbruch könnte der von den Studienautoren apostrophierte Nutzen so-

gar noch überschätzt sein. Die Zahlen neu diagnostizierter Diabetesfälle war unter Rosuvastatin größer als unter Plazebo. Zahlen zur kardiovaskulären Mortalität wurden nicht explizit veröffentlicht. Durch JUPITER lässt sich eine Indikationserweiterung für Statine nicht begründen!

2. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
3. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al.: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
4. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al.: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
5. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
6. Franco OH, Bonneux L, de Laet C. et al.: The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329: 1447-1450.
7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261.
8. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al.: Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239.
9. Heart Protection Study Collaboration Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
10. Meyer FP: Zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit Acetylsalicylsäure bei Frauen und Männern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 61-62.
11. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al.: The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.

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

Therapie aktuell

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Haloperidol im Vergleich zu „atypischen“ Neuroleptika: Eine praxisnahe Studie

Die pharmakotherapeutische Basis der Schizophreniebehandlung sind Neuroleptika. Neuere, auch als „atypisch“ bezeichnete Neuroleptika zeichnen sich vor allem durch weniger extrapyramidale motorische Nebenwirkungen, wie z. B. Parkinsonoid aus, sind allerdings erheblich teurer und haben z. T. andere relevante Nebenwirkungen wie z. B. eine Gewichtszunahme und Verschlechterung des Glucose- und Fettstoffwechsels (1). Häufig wird behauptet, die neueren Neuroleptika hätten eine bessere Wirksamkeit bei der Therapie der so genannten schizophrenen Negativsymptomatik. Im Jahr 2005 hatte die große, industrieunabhängige CATIE-Studie (2) Aufsehen erregt, weil sie keine klinische Überlegenheit der neuen Neuroleptika fand.

Nunmehr haben Kahn et al. (3) erneut eine große Vergleichsstudie vorgelegt. Die Autoren wollten in einer nicht verblindeten, randomisierten zwölf-Mo-

nats-Studie die effectiveness (also die Wirksamkeit und die Verträglichkeit unter praxisnahen Bedingungen) im Gegensatz zur reinen Wirksamkeit in kontrollierten Studien (efficacy) von niedrig dosiertem Haloperidol¹ mit der moderner Antipsychotika bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie und ähnlichen Erkrankungen (schizoaffektive Erkrankungen, schizophreniforme Erkrankungen) vergleichen. Sie bemängeln, dass anhand der vorliegenden Studien die effectiveness moderner Antipsychotika nicht ausreichend gut beurteilt werden könne. Dies liege daran, dass die meisten verfügbaren Studien aufgrund rigoroser methodischer Vorgaben nicht geeignet seien, die klinische Behandlungsrealität abzubilden.

Methodik

Die Studie (3) wurde international (14 Länder), multizentrisch (50 Zentren)

durchgeführt und von AstraZeneca (Hersteller von Quetiapin), Pfizer (Ziprasidon) und Sanofi-Aventis (Amisulprid) finanziell unterstützt. Die Geldgeber hatten nach Angaben der Autoren keinen Einfluss auf Studiendesign, Datenerhebung, –Auswertung und –Interpretation sowie Publikation. Zahlreiche Autoren haben aber finanzielle Verbindungen zu verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen.

Primäres Zielkriterium war die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aus irgendeiner Ursache. Die Gründe für den Behandlungsabbruch (mangelnde Wirksamkeit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Non-Compliance, sonstige)

¹ Ein kritischer methodischer Einwand gegen viele bisherige Neuroleptika-Studien ist, dass in ihnen zu hohe Haloperidol-Dosen verwandt wurden, womit eine überlegene Verträglichkeit des geprüften jeweiligen atypischen Neuroleptikums schon vorprogrammiert ist.

wurden differenziert erfasst. Es wurden verschiedene Skalen zur Erfassung der klinischen Wirksamkeit (z. B. PANSS, CGI, GAF) und der Nebenwirkungen eingesetzt sowie zahlreiche somatische Parameter erfasst.

Ergebnisse

Von über 1000 untersuchten Patienten erfüllten 498 die Einschlusskriterien und wurden auf fünf Gruppen randomisiert. Die Dosierungen der Studienmedikamente konnten innerhalb eines vorgegebenen Rahmens nach klinischer Anforderung frei gewählt werden. Die mittleren Dosierungen lagen für Haloperidol bei 3,0 mg/Tag, für Amisulprid bei 450,8 mg/Tag, für Olanzapin bei 12,6 mg/Tag, für Quetiapin bei 498,6 mg/Tag und für Ziprasidon bei 107,2 mg/Tag.

Ein Behandlungsabbruch unabhängig von der Ursache trat unter den modernen Antipsychotika seltener auf als in der Haloperidol-Gruppe ($p < 0,0001$). Unter Haloperidol brachen 72 % der Studienteilnehmer die Studie vorzeitig ab, unter Amisulprid 40 %, unter Olanzapin 33 %, unter Quetiapin 53 % und unter Ziprasidon 45 %. Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsabbruch war unter Haloperidol mit 0,5 Monaten am kürzesten, unter Olanzapin am längsten (6,3 Monate).

Auch ein Behandlungsabbruch auf Grund unzureichender Wirkung trat unter Haloperidol häufiger auf als unter den modernen Antipsychotika ($p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen Haloperidol und Quetiapin war dabei nicht signifikant.

Wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen brachen ebenfalls mehr Studienteilnehmer unter Haloperidol die Behandlung ab als in der gesamten Gruppe der modernen Antipsychotika ($p < 0,023$). Dieser Effekt lässt sich aber insbesondere auf die geringe Abbruchrate aus diesem Grund unter Olanzapin und Quetiapin zurückführen. Die Rate an Behandlungsabbrüchen wegen Non-Compliance unterschied sich nicht signifikant.

Nach zwölfmonatiger Beobachtungszeit hatte sich die Schwere der Symptomatik (gemessen mit PANSS, einer Skala zur

Erfassung schizophrener Positiv- und Negativ-Symptomatik) in allen Gruppen vergleichbar gebessert. Die positiven Veränderungen auf der CGI- (globaler klinischer Eindruck) und GAF (allgemeines Funktionsniveau)-Skala hingegen waren signifikant deutlicher in der gesamten Gruppe der modernen Antipsychotika. Dabei fällt allerdings auf, dass Haloperidol und Quetiapin gleich (schlecht) abschneiden, während insbesondere Amisulprid positiv auffiel. Die Notwendigkeit zu stationärer Behandlung umfasste 7 % (Ziprasidon) bis 23 % (Quetiapin). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Unter Haloperidol und Ziprasidon wurde mehr Akathisie beobachtet, als in den anderen Gruppen, unter Haloperidol trat darüber hinaus häufiger ein Parkinsonoid auf. Die Notwendigkeit für eine anticholinerge Begleitmedikation war unter Haloperidol und Amisulprid am höchsten. Studienteilnehmer unter Olanzapin benötigten signifikant häufiger zusätzliche Antidepressiva.

Eine Gewichtszunahme trat unter niedrig dosiertem Haloperidol und der gesamten Gruppe der modernen Antipsychotika in gleicher Weise auf. Allerdings war die Veränderung zum Ausgangswert deutlich am höchsten unter Olanzapin (durchschnittlich + 13,9 kg) und am niedrigsten unter Ziprasidon (+ 4,8 kg) und Haloperidol (+ 7,3 kg). In der Olanzapin-Gruppe nahmen 86 % der Studienteilnehmer mehr als 7 % gegenüber dem Ausgangswert zu. Die Nüchtern-Glukose-Werte sowie die Blutfettwerte unterschieden sich nicht signifikant. In der Gruppe der modernen Antipsychotika wurde häufiger ein erhöhter Prolaktinspiegel gemessen ($p < 0,017$), was wohl insbesondere auf den Einfluss von Amisulprid zurückzuführen ist.

Ein verlängertes QTc-Intervall trat bei 0 – 9 % ($n = 0 - 3$) der Studienteilnehmer auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen Haloperidol und den modernen Antipsychotika bestand nicht.

Kommentar

In dieser Studie wurde eine niedrige Dosierung von Haloperidol mit klinisch üb-

lichen Dosierungen moderner Antipsychotika in der Behandlung ersterkrankter Patienten mit Schizophrenie oder ähnlichen Erkrankungen verglichen. Als primäres Zielkriterium wurde ganz pragmatisch der Behandlungsabbruch unabhängig von dessen Ursache gewählt und nicht nur die reine, mit einer psychopathologischen Skala gemessene klinische Wirksamkeit. Dieses Zielkriterium wurde bereits in der CATIE-Studie (2) verwandt und als praxisnah und patientenrelevant bezeichnet (1). In dieser Studie schnitt das konventionelle Neuroleptikum Perphenazin gleich gut ab wie drei neue Antipsychotika. Nur für Olanzapin hatte sich ein Vorteil bezüglich des Zielkriteriums ergeben.

In der nun publizierten Studie ist die Symptomreduktion in allen Gruppen vergleichbar. Auch die Hospitalisierungsrate ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen Haloperidol und den modernen Antipsychotika insgesamt. Allerdings ist die Abbruchrate unabhängig von der Ursache unter Haloperidol am höchsten. Die Studienteilnehmer nahmen Olanzapin am längsten, Haloperidol am wenigsten lang ein. Warum die Studienteilnehmer – wie bereits in der Studie – am längsten Olanzapin einnehmen, ist nicht klar. In der vorliegenden Studie benötigten diese Patienten sogar häufiger Antidepressiva, so dass eine Stimmungsverbesserung nicht die Ursache sein kann. Auch die Symptomverbesserung ist unter Olanzapin nicht stärker. Dieser Effekt von Olanzapin sollte – insbesondere im Hinblick auf dessen schwere metabolische UAW mit erheblichen Langzeitfolgen – in zukünftigen Studien genauer untersucht werden.

Positiv hervorzuheben ist bei dieser Studie die hohe Fallzahl und der recht lange Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Die Dosierungen der einzelnen Medikamente konnten in bestimmten Grenzen flexibel gewählt werden, was dem klinischen Alltag näher kommt als fixe Dosierungen. Die Dosierung von Haloperidol wurde dabei so niedrig gewählt, dass nicht von vornherein mehr extrapyramidale Nebenwirkungen zu erwarten waren. Es wurden ersterkrankte

Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Rezeptorprofile noch nicht durch oft vielfache Vor-Behandlungen verändert war.

Die Durchführung einer Multi-Center-Studie hat Vor- und Nachteile. So kann zwar einerseits eine größere Fallzahl erfasst werden, andererseits ist die Kontrollierbarkeit bei 50 Zentren in 14 Ländern sicherlich erschwert. Auch die wenig einheitlichen Diagnosen (Schizophrenie, schizoaffektive Erkrankungen, schizophreniforme Erkrankungen) müssen kritisch diskutiert werden. Dies mag zwar dem klinischen Alltag nahe kommen, erschwert aber die Interpretation der Daten wegen der Unterschiedlichkeit der Erkrankungen. In jedem Falle zeigt die Studie, dass ein Vergleich von Therapie-Abbruch-Raten bei psychotischen Patienten etwas anderes misst als der übliche Vergleich der antipsychotischen Wirkung an Hand von Skalen oder Rehospitalisierungen.

Nachteil dieser Studie ist neben der fehlenden Verblindung, auf welche aus pragmatischen Gründen verzichtet wurde, die Finanzierung durch die phar-

mazeutische Industrie sowie die finanziellen Verbindungen einiger Autoren zur pharmazeutischen Industrie. Es ist gut belegt, dass derartige Studien häufiger zugunsten des sponsorierten Medikaments ausfallen, als unabhängig durchgeführte Untersuchungen (4)

Literatur

1. Bschor T: Schizophreniebehandlung: Neue Neuroleptika nicht besser als konventionelle? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 67-68.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
3. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.
4. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y et al.: Industry sponsorship and financial conflict of

FAZIT

Die modernen Antipsychotika Amisulprid, Olanzapin, Ziprasidon und Quetiapin haben sich bei Patienten, die die Medikation bis zum Studienende eingenommen haben, auch in dieser Studie nicht wirksamer hinsichtlich Symptomreduktion und Rehospitalisierung erwiesen als das klassische Haloperidol. Allerdings sind die Abbruchraten unter Haloperidol am höchsten. Die Nebenwirkungen sind erwartungsgemäß je nach Medikament unterschiedlich. Eine Therapieentscheidung bezüglich klassischer oder moderner Antipsychotika sollte auch zukünftig individuell unter Berücksichtigung des Risikoprofils getroffen werden.

interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1957-1960.

Ursula Köberle, Ärztin und Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin psychiatrie@jkb-online.de

Wie beugt man Infektionen intravenöser Katheter vor?

Einleitung

Intravasculäre Katheter werden sehr häufig zur Gabe von Medikamenten und Blutprodukten, aber auch zur hämodynamischen Überwachung eingesetzt. In den USA geht man von 15 Millionen zentralvenösen Katheter (ZVK-) Tagen pro Jahr aus. Katheterassoziierte Infektionen machen unter den Ursachen einer Sepsis bis zu 90 % aus.

Die Kontamination eines Katheters tritt in den meisten Fällen während der Anlage eines nicht-getunnelten oder eines getunnelten Katheters, (z. B. Hickman-, Demers-, Shaldon- oder Port-Katheter) auf. Dafür reichen wenige Keime, die von der Haut oder Schleimhaut des Patienten stammen. In den USA beträgt die Häufig-

keit Katheter-assoziiierter Blutstrominfektionen zwischen 5 pro 1.000 ZVK-Tage auf Intensivstationen und 8,5 pro 1000 ZVK-Tage auf Verbrennungsstationen. In Deutschland liegen die Infektionsraten auf Intensivstationen im Mittel bei ca. 2-3 pro 1000 ZVK-Tage. In den USA werden die dadurch entstehenden Kosten pro Patient auf bis zu 56.000 \$ geschätzt, die gesamten jährlichen Kosten sollen zwischen 300 Millionen bis 2 Milliarden US-\$ betragen. Betrachtet man nicht nur die Intensivstationen, so geht man in den USA von einer Gesamtzahl von etwa 250.000 ZVK-assoziierten Blutstrominfektionen pro Jahr aus. Die sogenannte „attributable mortality“ wird mit 12-25 % bei Kosten von etwa 25.000 US-\$ pro Episode angenommen.

Pathogenese von Katheterinfektionen

Eine wichtige Voraussetzung für die Pathogenität von Mikroorganismen ist ihre Fähigkeit, an einem Fremdkörpermaterial (Kunststoffkatheter) zu haften und auf diesem zu überleben. Grundsätzlich sind alle Mikroorganismen fähig, solche Fremdkörperinfektionen zu verursachen. In der Mehrzahl findet man aber Keime, die sich bevorzugt auf Haut und Schleimhäuten aufhalten. Vor allem Koagulase-negative Staphylokokken, aber auch *Staphylococcus aureus* zählen daher zu den wichtigsten Erregern von Katheterinfektionen. Koagulasenegative Staphylokokken, wie z. B. *Staphylococcus epidermidis* sind sehr gut in der

Lage, an einem Fremdkörpermaterial (z. B. an einen intravaskulären Katheter) zu haften, diesen zu kolonisieren und einen sogenannten Biofilm auf der Fremdkörperoberfläche zu bilden. Ein solcher Biofilm auf der Katheteroberfläche führt schließlich zu einer Behinderung der Wirtsabwehr. So kann eine Therapie mit Antibiotika ohne Entfernung des Katheters oft nicht zum Erfolg führen. Der Katheter sollte daher, wenn irgend möglich entfernt oder gewechselt werden.

Prävention von Katheterinfektionen

Weil zur Kontamination eines Implantats oder Katheters nur wenige Mikroorganismen ausreichen, ist es äußerst wichtig, größte hygienische Sorgfalt bei der Anlage und beim täglichen Umgang mit einem Katheter anzuwenden. Zur Vorbeugung von Katheterinfektionen gibt es nationale und internationale Hygienerichtlinien. Für Deutschland ist zur Zeit die Hygieneempfehlung des Robert Koch-Instituts zur „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen“ aus dem Jahre 2002 maßgebend. In ihr werden detaillierte Empfehlungen zur Insertion und Handhabung von Kathetern, zur Häufigkeit eines Katheterwechsels, zum Umgang mit Verbänden, Infusionszubehör, sowie intravenösen Flüssigkeiten gegeben. Bei zentralvenösen nicht-getunnelten Kathetern ist das Risiko mit Infektionsraten von im Mittel 3–8 % am höchsten. Bei getunnelten, mit einer Dacron-Manschette versehenen Kathetern liegen sie bei < 1 %. Daher sollte im Zweifelsfalle der getunnelte Katheter dem nicht-getunnelten vorgezogen werden also z. B. der Demers-Katheter dem Shaldon-Katheter. Dies besonders dann, wenn eine lange Verweildauer des Katheters beim Patienten abzusehen ist.

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich überwiegend auf den Einsatz der nicht-getunnelten Katheter, da sie das eigentliche Problem darstellen.

Katheteranlage

Mehrere Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass die Einhaltung so ge-

nannter „maximaler steriler Barrieren“ die Infektionsrate bei zentralvenösen Kathetern signifikant senkt. Darunter versteht man das Tragen eines langärmeligen sterilen Kittels, von Haube und Mund-Nasen-Schutz sowie von sterilen Handschuhen. Die Anlagestelle des Katheters soll durch ein großes steriles Abdecktuch abgedeckt werden. Vor der Katheterinsertion muss eine hygienische Händedesinfektion von allen Beteiligten vorgenommen werden. Die Punktionsstelle soll mit einem Hautdesinfektionsmittel (alkoholisches Präparat) in Kombination mit einem Mittel mit remanenter Wirkung (z. B. PVP-Jod) desinfiziert werden. Die Einwirkzeit sollte sich nach den Herstellerangaben richten.

Wahl der Zugangsstelle

Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei Wahl der Vena subclavia das Infektionsrisiko im Vergleich zur Vena jugularis interna und Vena femoralis am geringsten ist. Von einer Anlage eines zentralvenösen Katheters über die Vena femoralis wird wegen des wesentlich höheren Infektionsrisikos (ca. fünf- bis zehnmal höher als bei der Vena subclavia) abgeraten. Bei der Wahl der Zugangsstelle müssen infektiöse Risiken und die Möglichkeit mechanischer Komplikationen gegeneinander abgewogen werden.

Verbandwechsel und Pflege der Insertionsstelle

Als Verbandmaterial für zentralvenöse Katheter können sowohl Gazeverbände wie auch moderne Transparentverbände verwendet werden. Gazeverbände sollten alle 48 bis 72 Stunden gewechselt werden, Transparentverbände können fünf bis sieben Tage belassen werden. Transparentverbände bieten den Vorteil, dass die Katheterinsertionsstelle täglich inspiziert werden kann, bei Gazeverbänden muss die Insertionsstelle täglich palpirt werden. Beim Verbandwechsel ist eine aseptische Vorgehensweise anzuwenden, die Kathetereintrittsstelle soll mit einem bevorzugt alkoholischen Hautdesinfektionsmittel desinfiziert werden. Antimikrobielle Salben sollten vor allem bei Transparentverbänden nicht angewendet werden.

Wechselfrequenz von zentralvenösen Kathetern

Ein routinemäßiger Wechsel von zentralen Venenkathetern nach einem bestimmten Zeitintervall wird nicht empfohlen. Allerdings sollten Katheter, die unter eingeschränkt aseptischen Bedingungen notfallmäßig gelegt wurden, so rasch wie möglich gewechselt werden. Auch sollte man sich täglich fragen, ob man den intravasalen Zugang noch benötigt, da mit steigender Liegedauer auch das Risiko einer Infektion steigt. Ist z. B. eine Umstellung der Medikation von parenteraler auf orale Gabe möglich oder können die Medikamente auch über eine periphere Verweilkanüle gegeben werden?

Umgang mit Infusionssystemen

Die Konnektionsstellen eines zentralvenösen Katheters und des gesamten Infusionssystems stellen potentielle Eintrittspforten für Erreger dar. Deswegen muss beim Umgang mit allen Komponenten des Infusionssystems besondere hygienische Sorgfalt angewendet werden. Vor Manipulationen am System ist unbedingt eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen. Diskonnektionen des Systems sind auf das absolut Notwendige zu beschränken. Nach jeder Diskonnektion muss ein neuer steriler Verschlussstopfen verwendet werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass In-line-Filter das Infektionsrisiko bei zentralvenösen Kathetern senken, daher wird ihr Einsatz nicht empfohlen. Werden sie dennoch verwendet, müssen die Hygienemaßnahmen unverändert beibehalten werden.

Infusionssysteme für parenterale Lösungen werden in der Regel spätestens alle 72 Stunden gewechselt. Werden reine Lipidlösungen infundiert, sollen die Systeme spätestens nach 24 Stunden gewechselt werden. Bei Applikation von Blut und Blutprodukten über Infusionssysteme mit genormten Standardfiltern ist das komplette System bereits nach 6 Stunden auszutauschen.

Zur Prävention von Infektionen bei zentralvenösen Kathetern gehört auch

striktes aseptisches Vorgehen bei der Zubereitung von Infusionslösungen. Wenn möglich sollten Einzeldosisbehältnisse den Vorzug vor Mehrdosisbehältnissen bekommen. Da die Gummimembran – auch wenn sie durch einen Verschluss geschützt ist – nicht steril ist, muss sie unter Beachtung der vorgeschriebenen Einwirkzeit mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel desinfiziert werden. Bei jeder Punktion eines Mehrdosisbehältnisses müssen Spritze und Kanüle gewechselt werden, weiterhin müssen Datum und Uhrzeit des Erstanbruchs notiert werden. Bezüglich der maximalen Verwendungsdauer bei Mehrdosisbehältnissen sind die Herstellerangaben zu beachten.

Verwendung antimikrobieller Katheter

Weil trotz Anwendung strikter aseptischer Maßnahmen bei der Anlage und beim Umgang mit Kathetern ein unvermeidbares Restrisiko für eine Katheterinfektion besteht, hat man in den vergangenen 20 Jahren intensiv nach Möglichkeiten geforscht, Katheterinfektionen durch Herstellung so genannter antimikrobieller Katheter zu verhindern. Zur Zeit sind es im wesentlichen zwei Katheter, die umfangreich in verschiedenen klinischen Studien untersucht werden. Es handelt sich hierbei um einen Katheter, der Chlorhexidin und Silbersulfadiazin enthält (Arrowgard plus®, Firma Arrow, USA) sowie um einen Katheter, der mit Minocyclin und Rifampicin beschichtet ist (Cook Spectrum®, Fa. Cook Critical Care, USA). Neueste Metaanalysen zeigen, dass beide Katheter die Rate von Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen senken können. Während solche Katheter in den USA bereits seit längerem eingesetzt werden, existieren hiermit in Deutschland noch wenige Erfahrungen. Unter Abwägung möglicher Risiken, die mit solchen Kathetern verbunden sein können (z. B. allergische Reaktionen beim Chlorhexidin-Silbersulfadiazin-Katheter, Resistenzentwicklung gegen Minocyclin und Rifampicin) kann der Einsatz solcher Katheter in bestimmten Situationen (permanent hohe Katheter-assoziierte Sepsisraten) erwogen werden, obwohl die gültigen nationalen Richtlinien zur Prävention von

Katheterinfektionen zur Zeit keine Aussage zu antimikrobiell beschichteten Kathetern machen.

Etablierung von Programmen zur Reduktion von katheterassoziierten Infektionen

In den letzten Jahren sind aus den USA mehrere Studien bekannt geworden, in denen durch Einsatz verschiedener Maßnahmen zum Teil beachtliche Erfolge erzielt wurden. Zu diesen Maßnahmen gehören: tägliche Protokolle zur Überprüfung der Indikation für zentralvenöse Katheter, Personalschulung; Anwendung maximaler steriler Barrieren; Vermeidung der Vena femoralis als Insertionsstelle, Standard-Arbeitsanweisungen für die Katheteranlage, Kathetersets zur einfacheren Handhabung bei der Anlage. So konnten in manchen Institutionen die Katheterinfektionen sehr stark gesenkt werden. Auch in Deutschland sollten solche Programme etabliert werden!

Literatur

1. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al.: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1-29.
2. Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 2002; 45: 907-924.
3. Ramritu P, Halton K, Collignon P et al.: A systematic review comparing the relative effectiveness of antimicrobial-coated catheters in intensive care units. Am J Infect Control 2008; 36: 104-117.

*Prof. Dr. med. Bernd Jansen, Mainz
bjansen@uni-mainz.de*

FAZIT

Infektionen bei zentralvenösen Kathetern stellen heute die Hauptursache von primären Blutstrominfektionen dar, die zu einer Sepsis führen können. Die Häufigkeit solcher Infektionen wird bei nicht-gegunnten zentralvenösen Kathetern (Subclavia-, Jugulariskatheter) im Mittel mit 3 – 8 % angenommen. Sie entstehen überwiegend bei der Insertion des Katheters sowie später durch Manipulationen am Katheter und dem Infusionssystem. In der Mehrzahl der Fälle werden Mikroorganismen von der Haut, und der Schleimhaut des Patienten (vor allem Koagulase-negative Staphylokokken und Staphylococcus aureus) als Erreger gefunden. Gerade Staphylokokken sind sehr gut in der Lage, am Kathetermaterial zu haften, dieses zu kolonisieren und einen Biofilm zu bilden, der sie vor Angriffen durch die Wirtsabwehr und vor Antibiotika schützt.

Hygienemaßnahmen sind von entscheidender Bedeutung. Die Anlage eines zentralvenösen Katheters sollte unbedingt unter aseptischen Bedingungen („maximale sterile Barrieren“) erfolgen, Katheterinsertionen über die Vena femo-

ralis sollten vermieden werden. Täglich muss die Indikation für jeden Katheter überprüft und der Grund, weshalb er weiter erforderlich ist, protokolliert werden. Ein routinemäßiger Wechsel eines zentralvenösen Katheters ist nicht notwendig. Um bei liegendem Katheter das Kontaminationsrisiko zu reduzieren, muss strikte hygienische Sorgfalt beim Umgang mit Konnektionsstellen und bei der Zubereitung von Infusionslösungen angewendet werden. Die hygienische Händedesinfektion vor jeder Manipulation am Kathetersystem ist unerlässlich. Einzeldosisbehältnisse sollten bevorzugt verwendet werden. Detaillierte Empfehlungen zum Umgang mit intravasalen Kathetern sind vom Robert Koch-Institut im Jahre 2002 veröffentlicht worden. Der Einsatz von sogenannten antimikrobiellen Kathetern wird in Deutschland noch kontrovers diskutiert. Neueste Studien aus den USA zeigen, dass durch die Bündelung von Maßnahmen zur Reduzierung von Katheterinfektionen (Personalschulung, strikte Anwendung von Hygieneempfehlungen u. a.) erhebliche Erfolge erzielt werden können.

Die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat allein und in Kombination mit Etanercept.

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 0,8 %, die in der Regel unbehandelt einen chronischen Verlauf nimmt. Die Symptomatik wird zu Beginn der Erkrankung bestimmt durch Schmerzen, Steifigkeit, Funktions-einschränkung als Folge der Entzündung und im weiteren Verlauf dann durch zunehmende Behinderung als Folge der Gelenk- und Knochenzerstörung. Der Erfolg jeder Therapie muss an der deutlichen Reduktion der akuten Symptome und an der Verhinderung der Gelenkzerstörung gemessen werden.

Wird die Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und wird rechtzeitig eine krankheitsmodifizierende Therapie eingeleitet, so kann bei der Verfügbarkeit neuer Medikamente meist eine Remission (Symptomfreiheit) erreicht und eine Gelenkzerstörung verhindert werden – vor 20 bis 30 Jahren noch undenkbar!

In der kürzlich publizierten COMET-Studie (1) wurden Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, die bisher noch nicht mit dem Medikament Methotrexat behandelt worden waren und die eine Krankheitsdauer von weniger als zwei Jahren aufwiesen, entweder mit oralem Methotrexat plus Placebo oder mit oralem Methotrexat plus TNF-alpha-Blocker behandelt, in diesem Fall mit dem subkutan applizierten Etanercept. Die Methotrexat-Dosis zu Beginn der Studie betrug 7,5 mg/Woche und wurde dann innerhalb von acht Wochen bis auf maximal 20 mg/Woche gesteigert. Etanercept wurde in einer Dosis von 50 mg/Woche appliziert. In dieser Publikation wurden die 1-Jahres-Daten für diese beiden Gruppen berichtet. Primärer Parameter war das Erreichen einer Remission und das Verhindern des Auftretens von radiologisch nachweisbaren Gelenkdestruktionen. Eine Remission wurde bei 28 % der Patienten erreicht, die mit Methotrexat allein behandelt wurden, aber bei 50 % der Patienten in der Kombinationsgruppe, ein Unterschied, der

signifikant war. Die Verhinderung einer radiographischen Progression wurde in 80 % der Kombinationsgruppe und 59 % bei alleiniger Methotrexat-Therapie erreicht, ein ebenfalls signifikanter Unterschied. Eine 50 %ige Verbesserung der klinischen Symptomatik entsprechend der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR-Kriterien) wurde in der Kombinationsgruppe bei 71 % erreicht im Vergleich zu 49 % in der Methotrexat-Gruppe allein. Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UAW unterschied sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht.

Damit konnte diese Studie wie schon vorausgegangene Untersuchungen (2 bis 4) zeigen, dass eine Kombination von Methotrexat mit einem TNF-Blocker bezüglich Verbesserung der klinischen Symptome und Verhinderung der radiographisch nachweisbaren Gelenkzerstörung deutlich einer Monotherapie mit Methotrexat überlegen ist. Im Gegensatz zu der hier vorgestellten Arbeit wurde in einigen der zuvor durchgeführten Studien Methotrexat als Monotherapie direkt auch mit einer TNF-alpha-Monotherapie verglichen. Interessanterweise war in der heutzutage verwendeten Dosis von Methotrexat (15–20 mg/Woche) diese Medikation bezüglich klinischer Erfolgs-Parameter ähnlich gut wirksam wie eine TNF-Monotherapie. In allen durchgeführten Untersuchungen war jedoch die TNF-Therapie der MTX-Behandlung bei der Unterdrückung der röntgenologisch nachweisbaren Knochendestruktion überlegen, vermutlich über eine sehr effektive Hemmung der Osteoklasten durch TNF-Blockade. Die vorliegende Studie gibt auch Hinweise dafür, dass die hochgesteckten Ziele einer Remission und des Verhinderns der Knochenzerstörung eher erreicht werden, wenn die Behandlung früh im Verlauf der Erkrankung beginnt. In einer vorausgegangenen Untersuchung (2) mit einem ähnlichen Studiendesign jedoch mit einer deutlich längeren Krankheitsdauer

er der RA von im Mittel 6,8 Jahren (Einschlusskriterium Krankheitsdauer in der COMET-Studie weniger als zwei Jahre) wurde eine Remission bei 40 % in der Kombinationsgruppe und bei 19 % in der Methotrexat-Gruppe allein erreicht.

Wenngleich die Kombinationstherapie deutlich überlegen ist, zeigen diese Untersuchungen auch, dass bei ca. ¼ der Patienten mit einer aktiven rheumatoiden Arthritis die Methotrexat-Monotherapie auch recht effektiv ist, wenn sie in einer ausreichend hohen Dosis gegeben wird. In Anbetracht der hier dargestellten Ergebnisse stellt sich daher die Frage, ob eine initiale Kombinationstherapie bezüglich der Langzeitergebnisse einer initialen Methotrexat-Therapie mit Eskalation der Behandlung nach 3–6 Monaten durch Hinzufügung z. B. eines TNF-Blockers wirklich überlegen ist. Diese Frage gilt es in weiteren Untersuchungen zu analysieren. Dabei wird es auch darum gehen, Risikofaktoren bezüglich eines destruktiven Verlaufs der Erkrankung frühzeitig zu identifizieren, um diese Gruppe auch von Beginn an intensiver zu behandeln.

Noch zu den Kosten:

Die Jahreskosten für eine Therapie mit einem TNF-alpha-Blocker wie Enbrel® betragen ca. 23.000 Euro. Die Jahrestherapiekosten für Methotrexat in einer Dosis von 15 mg/Woche belaufen sich in der oralen Applikationsform auf 150,00 Euro/Jahr und in der parenteralen Applikationsform auf ca. 1.200 Euro/Jahr.

Literatur

1. Emery P, Breedveld FC, Hall S et al.: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-382.

2. Klareskog L, van der HD, de Jager JP et al.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.

3. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al.: Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702-710.

4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al.: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.

*Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin
joachim.sieper@charite.de*

FAZIT

In der vorliegenden Arbeit hat sich wiederum gezeigt, dass Methotrexat eine sehr effektive Therapie für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist. Diese Effektivität kann noch deutlich gesteigert werden durch eine Kombination mit einem TNF-alpha-Blocker. Diese Therapien sollten jedoch zum jetzigen Zeitpunkt, gerade vor dem Hintergrund der Kosten und möglicher Nebenwirkungen, noch nicht in Form einer initialen Kombinationstherapie sondern in Form einer sogenannten Step-up-Therapie eingesetzt werden.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Rivaroxaban und Dabigatran – ein Fortschritt in der oralen Antikoagulation?

Einleitung

Die heute verfügbaren Substanzen zur Prophylaxe, Akut- und Langzeitbehandlung von thromboembolischen Erkrankungen sind hocheffektiv: So führt die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten (VKA, Marcumar®, Falithrom®, u. a.) z. B. bei der venösen Thrombose, Lungenembolie, Vorhofflimmern und beim mechanischen Herzklappenersatz zu einer so erheblichen Reduktion von Thromboembolien, dass niemand mehr auf diese Prophylaxe verzichten möchte. Auch konnte die Thromboseprophylaxe nach operativen Eingriffen und bei konservativ behandelten Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko in Form der subkutanen Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) oder Fondaparinux die gefürchtete Komplikation einer Thrombose oder Lungenembolie erfolgreich zurückdrängen. Leider weisen aber die genannten Antikoagulantien eine Reihe von Nachteilen auf (Tab. 1), die insbesondere im Fall der VKA einerseits zu ungenügender Einstellung mit Blutungs- und Thromboembolierisiko führen, andererseits aber – und dies ist klinisch ebenso wichtig – zu einer zurückhaltenden Indikati-

onsstellung zur Antikoagulation, so dass diese hocheffektive Behandlung bei einem großen Teil der Patienten nicht zum Einsatz kommt. Die Abb. 1 gibt eine Studie aus dem Jahre 2000 zu diesem Thema wieder. Selbst wenn heute die Zahlen etwas besser liegen könnten, zeigt diese Studie die Problematik.

Die Limitationen der verfügbaren Antikoagulantien führten in den letzten Jahren zur intensiven Erforschung neuer Substanzen, die nicht die genannten Nachteile aufweisen und oral anwendbar sein sollen. Im Folgenden soll die heutige Datenlage und mögliche klinische Konsequenzen der Neuentwicklungen dargestellt werden.

Neue Antikoagulantien

Die Entwicklung neuer synthetischer Substanzen zur Gerinnungshemmung fokussiert sich im Wesentlichen auf zwei Ansatzpunkte innerhalb der Gerinnungskaskade (Abbildung 2): Zum einen die Hemmung des Faktor Xa, eines zentralen Faktors des Gerinnungssystems, und andererseits die Hemmung des Faktor II a (Thrombinhemmung), dem

wichtigen Endprodukt der Gerinnungskaskade. Theoretische Diskussionen, welcher der beiden Ansätze überlegen sei, blieben bislang unentschieden – nur die Ergebnisse von direkten klinischen Vergleichstudien werden diese Frage letztlich beantworten.

Das Studienprogramm neuer Antikoagulantien folgt heute in der Regel einem einheitlichen Muster: Zunächst werden die Substanzen in der Hochrisikoprophylaxe der orthopädischen Operationen (Hüftgelenkersatz, Kniegelenkersatz) im Vergleich zum heutigen Standard, dem NMH (niedermolekularen Heparin) bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Es folgen dann Studien zur Therapie der Thrombose und Lungenembolie, dem Einsatz bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Prophylaxe des Schlaganfalles und als letzte Indikation die Antikoagulation bei koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom, hier zumeist in Verbindung mit Thrombozytenaggregationshemmern. Zwei Substanzen, die im Entwicklungsprogramm bereits weit fortgeschritten sind, werden im Folgenden beschrieben.

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ist ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor mit einem niedrigen Molekulargewicht (437 kD), der nach oraler Anwendung mit einer Bioverfügbarkeit von 60 % – 80 % rasch resorbiert wird und innerhalb von drei Stunden Spitzenspiegel erreicht. Die Halbwertszeit beträgt neun Stunden, bei älteren Menschen 11–13 Stunden (2). Die Substanz hemmt sowohl freien Faktor Xa, wie auch den Prothrombinase-gebundenen Faktor Xa. Als direkter Faktor-Xa-Inhibitor benötigt Rivaroxaban im Gegensatz zu NMH oder Fondaparinux keinen Kofaktor wie Antithrombin. Ein Drittel der Substanz wird unverändert über die Niere ausgeschieden, zwei Drittel werden zunächst in der Leber metabolisiert, wovon jeweils die Hälfte renal und über die Fäzes ausgeschieden werden. Wegen der renalen Elimination ist die Halbwertszeit bei älteren Patienten und bei Niereninsuffizienz verlängert.

Vier Phase-3-Studien zur Thromboseprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie sind abgeschlossen (Tabelle 2). Sowohl in der Kurzzeit- wie in der Langzeitprophylaxe zeigte sich eine signifikant überlegene Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunktes (symptomatische und asymptomatische tiefe Venenthrombosen (TVT), nicht-tödliche Lungenembolie und Tod) im Vergleich zu NMH bei vergleichbarer Sicherheit bezüglich Blutungen, wobei in der RECORD-2-Studie die kurze Prophylaxe mit Enoxaparin mit der verlängerten Rivaroxaban-Prophylaxe verglichen wurde. Bezüglich der erheblich selteneren symptomatischen Ereignisse einschließlich Gesamtmortalität ergab sich eine Reduktion um über die Hälfte (5). Auch im Vergleich zur erhöhten Dosis von 2 x 30 mg Enoxaparin konnte eine überlegene Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunktes (s. o.) gezeigt werden (RECORD-4-Studie). Im Gegensatz zum europäischen Standard (40 mg Enoxaparin präoperativ) wird Rivaroxaban 6 – 10 Stunden postoperativ begonnen mit einer oralen Dosis von 10 mg. Bei der Behandlung der tiefen Venenthrombose wurde Rivaroxaban in einer fixen Dosis verglichen mit der Standardbehandlung (NMH überlappend mit

VKA). Aus den Dosisfindungsstudien wurde eine Dosis von 1 x 20 mg als optimale Dosis für das Phase-3-Studienprogramm ausgewählt. In den jetzt laufenden Phase-3-Studien wird die Akutbehandlung der Thrombose oder Lungenembolie unmittelbar mit der oralen Therapie eingeleitet, es erfolgt keine Initialtherapie mit NMH. Eine Studie zur verlängerten Sekundärprophylaxe schließt Patienten ein, bei denen der behandelnde Arzt den VKA absetzen würde. Diese Patienten erhalten entweder Plazebo oder Rivaroxaban, um festzustellen, ob die Patienten durch eine verlängerte Antikoagulation vor Rezidiven geschützt werden, und ob diese verlängerte Sekundärprophylaxe mit vermehrten Blutungen erkauft wird.

Eine weitere Studie untersucht bei 14.000 Patienten mit Vorhofflimmern die Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von 20 mg Rivaroxaban im Vergleich zu VKA bei der Prävention eines Schlaganfalls. Weitere Studien untersuchen den Einsatz zur Thromboseprophylaxe bei akut kranken internistischen Patienten, sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, hier in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern.

In Deutschland ist die Substanz zur Prophylaxe nach elektivem chirurgischen Hüft oder Kniegelenkersatz zugelassen, die Tagestherapiekosten betragen (N1) 7,73 Euro (Clexane 40 mg: 6,07 Euro).

Dabigatranetexilat (Pradaxa®)

Dabigatranetexilat ist ein Prodrug, das nach oraler Aufnahme zum aktiven Metaboliten Dabigatran (MG = 475 kD) verstoffwechselt wird, und direkt Thrombin inhibiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 6,5 % mit einem schnellen Wirkungseintritt innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden und einer Halbwertszeit von 12–17 Stunden. Etwa 80 % der Substanz werden unverändert renal eliminiert. Auch bei dieser Substanz wurde zunächst das Studienprogramm in der orthopädischen Hochrisikoprophylaxe abgeschlossen. Dabigatran wurde in den Phase-3-Studien in zwei Dosierungen (150 mg 1 x tägl. und 220 mg 1 x tägl.)

untersucht, wobei der Start der Prophylaxe 1–4 Stunden postoperativ mit der halben Dosis erfolgte. Die niedrigere Dosis kommt bei älteren Personen (> 75 Jahre) und moderater Einschränkung der Nierenfunktion (30–50 ml/min Kreatinin-Clearance) zum Einsatz. Im Vergleich zur europäischen Standarddosis von 40 mg Enoxaparin präoperativ konnte das Nicht-Unterlegenheitsziel der Studien erreicht werden, während im Vergleich zur höheren amerikanischen Dosis (2 x 30 mg Enoxaparin) die Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht wurde. Aufgrund der Ergebnisse der europäischen Studien wurde die Substanz im März 2008 von der EU-Kommission zur Hochrisiko-Thromboseprophylaxe bei elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen, die Tagestherapiekosten betragen 8,44 Euro (N1) Weitere Studien untersuchen Dabigatran bei der Behandlung der venösen Thromboembolie und der verlängerten Sekundärprophylaxe, wobei eine Studie (Re-Medy) Dabigatran mit VKA vergleicht, während die Re-Sonate Studie Patienten untersucht, bei denen VKA abgesetzt werden kann: Hier wird eine neue Substanz mit Plazebo verglichen.

Dabigatran wird in einer weiteren Studie (RE-LY) in zwei unterschiedlichen Dosierungen (2 x täglich 110 mg oder 2 x täglich 150mg) bei Patienten mit Vorhofflimmern gegen Warfarin über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht (n = 18.000). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird die Substanz innerhalb von 14 Tagen zusätzlich zu Aspirin und Clopidogrel untersucht.

Mögliche Vorteile

Im Vergleich zu den in Tabelle 1 aufgeführten Nachteilen der bisherigen Antikoagulantien haben beide neue Substanzen den Vorteil der oralen Anwendbarkeit in einer fixen, körpertunabhängigen Dosierung, die kein Gerinnungsmonitoring erfordert. Im Vergleich zum VKA besteht der Vorteil einer kurzen Halbwertszeit mit guter Steuerbarkeit sowohl im Falle von auftretenden Blutungen, als auch im Hinblick auf die unter VKA problematische Situation der Überbrückung bei Eingriffen oder Ope-

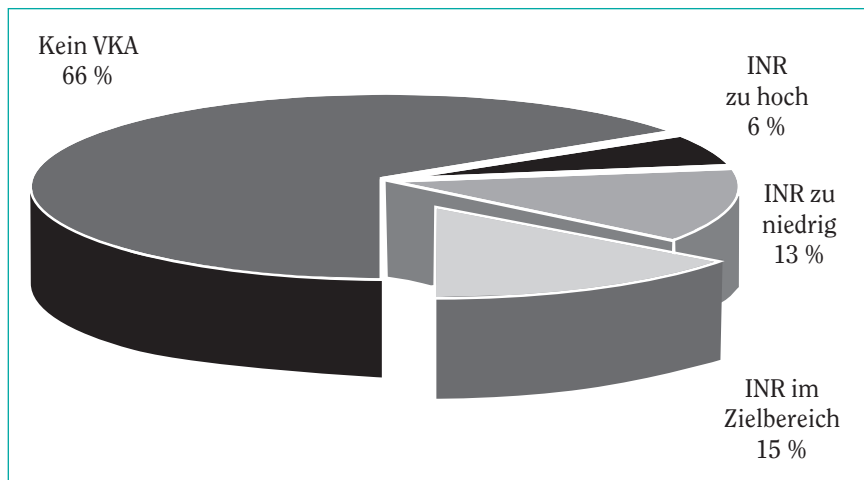
rationen. Bei deutlich vereinfachter Anwendung ist von einer höheren Patientenakzeptanz und Therapietreue auszugehen. Einen besonderen Vorteil bietet die orale Anwendbarkeit insbesondere für alle Situationen, in denen eine verlängerte Thromboseprophylaxe (z. B. nach orthopädischen Hochrisikoeingriffen) erforderlich ist. Hier führte die Notwendigkeit von subkutanen Injektionen nicht selten zu praktischen Umsetzungsproblemen. Der postoperative Beginn der Thromboseprophylaxe vermeidet eine Gerinnungshemmung während der Operation, was bezüglich des Blutungsrisikos, insbesondere aber auch bei der rückenmarksnahen Anästhesie von Vorteil ist. Aufgrund der bisher vorliegenden Dosisfindungsstudien ergibt sich die Hoffnung auf ein im Vergleich zu VKA breiteres therapeutisches Fenster. Da darüber hinaus die Probleme der inter- und intraindividuellen Variabilität der VKA bei den neuen Substanzen nicht bestehen, ist in der Praxis eine zuverlässigere Einstellung zu erwarten. Thrombozytenkontrollen sind wegen des fehlenden HIT-Risikos nicht erforderlich.

Mögliche Risiken

Nachdem der erste orale direkte Thrombininhibitor Ximelagatran (Exanta®) im Jahre 2006 wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen werden musste, wird bei den neuen Substanzen diese mögliche Nebenwirkung sorgfältig beobachtet. Während bei Ximelagatran dosisabhängig Transaminasenanstiege über das dreifache des oberen Normbereiches in bis zu 10 % beobachtet wurden, finden sich solche Anstiege für Dabigatran in den Phase-3-Studien bei 0,7 % – 3 % der Patienten (Enoxaparin 0,9 % – 5 %), mit Rivaroxaban 1,6 % – 2,0 % (Enoxaparin 1,7 % – 4,7 %).

Wie bei NMH und Fondaparinux muss bei den neuen Substanzen eine mögliche Niereninsuffizienz beachtet werden, so dass bei hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kontraindikation für die neuen Substanzen zu rechnen ist, und bei eingeschränkter Nierenfunktion ggf. eine Dosisreduktion zu beachten ist. Eine orale postoperative

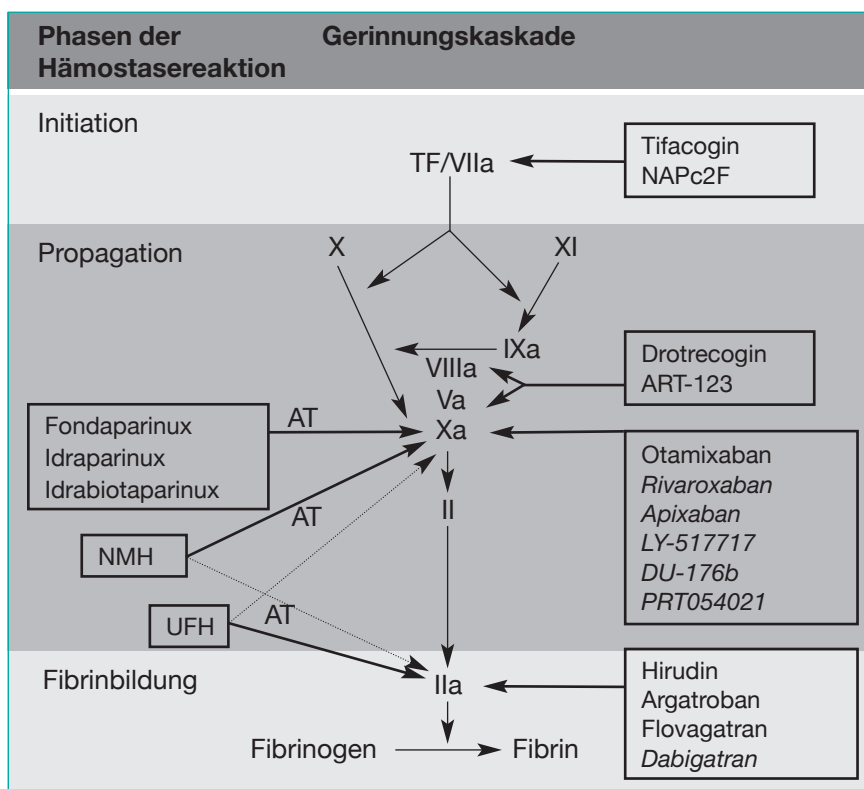
Abbildung 1: Therapie mit Vitamin K Antagonisten: Probleme bei der Umsetzung im klinischen Alltag. INR im Zielbereich: 2,0 – 3,0



Nach Samsa GP et al: Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation: Results of a Review of Medical Records From 2 Communities (6)

Abbildung 2: Angriffspunkte der neuen Antikoaganzien in der Gerinnungskaskade (nach 1 und 4).

Indirekt, über Antithrombin (AT) vermittelt wirkende Substanzen sind links dargestellt, direkt wirkende in der rechten Bildhälfte. Oral wirksame Substanzen sind kursiv dargestellt.



Thromboseprophylaxe könnte zudem durch postoperative Übelkeit und Erbrechen erschwert sein. Bei längerem postoperativem Erbrechen müsste ggf.

zunächst eine parenterale Standardprophylaxe erfolgen. Studien zu Patienten in der Allgemeinchirurgie liegen bislang nicht vor.

Aussichten

Die neuen, oral verfügbaren Antikoagulantien Dabigatran und Rivaroxaban haben das Potenzial, die zahlreichen praktischen Probleme der Heparine und der Vitamin K-Antagonisten (VKA) zu lösen: Besondere Vorteile ergeben sich durch die orale Anwendbarkeit bei der verlängerten Thromboseprophylaxe und die im Vergleich zu VKA zuverlässigere, besser steuerbare und einfachere Antikoagulation ohne Gerinnungskontrollen. Damit besteht das Potenzial einer verlängerten Sekundärprophylaxe bei Patienten mit venöser Thromboembolie und die Möglichkeit einen größeren Teil der Patienten mit Vorhofflimmern vor einem Schlaganfall zu schützen. Der Preis der neuen Substanzen liegt im Bereich der NMH (s. o.), also derzeit deutlich über dem der VKA. Daher ist es aus Kostengründen unwahrscheinlich, dass jene Patienten, die mit VKA gut und zu-

verlässig eingestellt sind (Abb. 1) in absehbarer Zeit auf die neuen Substanzen umgestellt werden. Für den größeren Teil der Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder denen die orale Antikoagulation überhaupt vorenthalten wurde, könnte – nach Vorliegen der Studienergebnisse – in einigen Jahren eine neue Therapieoption eröffnet werden.

Literatur

1. Bauersachs RM: [New anticoagulants]. Hamostaseologie 2008; 28: 21-26.
2. Harenberg J, Wehling M: Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. Semin Thromb Hemost 2008; 34: 39-57.
3. Bauersachs RM: Behandlung thromboembolischer Erkrankungen: Welche Chancen bieten die modernen Marcu-

mar-Alternativen? Cardiovasc 2005; Heft 5: 33-38.

4. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM: New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 234S-256S.

5. Turpie AG, Lassen MR, Kakkar AK et al.: A pooled analysis of three pivotal studies of rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: effect on symptomatic venous thromboembolism, all-cause mortality and bleeding. Poster; European Society of Cardiology Congress: Munich 2008.

6. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB et al.: Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. Arch Intern Med 2000; 160: 967-973.

Tabelle 1: Nachteile der Heparine und der Vitamin K Antagonisten (VKA) und klinische Konsequenzen

UFH = unfraktioniertes Heparin, NMH = niedermolekulares Heparin; AT = Antithrombin HIT = Heparin induzierte Thrombozytopenie

| Heparine | Konsequenzen |
|---|--|
| indirekte Hemmung von Faktor IIa und Xa | benötigen Kofaktor (Antithrombin) zur Wirkung; verminderte Wirksamkeit bei AT-Mangel |
| parenterale Anwendung [iv und sc (UFH) oder sc (NMH)] | Vorbehalte der Patienten, im ambulanten Bereich praktische Umsetzungsprobleme |
| UFH: kurze Halbwertszeit | Anwendung mehrfach täglich oder Dauerinfusion |
| UFH: bei therapeutischen Indikationen, Gerinnungsmonitoring erforderlich | personal- und zeitintensiv |
| UFH und NMH: Risiko für HIT | Überwachung der Thrombozytenzahl erforderlich |
| NMH: renale Elimination | Dosisreduktion bzw. Kontraindikation bei stark eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich |
| Vitamin K Antagonisten | |
| genetisch bedingte Variabilität der Wirkung (z. B der Vitamin K Epoxidreduktase) und der CYP2C9-Metabolisierung | große inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite der Dosierung, engmaschiges Monitoring (INR) erforderlich |
| enges therapeutisches Fenster | Monitoring erforderlich, Blutungsrisiko bei Überdosierung, fehlender therapeutischer Effekt bei Unterdosierung; Angaben mit bis zu 24 % aller medikamenteninduzierten Todesfälle |
| Interaktionen mit einer Vielzahl von Medikamenten | engmaschige Kontrollen und Dosisanpassung bei Änderung der Begleitmedikation |
| Interaktionen mit Nahrungsmitteln (Vitamin K) | diätetische Einschränkungen, Complianceprobleme; cave Multivitaminpräparate mit Vitamin K-Anteil! |
| lange Halbwertszeit | schlechte Steuerbarkeit, Notwendigkeit für perioperatives Bridging mit Blutungs- und Thromboemboliegefahr |
| Latenzzeit bis zur vollen Wirksamkeit: 2–7 Tage | überlappende Therapie mit Heparin notwendig |

Ergebnisse der Phase 3 Studien in der orthopädischen Chirurgie für Rivaroxaban und Dabigatran

EU = europäisches Standardregime: 40 mg Enoxaparin, präoperativ begonnen; US = nordamerikanisches Standardregime: 2 x 30 mg Enoxaparin, post-operativ begonnen; VTE = venöse Thromboembolien

Tabelle 2

| Rivaroxaban | | | | | | | | | |
|-------------|------------------------|--------------------------------|-------|------------------------|-------------|-------------------|-------------|------------|-------------------------------|
| Studie | Indikation | Komparator | n | Venöse Thromboembolien | | Schwere Blutungen | | | Wirksamkeits-Vergleich |
| | | | | Enoxaparin | Rivaroxaban | Enoxaparin | Rivaroxaban | Enoxaparin | |
| RECORD 1 | Hüft-TEP (35 Tage)* | 40 mg Enox prä-OP (35 Tage) | 4.541 | 3,7 % | 1,1 % | 0,1 % | 0,3% | | Rivaroxaban versus Enoxaparin |
| RECORD 2 | Hüft-TEP (35 Tage)* | 40 mg Enox prä-OP (10–14 Tage) | 2.509 | 9,3 % | 2,0 % | 0,1 % | 0,1% | | überlegen |
| RECORD 3 | Knie-TEP (10–14 Tage)* | 40 mg Enox prä-OP (10–14 Tage) | 2.531 | 18,9 % | 9,6 % | 0,5 % | 0,6% | | überlegen |

*Dauer der Gabe von Rivaroxaban; Enox = Enoxaparin

Tabelle 3

| Dabigatran | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|-------------------------------------|-------|----------------|-----------|--------|-------------------|-----------|-------|-------------------------------------|
| Studie | Indikation | Komparator | n | VTE+Mortalität | | | Schwere Blutungen | | | Wirksamkeits-Vergleich |
| | | | | 75/150** | 110/220** | Enox | 75/150** | 110/220** | Enox | |
| RE-MODEL | Knie-TEP (8 Tage)*** | 40 mg Enox prä-OP (8 Tage) | 2.076 | 40,5 % | 36,4 % | 37,7 % | 1,3 % | 1,5 % | 1,3 % | Nicht unterlegen |
| RE-NOVATE | Hüft-TEP (28–35 Tage)*** | 40 mg Enox prä-OP (28–35 Tage) | 3.494 | 8,6 % | 6,0 % | 6,7 % | 1,3 % | 2,0% | 1,6 % | Nicht unterlegen |
| RE-MOBILIZE | Knie-TEP (12–15 Tage)*** | 2 x 30 mg Enox post-OP (12–15 Tage) | 2.615 | 33,7 % | 31,1 % | 25,3 % | 0,6 % | 0,6 % | 1,4 % | Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht |

** Dosierung Dabigatran in mg (erste Dosis/Folgedosen)

*** Dauer der Gabe von Dabigatran

Rupert M. Bauersachs, Darmstadt
Rupert.Bauersachs@Klinikum-Darmstadt.de

Prof. Bauersachs erhielt Honorare der Firmen Bayer-Schering, Boehringer-Ingelheim und Roche, den Herstellern von Rivaroxaban, Dabigatran und Marcumar. Diese beinhalten sowohl Vortragshonorare, wie auch Beratungshonorare bei der Planung und Durchführung von Phase II-Phase III Studien.

FAZIT

Die neuen Antikoagulantien Rivaroxaban und Dabigatran haben bei der Thromboseprophylaxe nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz den Vorteil der oralen Anwendbarkeit in einer fixen, körperrgewichtsunabhängigen Dosierung, die keine Kontrolle der Thrombozytenzahl erfordert. Sie bringen somit gegenüber den bisherigen Therapien – Heparin und Phenprocoumon (Marcumar®) – erhebliche Vorteile. Eine Niereninsuffizienz und eine Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankungen müssen allerdings be-

achtet werden. Bei den derzeit geprüften internistischen Indikationen mit einer langdauernden Anwendung werden sehr hohe Anforderungen an die Sicherheit (Hepatotoxizität?) gestellt werden müssen. Daher wird man ihre breite Anwendung erst nach Vorliegen der endgültigen Studienergebnisse empfehlen können. Die beiden neuen Substanzen sind etwas teurer als die NMH. Dem steht aber der geringere Aufwand – keine Spritzen, weniger Kontrollen – gegenüber.

Neue Arzneimittel des Jahres 2008

Im Jahr 2008 wurden 29 bisher wissenschaftlich nicht allgemein bekannte Wirkstoffe neu in die Therapie eingeführt (siehe Tabelle). Entsprechend den Anforderungen des derzeit verbindlichen Arzneimittelgesetzes (AMG '76) sind die zugrundeliegenden Arzneimittel von den Zulassungsbehörden (BfArM, EMA) auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft worden. Eine Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit innerhalb des Indikationsgebietes wird nach den Bestimmungen des Gesetzes jedoch nicht verlangt und wäre als Bemessungsgrundlage im Rahmen des Zulassungsverfahrens auch unzulässig. Für den Einsatz in der Praxis ist eine solche Bewertung jedoch unerlässlich, da gegebenenfalls die bisher verbindlichen therapeutischen Maßnahmen neu zu überdenken sind. Die Bewertung des Innovationsgrades (A–D, siehe Tabelle) ist allerdings in der Regel dadurch beeinträchtigt, dass für die meisten neuen Arzneistoffe nur Informationen über die pharmakologischen Eigenschaften in vitro bzw. im Tierexperiment vorliegen oder in ersten klinischen Studien an Patienten festgestellte Wirkungen bekannt sind. Ausreichende therapeutische Erfahrungen auf breiter Basis (Klinische Phase IV) fehlen dagegen. Insofern kann die Beurteilung der therapeutischen

Wertigkeit neuer Arzneimittel prinzipiell nur vorläufig sein. Sie ist gegebenenfalls im Einzelfall zu modifizieren, wenn genauere Informationen über die Wirkungsweise und vor allem über die therapeutische Wirksamkeit sowie über die Nebenwirkungen vorliegen, die eine bessere Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlauben als dies auf der Basis der bisherigen Berichte möglich ist. Die Bewertung der neu eingeführten Arzneimittel orientiert sich an der jeweils aktuellen, vorjährigen Marktsituation innerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes. Sie basiert auf publizierten Ergebnissen zur Pharmakologie (Pharmakodynamik), Pharmakokinetik der jeweiligen Wirkstoffe sowie insbesondere auf publizierten klinischen Studien. Die in diesen Untersuchungen beobachteten unerwünschten Wirkungen waren dagegen für die Bewertung der neuen Arzneimittel von eher untergeordneter Bedeutung, da ihnen in Abhängigkeit von der Indikation im Einzelfall eine unterschiedliche Bedeutung zukommt und darüber hinaus das Auftreten seltener Nebenwirkungen in der Regel ein größeres Prüfkollektiv erfordert als in den klinischen Studien der Phase I–III üblich. Doppelbewertungen, z. B. A/C, ergeben sich aus einer unterschiedlichen Sichtweise unter pharma-

kologischen Aspekten (z. B. neuartiges Wirkprinzip) und in klinischer Hinsicht (z. B. therapeutische Äquivalenz mit bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation). Die aufgeführten rechnerisch mittleren Tagesbehandlungskosten (DDD-Kosten) wurden auf der Grundlage aller im Markt befindlichen Packungsgrößen und Dosisstärken ermittelt. Sie sind lediglich als Orientierung aufzufassen und gehen nicht in die Bewertung der Arzneimittel ein. Sie gelten in der Regel für den Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg. Eine ausführliche Beschreibung der Arzneimittelinnovationen erscheint in der Reihe „Neue Arzneimittel“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart) sowie als Kurzfassung in Schwabe/Paffrath, Arzneiverordnungs-Report (Springer Verlag Heidelberg).

*Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke, Köln
uwe.fricke@uk-koeln.de*

Neue Arzneimittel 2008

| ATC | Wirkstoff | Handelsname | Indikation | EU 1 | Klassifikation | DDD | DDD-Kosten (EUR) |
|---------|-----------------|-------------|--|------|----------------|---------------------|------------------|
| A04AD12 | Fosaprepitant | Ivemend | Akutes und verzögertes Erbrechen bei hochemetogener Chemotherapie | ja | B | 95 mg ² | 48,61 |
| A06AH01 | Methylnaltrexon | Relistor | Opioidinduzierte Obstipation bei unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit üblichen Laxantien | ja | A | 6 mg ² | 25,49 |
| A07AA11 | Rifaximin | Xifaxan | Reisediarrhoe bei Erwachsenen verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien | nein | B | 600 mg ³ | 9,96 |
| A10BH02 | Vildagliptin | Galvus | Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff- oder Thiazolidindionderivat | ja | C | 100 mg ² | 2,30 |

| ATC | Wirkstoff | Handelsname | Indikation | EU 1 | Klassifikation | DDD | DDD-Kosten (EUR) |
|---------|--|-----------------|---|-----------|----------------|---|------------------|
| B01AB02 | Antithrombin alfa | Atryn | Prophylaxe venöser Thromboembolie bei chirurgischen Eingriffen an Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel | ja (E) | B | 2100 IU ² 7500 IU ⁴ | 2942,84 |
| B01AE07 | Dabigatran | Pradaxa | Primärprävention venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- und Kniegelenkersatz | ja | B | 220 mg ³ | 7,78 |
| B01AX06 | Rivaroxaban | Xarelto | Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen | ja | A | 10 mg ³ | 7,41 |
| C01EB19 | Icatibant | Firazyr | Symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (mit C1-Esterase-Inhibitormangel) | ja (O) | A | 30 mg ² | 2175,45 |
| C02KX02 | Ambrisentan | Volibris | Pulmonale arterielle Hypertonie (WHO II und III) | ja (O) | C | 7,5 mg ² | 117,50 |
| C09AA15 | Zofenopril | Bifril, Zofenil | Essentielle Hypertonie, akuter Herzinfarkt | nein | C | 30 mg ² | 2,36 |
| C10AC04 | Colesevelam | Cholestagel | Reduktion der LDL-Cholesterolspiegel – Adjuvante Therapie zu Diät | ja | C | 3750 mg ² | 6,60 |
| C10AD52 | Laropiprant (Kombination mit Nicotinsäure) | Tredaptive | Fettstoffwechselstörungen (erhöhte LDL-, Tri-glyceridwerte, niedriges HDL), primäre Hypercholesterinämie in Kombination mit Statinen, wenn diese unzureichend sind. Als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Statinen | ja | A/C | 40 mg ³ (Laropiprant) + 2000 mg ² (Nicotinsäure) | 2,64 |
| D06BB11 | Docosanol | Erazaban | Herpes labialis | nein (AP) | A/C | 0,5 g ⁴ | 2,24 |
| G04BD11 | Fesoterodin | Toviaz | Symptomatische Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harndrang und/oder Dranginkontinenz, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können | ja | C | 4 mg ² | 1,46 |
| J01DH04 | Doripenem | Doribax | Nosokomiale Pneumonie, komplizierte intra-abdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen | ja | C | 1500 mg ² | 86,25 |
| J05AG04 | Etravirin | Intelence | HIV-Infektion | ja | B | 400 mg ⁴ | 20,46 |
| J05AX08 | Raltegravir | Isentress | HIV-Infektion | ja (C) | A | 800 mg ² | 35,40 |
| L01XC08 | Panitumumab | Vectibix | EGRF-exprimierendes metastasiertes Kolonkarzinom | ja (C) | B/C | 30 mg ³ | 172,00 |
| L01XE07 | Lapatinib | Tyverb | Metastasiertes Mammakarzinom in Kombination mit Capecitabin bei ErbB2 (HER2) über-exprimierenden Tumoren nach Versagen auch von Trastuzumab | ja (C) | A | 1250 mg ³ | 115,12 |

| ATC | Wirkstoff | Handelsname | Indikation | EU 1 | Klassifikation | DDD | DDD-Kosten (EUR) |
|-----------------------------------|------------------------|-------------|--|--------|----------------|---|---------------------------------------|
| L01XE08 | Nilotinib | Tasigna | Philadelphia-Chromosom-positive chronisch myeloische Leukämie (CML) in der chronisch akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Vorbehandlung mit Imatinib | ja (O) | C | 800 mg ³ | 183,26 |
| L02BX01 | Abarelix | Plenaxis | Fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom | nein | A/C | 3,6 mg ³ | 12,45 |
| N03AX17 | Stiripentol | Diacomit | Zusatztherapie bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit myoklonischer Epilepsie im Kindesalter in Kombination mit Clobazam und Valproat | ja (O) | A/D | 1000 mg ² | 14,64 |
| N03AX182 | Lacosamid | Vimpat | Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Epilepsie-patienten > 16 Jahre | ja | B | 400 mg ³ | 9,65 |
| N05CH01 | Melatonin | Circadin | Primäre Insomnie bei Patienten > 55 Jahre | ja | A/C | 2 mg ² | 1,27 |
| R01AD12 | Fluticason-furoat | Avamys | Allergische Rhinitis | ja | C | 0,11 mg ² | 0,99 |
| R06AX28 | Rupatadin | Rupafin | Symptomatische Behandlung einer allergischen Rhinitis und chronisch idiopathischen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren | nein | C | 10 mg ² | 0,77 |
| S01EE05 | Tafluprost | Taflotan | Glaukom | nein | C | 0,3 ml ² (Eindosenbehältnis) 0,1 ml ³ (Mehrdosenbehältnis) | 1,18 (Mehrdosenbehältnis: 0,93) |
| V03AB35 | Sugammadex | Bridion | Aufhebung der durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten neuromuskulären Blockade | ja | A | 280 mg ⁴ | 101,47 |
| V04CX32 ³ (L01XD04) | 5-Amino-4-levulinsäure | Gliolan | Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms | ja (O) | A | 1400 mg ³ | 1109,08 |

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

¹ EU-Zulassung: C = Bedingte Zulassung (conditional approval), E = Zulassung unter besonderen Umständen (exceptional circumstances), O = Mittel bei seltenen Leiden (orphan drug), AP = apothekenpflichtig

² definierte Tagesdosis für Erwachsene nach WHO

³ ATC/DDD-Index, amtliche deutsche Fassung 2009

⁴ berechnet nach Herstellerangaben

Kommentar der Redaktion zum Artikel

„Micafungin und Anidulafungin – neue Optionen zur Behandlung von Candidämie und invasiven Mykosen?“

(AVP 36, Ausgabe 1, Januar 2009, S. 18–19)

Nach Abfassen des Artikels sind der Redaktion die präklinischen toxikologischen Daten zu Micafungin/Mycomine bekannt geworden. Diese sind ausführlich in dem Europäischen Bewertungsbericht und in wesentlichen Teilen in der Fachinformation (Punkt 5.3) geschildert. Danach entwickelten sich bei Ratten unter einer Dosierung, die in den Ratten eine Plasmakonzentration erzeugte, die derjenigen bei therapeutischer Dosierung im Menschen entspricht, bereits nach 3-monatiger Behandlung präneoplastische Veränderung in der Leber mit nachfolgenden he-

patozellulären Tumoren, auch nach einem behandlungsfreien Intervall.

Entsprechend wurde in der Fachinformation eine eingeschränkte Indikationsformulierung für Micafungin/Mycomine als Antimykotikum der zweiten Wahl zugelassen (4.1 Anwendungsgebiete „Mycomine ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht geeignet sind“). Unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wird ausdrücklich auf die Tumore als Begründung für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung hingewiesen. Auf die

dringende Notwendigkeit zu Kontrollen der Leberwerte wird unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen ebenfalls hingewiesen. Die mögliche Tumorauslösung auch durch therapeutische Dosen von Micafungin/Mycomine relativiert die klinisch beobachtbare gute Verträglichkeit erheblich und schränkt die Anwendung stark ein.

Die hier genannten Fakten waren bei der Abfassung des Artikel noch nicht bekannt.

Die Redaktion

Neue Arzneimittel

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

RoActemra® (Tocilizumab)

Indikation

RoActemra® ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die unzureichend auf eine Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor-(TNF)-Blockern angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen. Bei MTX-Unverträglichkeit oder wenn die Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint, kann RoActemra® als Monotherapie verabreicht werden.

Bewertung

Das Arzneimittel ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den In-

terleukin-6 (IL-6)-Rezeptor, der die Aktivität von IL-6 blockiert. IL-6 wird mit der Entstehung von entzündlichen Krankheiten einschließlich rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht. RoActemra® bringt gegenüber den anderen biologischen DMARDs keine besseren Behandlungsergebnisse. Die Therapie sollte auf die zugelassene Indikation beschränkt bleiben und nur durch einen internistischen Rheumatologen, der in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahren ist, durchgeführt werden. Das Risikoprofil von RoActemra® ähnelt dem der anderen biologischen DMARDs.

Klinische Studien

Tocilizumab wurde in 5 Phase-III-Studien untersucht, an denen insgesamt

4109 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis teilnahmen. In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erhielten 1196 Patienten entweder 8 mg/kg KG Tocilizumab + MTX oder Placebo + MTX. Der primäre Endpunkt nach 24 Wochen war der Anteil von Patienten, die die Kriterien der ACR (American College of Rheumatology) 20-Response erfüllten. In der Verumgruppe erreichten 56 % der Patienten eine ACR 20-Response gegenüber 27 % der Placebogruppe ($p < 0,0001$). In einer weiteren RCT erhielten 623 Patienten mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf MTX in einer Gruppe 4 oder 8 mg/kg KG Tocilizumab oder Placebo alle 4 Wochen + MTX. Hier zeigte sich in der Verumgruppe eine ACR 20-Response von 59 % in der Verumgruppe und 27 % in der Pla-

cebogruppe ($p < 0,0001$). Bei einer doppelblinden RCT mit 499 Patienten erhielten die Patienten entweder 8 mg/kg KG Tocilizumab oder ein Placebo alle 4 Wochen kombiniert mit MTX. Die Verumgruppe zeigte eine ACR 20-Response von 50 % vs. 10 % der Placebogruppe ($p < 0,0001$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ($\geq 10\%$) ist eine Infektion der oberen Atemwege. Weitere UAW sind schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, Divertikulitis, generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse. Deshalb sollte RoActemra® bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen sowie erhöhter Infektionsanfälligkeit (z. B. Diabetes mellitus) mit Vorsicht angewendet werden. RoActemra® kann wie alle immunmodulierenden Arzneimittel das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen.

RoActemra® (Tocilizumab)
Stand: 18.03.2009

AkdÄ

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

| RoActemra® (Tocilizumab) | |
|--|---|
| Ältere Patienten | Bei Patienten ab 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Kinder und Jugendliche | Wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht zur Anwendung empfohlen. |
| Patienten mit Nierenfunktionsstörungen | Leichte Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung: Nierenfunktion muss engmaschig überwacht werden. |
| Patienten mit Leberfunktionsstörungen | Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. |
| Anwendung bei Schwangeren | Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und 6 Monate danach eine wirksame Kontrazeption betreiben. Sollte nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. |
| Anwendung bei Stillenden | Die Entscheidung der Behandlung sollte auf Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden. |

Dosierung und Kosten

| RoActemra® (Tocilizumab) | | |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| Darreichungsform | Dosis | Kosten pro Jahr [€] ¹ |
| Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | 8 mg/kg KG / 4 Wochen ² | 21.687,74 ³ + MTX |

Stand Lauertaxe: 01.03.2009

- 1 Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;
- 2 Dosierung: nicht weniger als 480 mg / 4 Wochen;
- 3 Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person Kostenberechnung.

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über in Deutschland neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen.

Ziel ist es, eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln den Vertragsärzten 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 sollen in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und anschließend von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. neu zugelassene Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels sind der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA sowie zum Zeitpunkt der Informationserstellung vorhandene klinische Studien. Im EPAR wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Studien beurteilt und welche Empfehlungen er zur Anwendung des Arzneimittels gibt.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt wurde: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>

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

Stelara™ 45 mg Injektionslösung (Ustekinumab)

Indikation

Stelara™ ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA (Psoralen Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Bewertung

Das Arzneimittel ist ein humaner monoklonaler IgG1k-Antikörper, der die Aktivität von Interleukin (IL)-12 und IL-23 hemmt. Es wird angenommen, dass IL-12 und IL-23 für die Pathogenese der Psoriasis eine Rolle spielen. Stelara™ soll unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis hat, angewendet werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, falls der Patient nach 28 Wochen nicht darauf anspricht. Erste Ergebnisse einer Studie zur besseren Wirksamkeit von Ustekinumab bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis im Vergleich zu Etanercept, einem Tumornekrosefaktor (TNF) -Blocker, müssen noch bestätigt werden. Vergleichsstudien zu anderen in dieser Indikation zugelassenen Biopharmazeutika liegen bisher nicht vor. Die Risiken schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sind denen anderer Biopharmazeutika vergleichbar.

Klinische Studien

Stelara™ wurde in 2 Doppelblind-Studien an insgesamt 1996 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die Krankheit sollte bei den Patienten so stark ausgeprägt sein, dass eine Phototherapie oder eine systemische Therapie für erforderlich gehalten wurde. Beide Studien untersuchten das Arzneimittel doppelblind mit einer randomisierten Zuteilung auf Dosierungen von 45 mg und 90 mg gegenüber Placebo über 12 Wochen. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war der Pro-

zentsatz der Patienten, die nach 12 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI-Verbesserung) von 75 % gegenüber dem Ausgangswert zeigten. In den beiden Studien wurde ein PASI-75-Ansprechen von jeweils 67 % unter 45 mg und von 66 % bzw. 76 % unter 90 mg im Vergleich zu 8 % bzw. 3 % unter Placebo beobachtet ($p < 0,001$ für alle Vergleiche gegenüber Placebo). Im weiteren Studienverlauf wurde nachgewiesen, dass sich die Erkrankung nach Absetzen verschlechtert, während unter Weiterführen der Behandlungserfolg aufrecht erhalten wird.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufigste UAW sind Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege, Depressionen, Kopfschmerzen, Myalgie und Pruritus. Zu den häufigsten schwerwiegenden UAW gehören schwere bakterielle (einschließlich Salmonellen), virale und Pilzinfektionen, die Reaktivierung latenter Infektionen (u. a. Tuberkulose) sowie kardiovaskuläre Störungen. Weitere schwerwiegende UAW sind das Auftreten von Basalzellkarzinomen und malignen Tumoren in anderen Organen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

| Stelara™ 45 mg Injektionslösung (Ustekinumab) | |
|---|--|
| Ältere Patienten | Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Kinder und Jugendliche | Wird für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen. |
| Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | Es können keine Dosisempfehlungen abgegeben werden. |
| Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | Es können keine Dosisempfehlungen abgegeben werden. |
| Anwendung bei Schwangeren | Anwendung ist zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. |
| Anwendung bei Stillenden | Die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung eingestellt oder die Therapie abgebrochen wird, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind bzw. der Therapie für die Frau getroffen werden. |

Dosierung und Kosten

| Stelara™ 45 mg Injektionslösung (Ustekinumab) | | |
|---|------------------------------------|----------------------------------|
| Darreichungsform | Dosis | Kosten pro Jahr [€] ¹ |
| Injektionslösung | 45 mg / 12 Wochen ² s.c | 28.370,52 ³ |

Stand Lauertaxe: 01.03.2009

- 1 Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;
- 2 Dosierung bei Patienten > 100 kg: 90 mg in Woche 0 und 4, nachfolgend alle 12 Wochen;
- 3 Kosten für 1. Behandlungsjahr: Injektionen in Woche 0 und 4, nachfolgend alle 12 Wochen.

Stelara 45mg Injektionslösung
(Ustekinumab)

Stand: 18.03.2009
AkdÄ

Tabelle 1: Übersicht über die bis zum 18.03.2009 von der AkdÄ insgesamt veröffentlichten Informationen zu Neuen Arzneimitteln

| Fertigarzneimittel | Wirkstoff | von AkdÄ veröffentlicht am |
|--|-------------------------------------|----------------------------|
| Vildagliptin/Metformin hydrochlorid Novartis®, Zomarist® | Vildagliptin/Metformin hydrochlorid | 06.02.2009 |
| Zypadhera® | Olanzapin | 06.02.2009 |
| Azarga® | Brinzolamid/Timolol | 06.02.2009 |
| Jalra®, Xiliarx® | Vildagliptin | 06.02.2009 |
| Kuvan® | Sapropterindihydrochlorid | 06.02.2009 |
| Vidaza® | Azacitidin | 18.03.2009 |
| Rasilez HCT® | Aliskiren Hemifumarat/HCT | 18.03.2009 |
| RoActemra® | Tocilizumab | 18.03.2009 |
| Stelara™ | Ustekinumab | 18.03.2009 |
| Filgrastrim Hexal®, Zarzio® | Filgrastim | 18.03.2009 |
| Enbrel® | Etanercept | 18.03.2009 |

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMEA erstellt wurde: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>

Zitate

Oseltamivir bei H5N1 Grippevirus-Infektion wirksam

Wir hatten zuletzt über Oseltamivir (Tamiflu®) in AVP 4/2002/S. 23 und 24 berichtet. Es erschien jetzt im Lancet eine Arbeit (1), die den Krankheitsverlauf von 127 Patienten auswertete, die mit dem Grippevirus H5N1 infiziert waren.

Zur Erinnerung: Die Viren werden nach ihren Hämagglutininen (H) und ihren Neuraminidasen (N) bezeichnet. Nur die Viren mit der Bezeichnung H 1 – 3 sind nach heutiger Kenntnis vom Menschen auf den Menschen übertragbar. Die Pandemie 1918 wurde wahrscheinlich durch H1N1, die Pandemie 1957 durch H2N2 und die von 1968 durch H3N2 hervorgerufen. H5N1 ist das Virus der Vogelgrippe. Es wird nur unter der Bedingung massivster Infektion, also bei sehr engem Kontakt mit infizierten Vögeln und deren Kot, auf den Menschen übertragen.

In der oben angeführten Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von 127 indonesischen Patienten, die zwischen Juni 2005 und Februar 2008 erkrankten, analysiert. Die Sterblichkeit ist mit 81 % (103 der genannten Patienten) erschreckend hoch. Die Erkrankung beginnt wie immer bei Grippeerkrankungen unspezifisch, so dass bei diesen Kranken eine Behandlung mit Oseltamivir durchschnitt-

lich erst nach sieben Tagen (Spannbreite 0–21 Tage) begonnen wurde. In 82 Fällen lagen den Autoren genaue Daten über den Beginn der Erkrankung und den Beginn der Therapie mit Oseltamivir vor.

Tabelle 1: Therapiebeginn und Überlebende

| Beginn der Therapie* | Anzahl der Pat. | Überlebende |
|----------------------|-----------------|-------------|
| 2 | 1 | 1 (100 %) |
| 2–4 | 11 | 4 (36 %) |
| 5–6 | 15 | 5 (33 %) |
| > 6 | 55 | 10 (18 %) |

* Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome

Das Überleben in Abhängigkeit vom Beginn der Therapie zeigt die Tabelle, wobei die Prozentzahlen wegen der geringen Anzahl nur mit Vorbehalt angegeben werden.

Es besteht für die Autoren kein Zweifel daran, dass die Überlebenschancen des Patienten umso größer sind, je früher er das Oseltamivir erhält. Dies wird auch mit verschiedenen biostatistischen Methoden u. a. Kaplan-Meier-Kurven belegt. Voraussetzung für eine frühe Therapie ist, dass man die Erkrankung bei einem Patienten zu mindest vermutet.

Dies kann am ehesten erfolgen, wenn eine Gruppe von Menschen gemeinsam oder nach und nach erkrankt („Clustered cases“). Die Autoren fordern diagnostische Methoden, die die H5N1-Erkrankung im frühesten Stadium erkennen lassen, damit Oseltamivir rechtzeitig eingesetzt werden kann.

Literatur

1. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH et al.: Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. Lancet 2008; 372: 744-749.

Hö

FAZIT

Nach der vorliegenden Arbeit könnte frühzeitig gegebenes Oseltamivir die erschreckend hohe Sterblichkeit der H5N1-Infektion herabsetzen. Die Substanz erscheint indiziert, wenn ein Patient nach massiver Exposition gegen H5N1 (z. B. Tierarzt, Helfer bei der Beseitigung von Tierkadavern) mit den (unspezifischen) Symptomen der Grippe erkrankt.