



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

## 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 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](mailto: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 2010



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

## Das aktuelle Thema

Perspektiven für den Marktzugang innovativer Arzneimittel Seite 94

## Therapie aktuell

Nikotinsäure oder Ezetimib? Intima-Media-Dicke? Seite 96

Wie kann man die Blutdruckeinstellung verbessern? Seite 97

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz – heute Seite 98

Aktuelle Antibiotikaresistenz Seite 102

Die zusätzliche Gabe von Valproat zu Lithium ist ohne Vorteil in der Rückfallprävention bei der Bipolar-I-Erkrankung Seite 104

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Ein halbe Jahrhundert Hockdrucktherapie mit Thiaziden Seite 105

## Neue Arzneimittel

Multaq® (Dronedaronhydrochlorid) Seite 107

Onbrez Breezhaler® (Indacaterolmaleat) Seite 109

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ausgeprägte ventrikuläre Extrasystolie unter Methylphenidat (Medikinet®, Ritalin®, Generika) Seite 110

Medikamentös induzierte CK-Erhöhungen Seite 111

## Zitate

Wann soll man ASS aus Sorge vor gastrointestinalen Rezidivblutungen absetzen? Seite 114

Kann die Eradikation von Helicobacter pylori das Risiko, an einem Magenkrebs zu erkranken, vermindern? Seite 115

Durch C-reaktives Protein (CRP) und Aufklärung lassen sich Antibiotika einsparen Seite 116

## In eigener Sache

Kennen Sie „Gute Pillen – schlechte Pillen“? Seite 116

# Perspektiven für den Marktzugang innovativer Arzneimittel

Unter einer Innovation versteht man allgemein die „planvolle, zielgerichtete Erneuerung und Neugestaltung von Teilbereichen, Funktionselementen ... mit dem Ziel einer Verfahrensoptimierung ...“, so jedenfalls der Grosse Brockhaus 1998.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein vom Gesetzgeber im Sozialgesetzbuch V eingerichtetes Gremium der Kassen und der Ärzte, dessen Bedeutung für die Gesundheitsversorgung dieses Landes sehr groß, sein Bekanntheitsgrad aber sehr klein ist. Der G-BA entscheidet, was ca. 72 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland verordnet werden darf, und wie das Wirtschaftlichkeitsgebot des Sozialgesetzbuches konkretisiert werden kann.

## Unterschiedliche Betrachtungsweise von „Innovationen“

Dieser Tage wird europaweit zur Therapie des Diabetes mellitus II ein neues Medikament eingeführt *Liraglutid*, welches nur einmal täglich gespritzt werden muss, kaum zu Unterzuckerungen führt und die Patienten um einige Pfunde leichter macht. Im Gegensatz dazu steht Insulin, welches eine Gewichtszunahme bewirkt, manchmal Unterzuckerungen auslöst und mitunter mehrfach am Tag gespritzt werden muss. Der Hersteller dieses neuen Wirkstoffs behauptet, dass ihm eine Innovation gelungen ist. Ganz anders die Spezialisten im G-BA und im IQWiG oder beim englischen NICE. Der Wirkmechanismus dieses neuen Produkts ist längst bekannt, und es gibt ein ähnliches zugelassenes Medikament *Exenatid* von einem anderen Hersteller. Mit anderen Worten: Dieses Auto fährt schon länger, lediglich das Auftanken wurde von 2x auf 1x täglich reduziert, und die Fenster sind etwas dichter, und es braucht etwas weniger Sprit, weil es leichter ist.

Daraus lernen wir: Der G-BA und andere Experten auf diesem Sektor halten dies nicht für eine Innovation. Wie kommen sie zu einer anderen Beurteilung als der Hersteller? Sie unterscheiden drei Arten von Innovationen:

## Die Sprung-, die Schritt- und die Scheininnovation

### Sprunginnovationen(A):

Substanzen, die einen neuen Wirkungsmechanismus haben und /oder für eine neue Indikation zugelassen wurden. Hierzu gehören auch die Orphan-Drugs (wörtlich „Waisen-Medikamente“), nämlich Medikamente für seltene Erkrankungen, z. B. Algasidase beta zur Behandlung des Morbus Fabry.

### Schrittinnovationen(B):

Substanzen, die einen Fortschritt bei einer bekannten Indikation bedeuten, also pharmakokinetische, pharmakodynamische oder klinische Vorteile bieten.

### Scheininnovationen(C):

Substanzen, die keinen Fortschritt bringen. Sie werden auch als Analogpräparate oder Me-too-Produkte bezeichnet.

### Klassifikation der Innovationen

Im Arzneimittelmarkt gibt es Definitionen, die erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen auf die Vermarktung neuer Produkte haben. Zumal eine vierstufige Verfeinerung dieses Klassifikationsschemas durch die Pharmakologen Fricke und Klaus parallel und ergänzend existiert. Sie unterscheiden außer den oben genannten Gruppen A, B und C noch eine Gruppe D mit Substanzen mit nicht ausreichend gesichertem Wirkprinzip oder unklarem therapeutischen Stellenwert. Diese Klassifizierung wird von der AkdÄ auf ihren Therapiesymposien verwendet und in dem Ratgeber Arzneiverordnungen 22. Auflage 2009, beachtet. Bei den Me-too-Vereinbarungen der Kassen mit den KVen zur Ausgaben-

steuerung durch Verordnungsbudgets kommen diese Klassifizierungen ebenfalls zur Anwendung.

Gelegentlich entsteht auch aus einer Schrittinnovation ein echter Fortschritt: Aus der ersten Penicillingeneration entwickelte man vor 40 Jahren das breit wirksame und bis heute unverzichtbare Amoxicillin. Aus einem von ca. 20 gleichartigen betablockierenden Hochdruckmedikamenten wurde mit Sotalol ein wichtiger Stoff zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Aus dem ersten H2-Blocker Cimetidin (Tagamet®) ging als Me-too der Blockbuster Ranitidin (Zantic®) hervor, der die Magenchirurgen arbeitslos gemacht hat, weil das Ulcus darunter verschwunden ist. Das schwer magenvertägliche Erythromycin wurde durch das verträglichere Azithromycin ersetzt, das darüber hinaus 7 Tage voll wirkt, obwohl man es nur 3 Tage schlucken muss. Und unter den CSE-Hemmern zur Cholesterinsyntheseinhibition ist das Me-too Simvastatin Deutschlands No .1 in den Verordnungen geworden. Eine Scheininnovation wird Leitsubstanz. Allerdings auch mit Hilfe des Generika-Wettbewerbs, aber vor allem durch eine bestechend gute Studienlage. Bei diesem Blick in die „Innovationslandschaft“ darf nicht verschwiegen werden, dass einer ungehemmten Marktentfaltung ein weiterer Hemmklotz im Wege steht: Die Nutzenbewertung.

## Die Nutzwertdiskussion

Experten tun sich bei der Nutzenbewertung von Medikamenten leicht, wenn die Ziel-Parameter einfach, schnell und zweifelsfrei gemessen werden können. Zum Beispiel bei Diabetes oder Hypertonus. Anders sieht dies bei chronisch progressiven degenerativen Erkrankungen des ZNS aus. Zum Beispiel bei der Demenz: einige Medikamente, die das kognitive Denkvermögen, die alltags-

praktischen Fähigkeiten und den klinischen Gesamteindruck positiv beeinflussen, sind in Deutschland zugelassen. Sie wirken lediglich symptomatisch und können die Krankheit nicht in ihren Ursachen beeinflussen. Ob und wie viel sie dem Kranken in unterschiedlichen Verlaufsstadien nützen, lässt sich sehr schwierig messen. Zumal die Wirkungen nicht sehr eindrucksvoll sind. Geringe, aber statistisch signifikante kognitive Verbesserungen sind unter medikamentöser Therapie feststellbar, haben aber keinen Nutzen für den Patienten, wenn nicht zugleich Desorientiertheit oder Aggressivität gemindert werden. Das IQWiG hat den Versuch gemacht, über den zur Zeit kontrovers in Fachkreisen diskutiert wird, mit statistisch biometrischen Verfahren die klinische Relevanz signifikanter Unterschiede von Testergebnissen zu quantifizieren. Mit Geduld muss man sich bei der Nutzenbewertung immer dann wappnen, wenn sich die positive Beeinflussung von klinisch relevanten Endpunkten in Studien erst nach Jahren zeigen lässt.

## Der Marktzugang in Deutschland

Jedes von der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörde positiv beurteilte Medikament hat vom ersten Tag der Zulassung an in Deutschland Marktzugang. Und zugleich ist jedes zugelassene Präparat auch durch die Krankenkassen erstattungsfähig, wenn es von einem Vertragsarzt auf einem Kassenrezept verordnet wird. Nur bei zwei Indikationen (Kolonkarzinom und pulmonale Hypertonie) bedarf es vor einer hochpreisigen Arzneiverordnung einer Zweitmeinung durch einen besonders fachkundigen Spezialisten. Der Hersteller bestimmt den Preis im patentgeschützten nicht festbetragsregulierten Markt nach eigenem Ermessen.

Allerdings gibt es noch eine Besonderheit zu beachten, die eine Mitursache dafür ist, dass wir in Deutschland besonders hohe Arzneimittelpreise für patentgeschützte Produkte verkraften müssen: Deutschland ist Referenzpreis-Land für die vielen Länder der Welt, in denen der Staat oder andere Institutionen eine

Preisregulierung vornehmen. Diese Staaten und ihre Institutionen regulieren natürlich immer nach unten, nie nach oben.

In Zukunft wird es freilich nicht mehr ausreichen, eine Zulassung zu erwirken, sondern der Hersteller muss auch einen patientenbezogenen Nutzen belegen können. Dabei, so steht es bereits jetzt im SGB V, muss bei dieser Nutzenbewertung „die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft“ berücksichtigt werden. Liegt also trotz einer nachgewiesenen Wirksamkeit einer Substanz kein Nutzen vor, hat sogar eine echte Sprunginnovation keine guten Marktchancen, vorausgesetzt, der G-BA merkt es, was nicht zuverlässig garantiert ist.

## Ausgabenbremse Arzneimittelrichtlinie

Der G-BA hat die Möglichkeit über die Arzneimittelrichtlinien, die ab 1.4.2009 in Kraft getreten sind, Arzneimittel wegen Unwirksamkeit und Unwirtschaftlichkeit von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV auszuschließen oder einzuschränken.

Gute Marktperspektiven hat aber jede Innovation, für die der Hersteller belegen kann, dass sich der Zustand des Patienten bessert, die Lebensdauer verlängert wird, die Nebenwirkungen verringert oder die Lebensqualität verbessert werden. Schlechte Perspektiven hat ein neues Produkt, wenn es den zulassungserforderlichen Wirkungsnachweis nur an Surrogatparametern (z. B. Senkung des Blutdrucks oder des Blutzuckers) demonstriert, aber nicht an patientenrelevanten Endpunkten wie Reduzierung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen. Aber welches neuzugelassene Präparat (z. B. im Herz-Kreislauf-Sektor) kann schon Endpunktstudien aufweisen?

Die dargestellten Steuerungsinstrumente haben den Ausgabenanstieg im Arzneimittelbereich nur wenig tangiert. Der Ausgabentreiber sind die teuren Spezialpräparate gegen Krebs, Multiple Sklerose, Rheuma, Hepatitis etc. Jährliche Kos-

tenzuwächse von 5–6 % und mehr, ohne dass in gleichem Umfang die Einnahmen der GKV gestiegen wären, sind langfristig nicht zu verkraften. Hier muss angesetzt werden: Kosten und Nutzen müssen in einem akzeptablen Verhältnis zueinander stehen.

## Staatliche Eingriffe in den Marktzugang?

Die Politik muss angesichts des großen Defizits im Topf des Gesundheitsfonds im nächsten Jahr und vor allem in 2011, wenn die Kassen Staatskredite zurückzahlen müssen, handeln. Dabei wird die jetzt schon mögliche Höchstpreis-Festsetzung durch die Spitzenverbände der Krankenkassen nach einer Kosten-Nutzenbewertung allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen, wenn überhaupt. Ein Blick in die Koalitionsvereinbarung lässt erkennen, wohin die Reise gehen könnte: Preisverhandlungen zwischen Herstellern und dem Spitzenverband der Kassen bei neu in den Markt kommenden Produkten als Voraussetzung für eine Erstattung durch die Kassen.

## Kreative Forschung bleibt lohnend

Auch wenn diese Perspektive Arzneimittelherstellern nicht gefällt, bedeutet sie nicht das Aus für Innovationen im Arzneibereich. Denn auch preisgeregelt neue Produkte bringen Marktchancen in Deutschland, weil wir neben den Vereinigten Staaten ein wichtiger Arzneimittelmarkt inmitten von Europa sind und bleiben werden. Die Solidargemeinschaft der Versicherten wird jedoch ein Interesse daran haben, dass die Gewinnbäume nicht in den Himmel wachsen und damit Zusatzbeiträge bei den Kassen ausgelöst werden.

## Interessenkonflikte

Der Autor hat Vortragshonorare von Krankenkassen und Arzneimittelherstellern zum Thema „rationale und rationale Arzneimitteltherapie“ erhalten.

*Dr. Jürgen Bausch, Bad Soden-Salmünster  
juergen.bausch@kvhessen.de*

## Nikotinsäure oder Ezetimib? Intima-Media-Dicke?

Die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis oder Arteria femoralis ist ein kontrovers diskutierter Surrogatendpunkt in der aktuellen klinischen Forschung zu den Lipidsenkern.

### ENHANCE

Wir hatten im September 2008 in AVP die ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)-Studie kommentiert (1) und kamen zu der begründeten Aussage, dass die mittlere Intima-Media-Dicke der A. carotis und der A. femoralis innerhalb von 24 Monaten weder durch Simvastatin (80 mg täglich) plus Placebo noch durch die Kombination Simvastatin (80 mg täglich) plus Ezetimib (10 mg täglich) beeinflusst wird. Einbezogen wurden 720 Patienten (30–75 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolemie. In einem Kommentar zur Studie (2) folgte prompt die Frage, ob die Intima-Media-Dicke überhaupt ein geeignetes Surrogat für kardiovaskuläre klinische Ereignisse sei. Nicht nur nebenbei: unter der Kombination traten zehn, unter Simvastatin-Monotherapie dagegen nur sieben kardiovaskuläre Ereignisse auf (Unterschied nicht signifikant).

### ARBITER 6-HALTS

Ende 2009 wurde nun die ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies)-Studie publiziert (3). In diese prospektive, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie mit verblindeter Endpunktbewertung wurden 363 Patienten ( $\geq 30$  Jahre) mit bekannten atherosklerotischen Gefäßkrankungen oder Risikoäquivalenten für koronare Herzerkrankungen eingeschlossen. Die Studie wurde jedoch vorzeitig beendet, so dass nur 208 Patienten endgültig beurteilt werden konnten. Alle Pa-

tienten erhielten eine Langzeittherapie mit Statinen (Atorvastatin 48 %, Simvastatin 46 %, Pravastatin und Rosuvastatin je 3 %) und waren auf LDL-C-Werte  $< 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) und HDL-C-Werte  $< 50$  mg/dl (Männer),  $< 55$  mg/dl (Frauen) [1,3 bzw. 1,4 mmol/l] eingestellt. Randomisation: Niacin ER (500 mg abends, wöchentlich gesteigert bis zur Zieldosis von 2000 mg abends) versus Ezetimib (10 mg täglich). ER steht für extended-release. Das Präparat von Abbott entspricht etwa den in Deutschland zugelassenen Niaspan® Retardtabletten. Ezetimib ist als Ezetrol® im Handel. Primärer Endpunkt war die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis (B-Mode Ultrasonografie) nach 14 Monaten. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Prima vista scheint die Kombination Statin plus Niacin der Kombination Statin plus Ezetimib überlegen zu sein.

Wie schon in ENHANCE hat Ezetimib keinen Einfluss auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis, während sich Niacin positiv auswirkt. Das könnte plausibel sein, da durch die Kombination Statin/Ezetimib lediglich die LDL-C-Werte ver-

stärkt vermindert werden, während durch die Kombination Statin/Niacin sowohl LDL-C vermindert, als auch HDL-C gesteigert wird. Besonders gravierend erscheint aber, dass große kardiovaskuläre Ereignisse unter Ezetimib deutlich häufiger auftraten als unter Niacin.

Aus einer nachträglichen Analyse konnten die Autoren eine inverse Beziehung zwischen LDL-C-Veränderungen und Intima-Media-Dicke finden ( $R = -0.31$ ,  $P < 0.001$ ), d.h. je stärker die LDL-C-Senkung war, umso mehr nahm die Intima-Media-Dicke paradoxer Weise zu.

Vor Euphorie muss allerdings gewarnt werden. Die Limitationen von HALTS sind gravierend (4;5):

1. Der vorzeitige Studienabbruch auf der Basis eines Surrogates kann nur als unglücklich bezeichnet werden. Es ist nicht auszuschließen, dass dadurch der Niacin-Effekt überbewertet wird.
2. Surrogate sind zwar zulassungsrelevante Größen, sie sagen aber nichts aus über den definitiven Nutzen für die Patienten.

**Tabelle 1: ARBITER 6-HALTS** (nach 3)

208 Patienten (64 ± 11 Jahre, 80 % Männer) mit mittleren Ausgangswerten im Ezetimib- und Niacin ER-Arm für LDL-C (83,7 bzw. 80,5 mg/dl) und für HDL-C (43,3 bzw. 42,5 mg/dl).			
Ereignis	Ezetimib (n = 111)	Niacin ER (n = 97)	P
LDL-C-Veränderung (mg/dl)	- 17,6	- 10,0	< 0,001
HDL-C-Veränderung (mg/dl)	- 2,8	7,5	< 0,001
<b>Mittlere Intima-Media-Dicke (mm)</b>			
Ausgangssituation	0,8957	0,9001	0,83
Veränderung nach 8 Monaten	0,0014	- 0,0102	0,001
Veränderung nach 14 Monaten	- 0,0007	- 0,0142	0,01
Großes kardiovaskuläres Ereignis (%)	5,4 *	1,2 **	0,04

\* 9 von 165 Patienten (= 5,4 %)

\*\* 2 von 160 Patienten (= 1,2 %)

36 % der Patienten der Niacin ER-Gruppe berichteten Flush-Symptome

3. Die Wahl der Statine und ihrer Dosen blieb den Studienärzten überlassen. Wenn die relevante Basistherapie aber nicht standardisiert ist, sind Bias nicht auszuschließen.
4. Die Zahl der auswertbaren Patienten ist viel zu gering, um klinisch relevante Aussagen valid formulieren zu können.
5. Nachträgliche – nicht prädefinierte – Analysen sind sehr empfindlich für Fehlinterpretationen.

## Literatur

1. Meyer FP: Die Kombination von Simvastatin plus Ezetimib hat keinen Nutzen gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 90–91.
2. Brown BG, Taylor AJ: Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or

in ezetimibe? *N Engl J Med* 2008; 358: 1504–1507.

3. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ et al.: Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361: 2113–2122.
4. Blumenthal RS, Michos ED: The HALTS trial—halting atherosclerosis or halted too early? *N Engl J Med* 2009; 361: 2178–2180.
5. Kastelein JJ, Bots ML: Statin therapy with ezetimibe or niacin in high-risk patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 2180–2183.
6. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib. Vom 17. Dezember 2009. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: A 724–726.

## FAZIT

Es fehlen noch immer die Ergebnisse langfristiger, prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien, in denen der zusätzliche Nutzen einer Kombination von Ezetimib oder Nikotinsäure mit einem Statin für die Patienten evaluiert werden könnte. Nur die Reduktion der kardio-zerebro-vaskulären Morbidität/Mortalität wäre klinisch relevant (vergleiche auch (6)).

## Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de*

# Wie kann man die Blutdruckeinstellung verbessern?

Auch mit einer Vielzahl neuer, sehr gut wirksamer Antihypertensiva erreichen nur wenige Patienten ihren angestrebten Zielblutdruck.

Eine Studie (1) versuchte zu klären: Hilft die häusliche Blutdruckselbstkontrolle, der Versuch den Lebensstil und die Lebensgewohnheiten eines Patienten oder beides zusammen zu ändern? In einer randomisierten Studie wurden über zwei Jahre 636 hypertensive Patienten mit dieser Fragestellung untersucht: Die Standardgruppe erhielt die gewöhnliche Betreuung zur Blutdruckeinstellung, bei der zweiten Gruppe wurde versucht, die Patienten in Bezug auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Risiken des Hochdrucks aufzuklären und sämtliche nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Blutdrucksenkung zu nutzen. Erreicht werden sollte dies durch zweimonatliche Telefonkontakte mit einer Pflegekraft. Der dritten Gruppe wurde nach entsprechendem Training ein Blutdruckmeß-

gerät zur Selbstkontrolle zur Verfügung gestellt. Diese Patienten sollten an drei Tagen der Woche dreimal täglich den Blutdruck messen. Eine vierte Gruppe wurde sowohl mit Telefonkontakten als auch mit einem Blutdruckmessgerät zur Selbstmessung versorgt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Erreichung einer adäquaten Blutdruckkontrolle (< 140/90 mm Hg bzw. < 130/80 mm Hg für Diabetiker) nach 6,12,18 und 24 Monaten.

Vor Beginn der Studie war der Blutdruck bei 73 % der Patienten gut eingestellt. Dies ist ein ungewöhnlich hoher Prozentsatz.

Nach 24 Monaten ergab sich:

- in der Lebensstil-Gruppe wurde die Blutdruckeinstellung bei 4,3 % zusätzlich verbessert (nicht signifikant)
- in der Blutdruckselbstmessgruppe um 7,6 % (nicht signifikant)

- In der Kombination beider Interventionen wurde die Einstellung signifikant um absolut 11 % (also auf 84 % insgesamt) erhöht (95 % Konfidenzintervall 1,9–19,8 %).

Der systolische Blutdruck wurde im Durchschnitt in der Kombinationsgruppe um 3,9 mm Hg (95 %-Konfidenzintervall – 6,9 bis + 0,9) erniedrigt. Die Kosten beider Interventionen für 2 Jahre wurden mit insgesamt 416 \$ veranschlagt.

Die hohe Rate guter Blutdruckeinstellungen zu Beginn und der Verlust von 25 % der Patienten im Studienverlauf schränken die Aussagekraft der Studie jedoch ein.

## Literatur

1. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM et al.: Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 687–695.

## Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare der Firmen Novartis und Boehringer Ingelheim.

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

## FAZIT

Zweimonatliche Telefonanrufe durch eine Pflegekraft und eine häusliche Blutdruckselbstkontrolle vermögen den Blutdruck zu senken. Vielleicht kann

man mit solchen Interventionsprogrammen eher die angestrebten Blutdruckziele erreichen als mit neuen Medikamenten.

# Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz – heute

## Vorbemerkungen

Die Begriffsbestimmung der „Herzinsuffizienz“ basiert auf einem klinischen Symptomenkomplex als Folge einer mangelnden Förderleistung des Herzens gleich welcher Ursache<sup>1,2</sup>. Die Symptomatik der Herzinsuffizienz ist häufig unspezifisch und korreliert nur bedingt mit dem Schweregrad der kardialen Funktionseinschränkung. Ähnlich der Frühdiagnostik bei malignen Tumoren ist auch die Frühdiagnostik der myokardialen Funktionsstörung als häufigster Ursache des Syndroms „Herzinsuffizienz“ für den weiteren klinischen Verlauf und für die Prognose entscheidend.

## Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

Die Inzidenz und die Prävalenz der Herzinsuffizienz nehmen in den westlichen Industrieländern zu. Derzeit leiden ca. 1,8 Millionen Menschen in Deutschland an einer chronischen Herzinsuffizienz und jährlich kommen 2–300.000 Patienten neu hinzu. Die Herzinsuffizienz betrifft vor allem ältere Menschen. So steigt die Prävalenz von 0,7 % in der Altersgruppe zwischen 45 – 54 Jahren auf 8,4 % im Alter über 75 Jahre<sup>1,2</sup>.

Trotz erheblicher medizinischer Fortschritte bleibt die Prognose der Erkrankung insbesondere bei spätem Therapiebeginn schlecht. Nach den Daten großer deutscher Registern sterben 35–45 % der Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung (Kollektiv mit einer Auswurfraction < 45 %). Damit ist die Prognose der Herzinsuffizienz

schlechter als die zahlreicher maligner Tumorerkrankungen.

Trotz der Bedeutung der Erkrankung ist deren Kenntnis in der Bevölkerung denkbar schlecht. In einer europäischen Erhebung waren die typischen Beschwerden einer Herzinsuffizienz nur ca. 3 % der Befragten geläufig, und die Herzinsuffizienz wurde häufig als eine normale Folge des Alterns verstanden<sup>2</sup>.

Neben der eingeschränkten Prognose ist die Herzinsuffizienz mit einer progredienten Abnahme der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert. Häufige Hospitalisierungen, lange Phasen der Arbeitsunfähigkeit sowie eine hohe Rate an krankheitsbedingter Erwerbsunfähigkeit haben erhebliche gesundheitsökonomische und gesamtwirtschaftliche Konsequenzen. Allein die direkten Kosten der Behandlung herzinsuffizienter Patienten belaufen sich in Deutschland auf ca. 2,7 Milliarden Euro pro Jahr. Der Hauptanteil dieser Kosten (70 %) fällt dabei nicht auf die medikamentöse Versorgung oder auf teure Interventionen (z. B. ICD/CRT-Systeme, Herztransplantation), sondern vielmehr auf die zahlreichen Krankenhausaufenthalte. Bis zu 50 % aller Krankenhausaufenthalte ließen sich vermeiden, wenn Patienten und Ärzte rechtzeitig und adäquat auf die beginnenden Zeichen einer Dekompensation reagieren würden<sup>2</sup>.

## Herzinsuffizienz als komplexe Systemerkrankung

Die Einschränkung der myokardialen Förderleistung kann durch eine systoli-

sche Kontraktilitätsstörung („systolische Myokardinsuffizienz“), durch eine diastolische Dehnbarkeitsstörung („diastolische Myokardinsuffizienz“) oder durch eine Kombination beider Störungen bedingt sein.

Die Einschränkung der kardialen Förderleistung führt über die veränderte Hämodynamik und Herz-Kreislaufregulation zu einer komplexen Systemerkrankung mit Multiorganbeteiligung. Durch eine neurohumorale Gegenregulation kommt es zu Veränderungen im Gleichgewicht des vegetativen Nervensystems und zu einer chronischen Aktivierung inflammatorischer Systeme und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Hierdurch werden in der Folge die negativen Auswirkungen der reduzierten Förderleistung noch weiter verstärkt. Auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz spielt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine zentrale Rolle.

Die bei chronischer Herzinsuffizienz oft zahlreichen Begleiterkrankungen sind zum Teil Folge der Herzinsuffizienz selbst (z. B. Niereninsuffizienz, Depression), zum Teil aber auch deren Ursache (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Schlafapnoe-Syndrom). Hinzu kommen unabhängige typische Folgen des Alters wie Arthrose und Skelettmuskelatrophie, welche die krankheitsbedingte Funktionseinschränkung verstärken. Ca. 40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz im Alter > 65 Jahren leiden an mehr als 5 relevanten Begleiterkrankungen und erschweren dadurch die therapeutischen Bemühungen<sup>1,2</sup>.

## Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz als Teil eines multimodalen Therapieansatzes

Die neue Klassifizierung der Herzinsuffizienz durch die American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) berücksichtigt neben der Symptomatik die strukturellen Veränderungen des Herzens ebenso wie die ursächlichen Risikofaktoren und Risikoerkrankungen und bildet somit die Grundlage für die Therapieentscheidungen<sup>3,7</sup> (Tab. 1). Strukturelle Veränderungen des Herzens betreffen in diesem Zusammenhang primär das Myokard mit der Folge einer eingeschränkten systolischen und/oder diastolischen Pumpfunktion überwiegend als Folge einer ischämischen Herzerkrankung, einer Kardiomyopathie oder eines langjährigen und unzureichend behandeltem Hypertonus. Die bisherige „klassische“ Stadieneinteilung nach der New York Heart Association (NYHA) hingegen ist rein Symptom-orientiert.

Das Stadium A betrifft Patienten mit hohem Risiko ohne strukturelle Herzveränderungen und ohne Symptomatik. Betroffen sind hiervon z. B. Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und/oder anderen kardiovaskulären Risikoerkrankungen und – faktoren. Die konsequente und leitliniengerechte Behandlung dieser Erkrankungen und die Eliminierung der Risikofaktoren gehört zusammen mit der Schulung von Patienten und Angehörigen zu den entscheidenden präventiven Maßnahmen um eine Herzinsuffizienz zu verhindern oder deren Entwicklung wenigstens hinauszuzögern. Die Therapie mit ACE-Hemmern ist in dieser Phase insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder Diabetes mellitus indiziert (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A). Bei Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern können Sartane eingesetzt werden.

Im Stadium B (Patienten mit struktureller Herzerkrankung ohne Symptome, entspricht NYHA I = keine Belastungsdyspnoe) ist die Therapie mit ACE-Hemmern grundsätzlich bei allen Patienten

indiziert. Dies betrifft insbesondere Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction < 40 % (I,A)<sup>3</sup>. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern können Sartane eingesetzt werden (I,B)<sup>3</sup>. Bei Patienten nach Myokardinfarkt gehören die Beta-Rezeptorenblocker zusätzlich zur Basistherapie (I,A)<sup>3</sup>. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist darüber hinaus die Indikation zu geeigneten Revaskularisierungsmaßnahmen abzuklären.

Patienten mit struktureller Herzerkrankung und typischer Symptomatik einer Herzinsuffizienz (NYHA II: Dyspnoe bei schwerer Belastung; NYHA III: Dyspnoe bei leichter Belastung) gehören zum Stadium C. In diesem Stadium ist die Therapie mit ACE-Hemmern (I,A) – bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit die Therapie mit Sartanen (I,B) – in Kombination mit Beta-Blockern die medikamentöse Basistherapie (I,A)<sup>3</sup>. Weder eine COPD noch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit sind hierbei Kontraindikationen für den Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern.

Bei einer Flüssigkeitsretention sind individuell dosiert Diuretika einzusetzen (Hydrochlorothiazid und/oder Schleifendiuretika; I,B)<sup>3</sup>. Eine übermäßige Zufuhr von Kochsalz (NaCl) ist nach Möglichkeit zu vermeiden (IIa,C)<sup>3</sup>.

Bei Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und höher (I,B) oder bei Patienten mit Myokardinsuffizienz nach Herzinfarkt und NYHA-Stadium II und höher sollte zusätzlich ein Aldosteron-Antagonist eingesetzt werden (Vorsicht: engmaschige Kontrolle der Serum-Kaliumwerte und der Nierenwerte). Der Einsatz von Digitalispräparaten (vorzugsweise Digoxin) ist umstritten und sollte auf Patienten mit Vorhofflimmern beschränkt bleiben (I,C). Die Indikationen zum Einsatz von ICD und/oder CRT-Systemen sind in diesem Stadium zu prüfen.

Im Stadium D (Patienten mit refraktärer Symptomatik; NYHA IV: Ruhe-Dyspnoe) sind zusätzliche Maßnahmen bis hin zu den „ventricular assist devices“ und zur Herztransplantation zu prüfen.

### Folgende Grundsätze sind bei der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zu berücksichtigen<sup>2,3</sup>:

- 1) Bei der Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern/Sartanen sollte versucht werden die Zieldosen der zugrundeliegenden Studien über ein schrittweises Hochtitrieren zu erreichen oder ihnen nahe zu kommen (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 1: Stadieneinteilung und medikamentöse Therapie**

Stadium	NYHA	Medikamentöse Therapie
A = hohes Risiko, keine strukturellen Änderungen		– Therapie der Risikoerkrankungen wie Hypertonus (ACE-Hemmer, Sartane), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie
B = strukturelle Veränderungen ohne Symptomatik	I	– ACE-Hemmer, bei Unverträglichkeit: Sartane – nach Myokardinfarkt zusätzlich Beta-Blocker
C = strukturelle Veränderungen mit Symptomatik	II oder III	– ACE-Hemmer, bei Unverträglichkeit: Sartane – zusätzlich Beta-Blocker – bei Flüssigkeitsretention: Diuretika (Thiazide, Schleifendiuretika) – ab NYHA III, oder ab NYHA II nach Myokardinfarkt und einer Auswurfraction < 40%: Aldosteron-Antagonisten (CAVE: Niereninsuffizienz, Serum-Kalium) – bei refraktärer Symptomatik und/oder tachykardem Vorhofflimmern eventuell Digoxin
D = strukturelle Veränderungen mit Ruhesymptomatik	IV	Wie bei Stadium C, ggf. zusätzlich Nitrate, Dihydralazin, Inotropika

**Tabelle 2: Auswahl randomisierter, kontrollierter Therapiestudien, die zu positiven Ergebnissen kamen**

Substanz-Klasse	Tägliche Zieldosis (mg) *	Studie(n)	Im Mittel erreichte Tagesdosis (mg)	LVEF (%)	Klinische Einschlusskriterien
<b>Betablocker</b>					
Bisoprolol	1 x 10	CIBIS II <sup>8</sup>	6,2 (Zieldosis bei 44%)	≤ 35	Chronische Herzinsuffizienz (CHI) NYHA III–IV
Carvedilol	2 x 25	US-Carvedilol <sup>9</sup>	45	≤ 35	CHI, NYHA II–IV
	2 x 25	COPERNICUS <sup>10,11</sup>	37 (Zieldosis bei 65 %)	< 25	CHI, NYHA (III) IV
	2 x 25	COMET <sup>12,45</sup>	41,8 (Zieldosis bei 75 %)	< 35	CHI, NYHA II–IV
Metoprolol Succinat	1 x 200	MERIT-HF <sup>13</sup>	159 (Zieldosis bei 64 %)	≤ 40	CHI, NYHA II–IV
Nebivolol	1 x 10	SENIORS <sup>14</sup>	7,7 (Zieldosis bei 67 %)	EF ≤ 35 oder stationäre Aufnahme wegen klinischer Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss**	
<b>ACE-Hemmer</b>					
Captopril	3 x 50	SAVE <sup>15</sup>	Zieldosis bei 79 %	≤ 40	Nach Myokardinfarkt, keine Herzinsuffizienzsymptomatik
Enalapril	2 x 20	CONSENSUS <sup>16</sup>	18,4	≤ 35	CHI, NYHA IV
	2 x 10	SOLVD <sup>17</sup> (Prävention)	12,7		CHI, asymptomatisch
	2 x 10	SOLVD <sup>18</sup> (Therapie-Studie)		≤ 35	CHI, NYHA II,III
	2 x 10	V-Heft II <sup>19</sup>	15	<45	CHI, NYHA I–IV
Ramipril	2 x 2,5 oder 2 x 5	AIRE <sup>20</sup>	Zieldosis bei 77 %	n.v.	Nach Myokardinfarkt mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz bis NYHA III
Lisinopril	32,5 – 35	ATLAS <sup>21</sup>	Zieldosis bei 91 %	≤ 30	CHI, NYHA II-IV
Trandolapril	1 x 4	TRACE <sup>22</sup>	n.v.	≤ 35	Nach Myokardinfarkt, NYHA I–III
<b>AT1-Rezeptoren-Blocker</b>					
Candesartan	1 x 32	CHARM <sup>23</sup> Low-LVEF Trials Analysis	24 (Zieldosis bei 60 %)	≤ 40	CHI, NYHA II–IV
Losartan	1 x 50	ELITE <sup>24</sup>	42,6 (Zieldosis bei 75 %)	≤ 40	CHI, NYHA II–IV
	1 x 50	ELITE II <sup>25</sup>	n.v.	≤ 40	CHI, NYHA II–IV
Valsartan	2 x 160	Val-Heft <sup>26</sup>	254 (Zieldosis bei 84 %)	< 40	CHI, NYHA II–IV
<b>Aldosteronantagonisten</b>					
Spironolacton	1 x 25 (50)	RALES <sup>27</sup>	25	≤ 35	CHI, NYHA III, IV
Epleneron	1 x 25 bis 1 x 50 mg	EPHESUS <sup>28</sup>		Durchschnitt 33 %	Akuter Herzinfarkt + Herzinsuffizienz

N.v. = nicht verfügbar

\* Zieldosis nach Auftitration

\*\* Aufgrund der Einschlusskriterien der SENIORS-Studie hatten 35 % der Studienteilnehmer eine LVEF > 35%.

Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Angaben zu mittleren Tagesdosis und prozentual erreichter Zieldosis wurden den Originalpublikationen entnommen.

2) Auch Patientengruppen mit Myokardinsuffizienz, die aufgrund der Ausschlusskriterien in den bisherigen kontrollierten Studien nicht untersucht wurden, sollten nach individueller Prüfung die oben skizzierte medikamentöse Therapie erhalten.

3) Jede medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist durch folgende Maßnahmen zu ergänzen:

a) eine angemessene Schulung von Patienten und Angehörigen zur Verbesserung der selbstverantwortlichen Mitarbeit der Patienten (I,C)<sup>2,3</sup>.

b) ein individuell angepasstes und kontrolliertes körperliches Training bei klinisch stabilen Patienten (I,A)<sup>2,3,4</sup>

c) eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch entsprechende Lebensstiländerungen (in Bezug auf die Beendigung des Rauchens: I,C)<sup>2,3</sup>

d) Impfung gegen Pneumokokken und jährliche Gripeschutzimpfung (I,C)<sup>3</sup>.

e) eine strukturierte Langzeitbetreuung im Rahmen integrierter Versorgungsprogramme<sup>2,5</sup>.

In einer Metaanalyse von 29 randomisierten Studien zeigten Strategien, die eine Langzeitbetreuung durch ein spezialisiertes und multidisziplinäres Team gewährleisteten, eine Reduktion der Mortalität und der stationären Wiederaufnahmen<sup>5</sup>. Gerade bei diesen zusätzlichen Maßnahmen besteht in Deutschland noch ein erhebliches Defizit.

Im Gegensatz zu Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz, für die Evidenz-basierte Leitlinien zur medikamentösen Therapie vorliegen und bei denen sich eine eindeutige Verbesserung der Prognose durch Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Sartane und Aldosteron-Antagonisten erzielen lässt, bleibt die Thera-

pie der diastolischen Herzinsuffizienz empirisch<sup>6</sup>. Bei der Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz bieten sich aus rein pathophysiologischen Überlegungen neben einer frühzeitigen und konsequenten Blutdrucksenkung und einer konsequenten Behandlung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren folgende Ansätze an<sup>6</sup>:

1. die Senkung erhöhter Füllungsdrucke durch Diuretika

2. die Verbesserung der Ventrikelfüllung durch Frequenzsenkung mit Hilfe von Beta-Blockern

3. die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie durch ACE-Hemmer/Sartane

4. die Verminderung der Myokardsteifigkeit (u.a. durch Begrenzung der Myokardfibrose) mit Hilfe von Aldosteron-Antagonisten

Auch wenn ACE-Hemmer und Sartane die Lebenserwartung bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz nicht verbessern, sind beide Substanzklassen Antihypertensiva mit kardio- und nephroprotektiven Eigenschaften. Außerdem senken sie die Inzidenz von Vorhofflimmern und Diabetes mellitus.

## Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

## Interessenkonflikte

M. Haass: Deklariert werden Honorare für wissenschaftliche Vorträge gesponsert von den Firmen AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Medtronic, MSD, Novartis; Roche, Sanofi-Aventis und die Tätigkeit als Fachgutachter (Endpunktcommittees) für BMS und Takeda.

Ch. Zugck: Deklariert werden Honorare für wissenschaftliche Vorträge gesponsert von den Firmen PHTS, AstraZeneca, Roche, Novartis, Pericor, Biotronik, Ortivus, Medinal, Guidant, Iverness, Sanofi-Aventis, Pfizer, VDE, Medtronic, Daiichi-Sankyo, SHL, Viofor, Servier und

den Krankenkassen Taunus BKK und AOK.

B. Rauch: Deklariert werden Honorare für wissenschaftliche Vorträge gesponsert von der Firma MSD SHARP&DOHME und von der Krankenkasse Taunus BKK.

*Prof. Dr. med. Markus Haass, Mannheim  
Prof. Dr. med. Christian Zugck,  
Heidelberg*

*Prof. Dr. med. Bernhard Rauch,  
Ludwigshafen am Rhein.  
prof.rauch@zar-kardio-ludwigshafen.de*

## FAZIT

- Die medikamentöse Therapie ist ein zentraler Teil des notwendigerweise multimodalen Therapieansatzes bei chronischer Herzinsuffizienz.
- ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit: Sartane) und Beta-Rezeptorenblocker, gehören aufgrund ihres prognostischen Effekts zu einer früh einzusetzenden Basistherapie der systolischen Herzinsuffizienz. Aldosteron-Antagonisten bringen insbesondere nach Herzinfarkt und in fortgeschrittenen Stadien der systolischen Herzinsuffizienz zusätzliche prognostische Vorteile.
- Auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz werden aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und zur Verbesserung der Symptomatik ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker, Aldosteron-Antagonisten zusammen mit Diuretika eingesetzt. Eine Verbesserung der Prognose konnte hierbei bislang jedoch nicht gezeigt werden.

# Aktuelle Antibiotikaresistenz

Eine Übersicht über die Antibiotikaresistenz bakterieller Erreger haben wir vor 2 Jahren in dieser Zeitschrift erstmals publiziert und einfache Beispiele für die praktische Nutzung im Sinne einer kalkulierten Antibiotikatherapie gegeben (1). Nachstehend veröffentlichen wir eine aktualisierte Version auf der Basis der Daten des Jahres 2009.

## Wissenschaftliche Grundlage

Hierfür wurden alle bakteriellen Erst-Isolate (d. h. unter Ausschluss von Dubletten) mit dazugehörigen Resistenztestungen aus Materialien von stationären und ambulanten Patienten des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein, Klinikum der Maximalversorgung mit großen Ambulanzen und einem Einzugsbereich in der gesamten Metropolregion Rhein-Neckar-Raum, über ein Labor-EDV-System erfasst. Alle Resultate werden nach dem SIR-System bestimmt: S = sensibel; I = intermediär; R = resistent. Absolute Zahlen werden in so genannte Resistenzindices (RI) nach GRIMM (2;3) wie folgt umgerechnet

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

Diese Berechnung des RI ist die kürzeste und doch statistisch am meisten aussagekräftige Charakterisierung der Resistenzlage. Der Wert gewichtet die resistenten Isolate mit 100% und die intermediären Isolate mit 50% und erlaubt eine komprimierte Darstellung.

In der obersten Zeile der Tabelle sind die wichtigsten Antibiotika aufgelistet und in der ersten linken Spalte die Keime, oben grampositive, unten gramnegative Bakterienspezies. RI  $\leq$  10 % sind weiß hinterlegt, RI zwischen 10 % und 50% hellgrün und RI  $\geq$  50 % dunkelgrün.

**Beispiel für die Nutzung der Tabelle** im Sinne einer kalkulierten Antibiotikatherapie (aus (1):

Liegt nach dem klinischen Bild eine lokalisierte Staphylokokken-Infektion vor

(Abszess, Furunkel, Staphylokokken-Pyodermie etc.) und wird wegen der Schwere der Erkrankung und Gefahr einer Sepsis eine Antibiotikatherapie erwogen, kommen Penicillin G, Ampicillin oder Mezlocillin bei einem Index von 76 keinesfalls in Betracht. Man kann aber mit guter Aussicht auf Erfolg einen Versuch mit SMZ/TMP (Index 0,2) oder Doxycyclin (Index 2,4) unternehmen. Ist allerdings die klinische Situation dergestalt, dass ein Therapieversagen den Patienten in eine lebensbedrohliche Situation bringen würde, sollte gleich Vancomycin i.v. (Index 0) eingesetzt werden.

## Örtliche und zeitliche Reichweite, Resistenzrends

Nach strengen Maßstäben betrachtet, gilt die Aussage der Tabelle nur für das Jahr 2009 und die Region Rhein-Neckar-Raum. Daher wird seit Jahren immer wieder gefordert, derartige Statistiken in jeder größeren Klinik zu führen, was aber wegen des großen Aufwandes leider nur selten geschieht. Im zeitlichen Verlauf – diese Tabelle unseres Instituts für

Mikrobiologie und Hygiene wird unseren klinischen Kollegen bereits seit dem Jahr 2000 jährlich zur Verfügung gestellt und trifft auf starke Resonanz – beobachten wir bestimmte Resistenzrends.

Bei *Escherichia coli* z. B. ist seit Jahren eine massive Abnahme der Empfindlichkeit gegen Ampicillin/Amoxicillin und eine langsame Abnahme der Empfindlichkeit gegen Fluorchinolone auf einen RI von derzeit nur noch 26 bis 28 % zu beobachten, während *Proteus mirabilis* als zweithäufigstes gramnegatives Stäbchen bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen mit einem Ciprofloxacin-RI von 8,6 % noch als gut empfindlich gelten kann. *Pseudomonas aeruginosa* als häufiger Erreger von nosokomialen oder katheterassozierten Harnwegsinfektionen wird langsam, aber deutlich häufi-

ger resistent gegen Ciprofloxacin (RI 19%) und Ceftazidim (RI 9,4%).

Die Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegen Methicillin/Oxacillin hingegen nimmt statistisch nicht mehr zu, d. h. die Quote der MRSA ist nach unseren Daten in unserer Region stabil. Weiterhin waren beim Eingangs-Screening unserer herzchirurgischen Patienten präoperativ in den Jahren 1998 bis 2008 im Mittel 1,0 % (Variationsbreite 0,6 bis 1,6 %) aller Patienten MRSA-Keimträger ohne steigende Tendenz.

*Streptococcus pyogenes* (HSA = hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A), der klassische Erreger von Scharlach und Erysipel, ist sowohl nach unseren Daten als auch weltweit derzeit immer noch gut empfindlich gegen Penicillin G.

## Literatur

1. Burkhardt U, Höffler U: Aktuelle Resistenzlage – Anmerkungen zur Tabelle. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 48–50.
2. Grimm H: In vitro study with ciprofloxacin: interpretive criteria of agar diffusion test according to standards of the NCCLS and DIN. *Am J Med* 1987; 82: 376–380.
3. Grimm H: In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin in Klinik und Praxis - Aktueller Vergleich mit anderen Wirkstoffen. In: Adam D, Bergan T, Ruckdeschel G (Hrsg.): Ciprofloxacin III. *FAC* 10-3. *Fortschr Antimikrob Antineoplast Chemother.* München: Futuramed Verlag, 1991; 233–251.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Dr. med. Ulrich Burkhardt,  
Ludwigshafen*

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

**Tabelle 1: Resistenzlage – Klinikum Ludwigshafen 2009**

Geslechte Stamm	Pentillin G	Oxacillin / Fiducillin	Ampicillin / Amoxicillin	Ampicillin + Subactam	Mezlocillin	Piperacillin	Piperacillin + Subactam	Cefazolin	Cefuroxim	Cefotaxim / Ceftriaxon	Cefazidim	Meropenem	Centamincin	Amikacin	Levofloxacin	Ciprofloxacin	Moxifloxacin	Cotrimoxazol	Tetracycline	Forosmycin	Erythromycin	Clindamycin	Tecoplanin	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Fistidinsäure	Nitrofurantoin
<i>Staphylococcus aureus</i>	1256	76	21	76	76	76	21	21	21	21	61	21	28	27	30	30	30	0,2	4,2	0,6	33	33	0,2	0	0,2	0,4	1,4	0,2
<i>Staphylococcus capitis</i>	44	39	18	39	39	39	18	18	18	18	58	18	11	10	5,7	5,7	5,7	4,5	2,3	64	17	17	0	0	0	2,3	2,3	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	777	89	69	89	89	89	69	69	69	69	85	69	41	40	67	67	58	38	12	15	65	65	0	0	0	0,8	11	0,1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	146	90	86	90	90	90	86	86	86	86	93	86	80	80	84	84	82	54	9,5	15	91	91	0	0	0,3	0	16	1,4
<i>Staphylococcus hominis</i>	103	76	52	76	76	76	52	52	52	52	76	52	26	25	42	42	41	42	27	3,9	69	69	1,0	0	0	0	14	0
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	30	27	3,3	27	27	27	3,3	3,3	3,3	3,3	17	3,3	3,3	3,3	5,0	5,0	3,3	0	6,7	10	13	13	0	0	0	1,7	0	
<i>Staphylococcus warneri</i>	28	64	43	64	64	64	43	43	43	43	71	43	20	20	45	45	43	3,6	0	7,1	66	66	0	0	0	8,9	3,6	
<i>Enterococcus faecalis</i>	979	65	100	0,1	0,1	1,5	1,5	100	100	100	100	0,4	100	100	40	40	40	32	80	2,2	100	100	0	0,3	0,1	0	0,4	
<i>Enterococcus faecium</i>	193	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	87	87	85	67	20	6,5	100	100	1,0	9,6	5,6	0,8	0,5	20
<i>Streptococcus agalactiae</i>	158	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3	100	100	0,6	0,9	0,6	0,6	7,9	1,9	25	24	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus anginosus</i>	96	0	1,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	16	17	0	18	n.d.	8,0	9,8	5,7	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Streptococcus constellatus</i>	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	5,7	7,1	0	5,7	n.d.	2,9	8,6	5,7	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Streptococcus oralis</i>	43	2,3	3,5	2,3	2,3	2,3	1,2	0	0	0	2,3	0	100	100	33	51	1,2	10	n.d.	30	28	15	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	81	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	0	0	0	0	0	100	100	32	29	2,5	6,6	n.d.	15	16	10	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Streptococcus spp., veigruend</i>	168	0,6	2,4	0	0	0	0	0	0	0	1,2	0	100	100	23	24	5,3	26	n.d.	14	21	14	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	56	54	21	82	n.d.	5,6	1,4	2,7	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Streptococcus spp., ß-haem. Gr. G</i>	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	53	51	22	23	n.d.	18	10	8,6	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Corynebacterium spp.</i>	95	22	40	22	23	23	23	21	18	19	35	19	29	8,6	59	60	51	57	n.d.	89	67	76	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	30	100	100	100	100	100	3,3	4,7	6,5	1,7	0	0	3,3	5,0	0	0	0	11	n.d.	32	20	90	n.d.	100	n.d.	80	n.d.	n.d.
<i>Haemophilus influenzae</i>	34	100	100	4,4	0	0	0	5,9	2,9	2,9	0	1,5	3,9	30	0	0	0	24	n.d.	2,9	75	97	n.d.	100	n.d.	97	n.d.	n.d.
<i>Escherichia coli</i>	1265	100	100	49	40	47	46	10	48	29	7,9	0,2	10	1,2	26	26	28	32	3,6	0,8	100	100	100	100	100	100	100	1,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	46	100	100	100	26	25	15	100	100	23	22	0	0	0	9,2	9,2	17	0	14	8,3	100	100	100	100	100	100	41	41
<i>Enterobacter cloacae</i>	204	100	100	100	29	29	21	100	100	30	30	0,7	5,7	1,0	8,7	9,7	15	8,7	13	24	100	100	100	100	100	100	41	41
<i>Citrobacter freundii</i>	54	100	100	100	31	31	6,4	100	100	22	24	1,8	2,7	0	5,6	5,6	16	15	18	3,7	100	100	100	100	100	100	7,1	7,1
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	47	100	100	3,2	5,9	5,5	0	66	37	1,1	1,1	0	0	0	1,1	1,1	4,3	2,1	4,2	0	100	100	100	100	100	100	3,1	3,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	331	100	100	100	20	47	41	11	42	23	7,6	0,3	4,5	0,5	9,0	9,0	13	12	18	14	100	100	100	100	100	100	25	25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	129	100	100	100	17	52	35	9,8	14	6,9	6,9	0	0,4	0	1,6	1,6	2,7	1,6	5,7	14	100	100	100	100	100	100	4,3	4,3
<i>Serratia marcescens</i>	69	100	100	100	22	20	16	16	99	99	23	25	0	7,6	0	5,0	5,0	12	4,3	7,1	1,4	100	100	100	100	100	99	99
<i>Proteus mirabilis</i>	323	100	100	27	8,9	22	18	0,5	20	7,9	0,8	0,3	0	0,3	12	12	19	26	100	15	100	100	100	100	100	100	100	
<i>Proteus vulgaris</i>	46	100	100	100	34	16	22	3,1	100	100	16	15	0	0	0	0	3,3	4,3	96	12	100	100	100	100	100	100	69	69
<i>Morganella morganii</i>	94	100	100	100	27	22	22	3,1	100	100	16	15	0	9,6	0	6,9	6,9	17	15	100	69	100	100	100	100	100	57	57
<i>Acinetobacter baumannii</i>	51	100	100	92	17	85	15	15	100	91	51	17	12	18	4,9	24	24	20	20	72	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	44	100	100	40	0	64	64	0	100	64	21	4,8	0	0	8,3	8,3	8,3	2,4	4,8	0	100	100	100	100	100	100	54	54
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	349	100	100	100	99	9,2	5,6	100	100	100	9,4	5,2	9,7	3,8	21	19	31	100	91	57	100	100	100	100	100	100	98	98
<i>Pseudomonas spp.</i>	26	100	100	100	96	89	0	0	100	100	62	0	14	0	12	7,7	31	58	20	58	100	100	100	100	100	100	83	83
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	56	100	100	100	100	100	100	97	100	100	36	100	97	97	31	46	23	0	34	26	100	100	100	100	100	100	100	100

n.d. nicht getestet

Resistenzindex >= 50 %

Resistenzindex >= 10 % < 50 %

Resistenzindex < 10 %

# Die zusätzliche Gabe von Valproat zu Lithium ist ohne Vorteil in der Rückfallprävention bei der Bipolar-I-Erkrankung

Sowohl Lithium als auch das Antiepileptikum Valproat werden in der Rezidivprophylaxe bipolarer (manisch-depressiver) Erkrankungen eingesetzt. Lithium ist dabei der Goldstandard. In den letzten Jahren nahm jedoch die Verordnung von Valproat zunächst in den USA, dann auch in Europa stark zu. Bisher fehlt hierfür eine rationale, wissenschaftliche Grundlage, da die einzige zu dieser Fragestellung durchgeführte randomisierte und plazebokontrollierte Studie keinen signifikant besseren Schutz vor Rezidiven durch Valproat als durch Plazebo zeigte (1). Nun legen Geddes und seine Mitarbeiter die Ergebnisse der BALANCE-Studie (2) vor, in welcher untersucht wurde, ob die Kombination beider Substanzen besser geeignet ist, Rezidive bei Bipolar-I-Erkrankung zu verhindern als die jeweilige Monotherapie. Obwohl unverblindet, wurde die Studie aufgrund ihrer großen klinischen Relevanz im Lancet publiziert.

## Methodik

In die multizentrische, internationale Studie wurden 330 Personen mit Bipolar-I-Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung remittiert sein musste, eingeschlossen. In einer vier- bis achtwöchigen Eingangsphase erhielten alle Teilnehmer eine Kombination aus Lithium und Valproat (Dosierung wie in den anschließenden Monotherapie-Studienarmen, s. u.), um die individuelle Verträglichkeit der Medikation zu überprüfen. Anschließend wurden die Teilnehmer unter offenen Bedingungen randomisiert und auf drei Studienarme verteilt: im weiteren Studienverlauf wurden 110 Probanden mit einer Lithium-Monotherapie (Serumspiegel 0,4 bis 1,0 mmol/l) behandelt, 110 erhielten Valproat (750 bis 1.250 mg/Tag, Serumspiegel mindestens 50 µg/ml) und bei 110 Teilnehmern wurde die Kombinationsbehandlung fortgeführt. In den Monotherapie-Armen wurde die nicht fortgeführte Substanz über vier Wochen ausgeschlichen, um sog. Rebound-Rezi-

dive durch plötzliches Absetzen zu vermeiden. Die Begleitmedikation konnte während der Studie nach klinischem Ermessen angepasst werden.

Das primäre Zielkriterium war eine erneute Episode der affektiven Erkrankung, definiert als die Notwendigkeit einer gezielten therapeutischen Intervention deswegen (z. B. Änderung der Pharmakotherapie, stationäre Aufnahme). Weitere analysierte Parameter waren unter anderem das psychosoziale Funktionsniveau der Teilnehmer, suizidales Verhalten, die Lebensqualität, (schwere) unerwünschte Ereignisse, Abbruch der Studienteilnahme sowie Therapieabbruch.

Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate oder bis zum Auftreten eines Rezidivs. Der Gruppenvergleich erfolgte mit einer Cox-Regressions-Analyse (Intention-to-treat-Analyse). Die Studie wurde finanziert durch das Stanley Medical Research Institute sowie durch Sanofi-Aventis.

## Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum erlitten 59 von 110 (54 %) Probanden in der Kombinations-Gruppe eine erneute affektive Episode, 76 von 110 (69 %) Teilnehmern in der Valproat-Gruppe und 65 von 110 (59 %) Personen in der Lithium-Gruppe. Das Risiko für ein Rezidiv war dabei signifikant niedriger in der Lithium- und in der Kombinations-Gruppe als in der Valproat-Gruppe.

Ausgedrückt als Anzahl der zu behandelnden Patienten, um einen Patienten zusätzlich vor einem Rezidiv zu bewahren (Number needed to treat, NNT), betrug der Unterschied zwischen der Kombinations- und der Valproat-Monotherapie 7. Zwischen der Lithium-Monotherapie und der Valproat-Monotherapie lag die NNT bei 10. Der Unterschied zwischen der Kombinationsbehandlung und Lithium war nicht signifikant.

Die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Valproat-Gabe zeigte sich insbesondere bei der Verhütung manischer Episoden, während der Vorteil von Lithium gegenüber Valproat vor allem in der Vermeidung von depressiven Episoden deutlich wurde. Die initiale Schwere der Erkrankung oder die Art der letzten affektiven Episode hatten dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Hinsichtlich Behandlungsabbruch, Suizidalität, Lebensqualität und psychosozialem Funktionsniveau unterschieden sich die Gruppen nicht. Nach Randomisierung erlitten 16 Teilnehmer schwere unerwünschte Ereignisse: sieben in der Valproat-Gruppe, fünf in der Lithium-Gruppe, vier in der Kombinations-Gruppe. Suizide traten nicht auf.

## Kommentar

Die BALANCE-Studie ging der Frage nach, ob eine Kombination von Lithium und Valproat der jeweiligen Monotherapie in der rezidivprophylaktischen Behandlung bei Bipolar-I-Erkrankung überlegen ist. Es zeigte sich, dass die Kombination zwar der Monotherapie mit Valproat, nicht jedoch der mit Lithium überlegen ist. Die signifikante Wirksamkeitsüberlegenheit von Lithium über Valproat ist von eingeschränkter Aussagekraft, da diese Fragestellung nicht das Ziel der Studie war.

Die Studie zeichnet sich neben der hohen Fallzahl durch ihr durchdachtes, praktikables Design aus. Insbesondere die lange Beobachtungsdauer stärkt die Aussagekraft für diese Fragestellung. Durch die Eingangsphase konnten Patienten identifiziert (und ausgeschlossen) werden, die die Studienmedikation nicht vertrugen. Dabei muss jedoch auch bei langsamem Ausschleichen der nicht fortgeführten Substanzen mit Rezidiven durch Absetzen gerechnet werden. Die Autoren berichten aber, dass auch bei Vernachlässigung von Rezidiven in den

ersten drei Monaten die Ergebnisse nicht wesentlich verändert waren. Die Möglichkeit einer Anpassung der Komedikation während der Studie könnte das Ergebnis verzerrt haben. Allerdings berichten die Autoren diesbezüglich, dass die Komedikation im Wesentlichen stabil geblieben sei. Leider musste aus Gründen der Praktikabilität auf eine Verblindung verzichtet werden.

Ein Nachteil einer solch großen, multi-zentrischen Studie (41 Behandlungszentren) ist sicherlich, dass die Erhebung der Daten bei derart vielen Untersuchern schlecht kontrollierbar ist. Ferner erscheint die Valproat-Dosis recht niedrig. Eventuell hätte Valproat bei einer höheren Dosis einen stärkeren Effekt entfalten können. Allerdings gab es bereits in der Eingangsphase zahlreiche Ausschlüsse wegen Unverträglichkeit von Valproat. Unter einer höheren Dosis müssten entsprechend mehr Studienabbrüche erwartet werden.

## Literatur

1. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al.: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium

in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481–489.

2. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al.: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385–395.

## Interessenkonflikte

U. K.: Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

T. B.: Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, Esparma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim und GSK und eine Kongressreiseunterstützung der Firma Lilly erhalten.

*Ursula Köberle, Ärztin, Berlin  
Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
psychiatrie@schlosspark-klinik.de*

## Anmerkung der Redaktion:

Wie das Arzneitelegramm (at, 2010, 41: 28–29) berichtet, wird vermutlich die

EMA aufgrund der oben dargestellten Ergebnisse die Indikation für Valproat wieder einengen.

## FAZIT

Die BALANCE-Studie zeigt, dass die zusätzliche Gabe von Valproat zu einer Lithiumprophylaxe keinen zusätzlichen rezidivprophylaktischen Nutzen bringt. Dies deckt sich mit der bisherigen Erkenntnislage, nach der in der einzigen randomisierten, kontrollierten Studie Valproat nicht signifikant besser vor Rezidiven einer bipolar affektiven Erkrankung schützte als Placebo. Es besteht damit unverändert eine erhebliche Diskrepanz zwischen der auch in Deutschland häufigen Verwendung von Valproat zur rezidivprophylaktischen Behandlung bipolar affektiver Erkrankungen und der wissenschaftlichen Erkenntnis bezüglich der Wirksamkeit.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Ein halbes Jahrhundert Hochdrucktherapie mit Thiaziden

Seit ihrer Einführung 1958 sind die Thiaziddiuretika wichtiger Bestandteil fast jeder antihypertensiven Therapie. Eine Übersicht zu diesen Substanzen ist kürzlich andernorts publiziert worden (1) und soll nachstehend referiert werden.

## Geschichte

1937 wurde klar, dass Sulfonamide einen diuretischen Effekt haben können. Einige Jahre später wurde Azetazolamid, ein Carboanhydraseinhibitor, entwickelt, der heute nur noch zur Therapie des akuten Glaukomanfalles benutzt wird und wegen seines Angriffspunktes am proxi-

malen Tubulus nur geringe diuretische Potenz besitzt. Auf der Suche nach wirkungsvolleren Carboanhydrasehemmern wurde das Molekül Chlorothiazid synthetisiert. Man entdeckte erst später, dass dessen Hauptwirkung nicht am proximalen sondern am distalen Tubulus über das NaCl-Transportsystem vermittelt wird.

In den späten 50er Jahren wurde diese Substanz in die Therapie der Herzinsuffizienz versuchsweise eingeführt, und schon nach wenigen Wochen erkannte man, dass es auch zu massiven Blutdrucksenkungen führt. 1958 wurden die ersten klinischen Studien initiiert, die

ohne die heute üblichen strengen Auflagen dramatische Effekte auf den Blutdruck nachwiesen.

## Wie senken Thiazide den Blutdruck?

Bis heute ist nicht völlig geklärt, wie Thiazide den Blutdruck senken. Der initialen Verminderung des Plasmavolumens und des Herzminutenvolumens mit Erhöhung der peripheren Resistenz folgt eine periphere Vasodilatation, die die blutdrucksenkende Wirkung aufrechterhält. Somit ist die Natriuresis der Beginn der antihypertensiven Wirkung. Salzsensitive Patienten (Ältere und Afro-

amerikaner) sprechen besonders gut auf diese Diuretika an.

## Wie gut werden kardiovaskuläre Ereignisse verhindert?

In der Veterans Cooperative Study (2) wurden Patienten mit einem diastolischen Blutdruck > 105 mm Hg mit einer Kombination aus einem Thiazid-Diuretikum, Reserpin und Hydralazin behandelt. Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse wurde eindrucksvoll gesenkt. Im Hypertension Detection and Follow-up Program (3) konnten diese Erfolge auf milde und moderate Hypertonie übertragen werden. Im Multiple Risk Factor Intervention Trial (4) konnte ein ähnlich guter Effekt nicht nachgewiesen werden. Allerdings war der Blutdruck in der Gruppe intensiv Behandelter verglichen mit der Gruppe einer „normal“ Behandelter nicht wesentlich unterschiedlich. Auch bei älteren Patienten (mittleres Alter 72 Jahre) mit systolischer Hypertonie (5) konnten Schlaganfall und kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden. Sehr alten Patienten (6), Patienten > 80 Jahre hilft die Therapie mit Diuretika ebenfalls, kardiovaskuläre Ereignisse zu vermindern. Es sollte allerdings bei Alten wegen gelegentlicher ernster Hyponatriämien vorsichtig dosiert werden (HTC 12,5 mg/Tag nicht überschreiten).

In den 80er und 90er Jahren hatte die Verordnung der Thiazid-Diuretika abgenommen. Obwohl die Blutdrucksenkung die wichtigste Massnahme ist, um kardiovaskuläre Ereignisse zu vermindern, wurde immer wieder mit Verschlechterungen der Glukosetoleranz, der Erhöhung der Lipid- und Harnsäurespiegel und mit dem Risiko von Hypokaliämien argumentiert, um neue womöglich bessere Antihypertensiva einzuführen und zu bewerben. Die ALLHAT-Studie (7) hat gezeigt, dass diese möglichen Nachteile wohl weitgehend ohne klinische Auswirkungen sind, insbesondere in der in der Hypertonie-Behandlung üblichen niedrigen Dosis. Auch

eine 14 Jahre später durchgeführte Nachuntersuchung der SHEP-Studie (8) konnte trotz höherer Glucosespiegel keine erhöhte Diabetes-Inzidenz nachweisen.

Höhere Dosierungen der Thiazide scheinen wirkungsvoller zu sein, führen aber öfter zu den oben erwähnten Stoffwechselveränderungen. Ob Chlortalidon als sehr lang wirksames Thiazid dem hierzulande mehr verwendeten Hydrochlorothiazid überlegen ist, wird oft diskutiert und kann vermutet werden. Es liegen aber keine vergleichenden Arbeiten vor. Nach dem Erfolg dieser beiden Substanzen – Chlortalidon und Hydrochlorothiazid – wurde eine größere Zahl sogenannter Thiazid-Analoga entwickelt, die sich aber alle nicht als überlegen herausstellten. Nur Xipamid und Indapamid sind noch auf dem Markt.

Bei Patienten mit einem Kreatinin > 2mg/dl oder einer glomerulären Filtrationsrate < 50ml/min sind Thiazide weniger wirksam. Hier sollten Schleifen-Diuretika (Furosemid, Torasemid) verwendet werden. Obgleich die blutdrucksenkende Wirksamkeit dieser Substanzen belegt ist, wurde bisher nicht untersucht, ob sie auch harte kardiovaskuläre Endpunkte beeinflussen.

In der ACCOMPLISH-Studie (9) wurde ein ACE-Hemmer kombiniert mit einem Calciumantagonisten für wirksamer gehalten als ACE-Hemmer + Diuretikum. Der zusammengesetzte kardiovaskuläre Endpunkt sprach dafür, die einzelnen Endpunkte waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich. In der PRO-

GRESS-Studie (10) konnte der ACE-Hemmer alleine kardiovaskuläre Endpunkte nicht vermindern. Dies gelang erst durch Kombination mit einem Diuretikum.

In einer Therapie mit mehreren Antihypertensiva gehört ein Diuretikum als essenzieller Bestandteil dazu (11), und eine Hypertonie wird erst dann als therapieresistent eingestuft wenn drei Antihypertensiva-Klassen in ausreichender Dosierung unter Verwendung eines Diuretikums gebraucht wurden. Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass Thiazide preiswert sind.

## Ausblick

Gegenwärtig wird an der Entwicklung neuer Diuretika gearbeitet, die sehr selektiv spezielle Transportmechanismen im Tubulus blockieren und damit den Blutdruck senken können, ohne die unerwünschten metabolischen Nebenwirkungen zu haben.

## Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

## Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare der Firmen Novartis und Boehringer Ingelheim.

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

## FAZIT

Thiazid-Diuretika sind seit mehr als 50 Jahren ein Eckpfeiler blutdrucksenkender Therapie. Als Monotherapie und in Kombination können sie eindrucksvoll die kardiovaskuläre Sterblichkeit sen-

ken. Der Vergleich mit anderen Antihypertensiva-Klassen zeigt, dass sie mindestens genauso gut und in manchen Bereichen sogar besser wirksam sind.

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

### Multaq® (Dronedaronhydrochlorid)\*

#### Indikation

Multaq® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken.

#### Bewertung

Dronedaron (Dro) ist ein Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom sowie den Natrium- und den Kalziumstrom hemmt und das Aktionspotenzial und die Refraktärzeit des Herzens verlängert. Zusätzlich hat Dronedaron nicht-kompetitive antagonistische adrenerge Aktivität.

Multaq® (Dronedaronhydrochlorid) ist weniger wirksam als Amiodaron. Es weist im Vergleich zu Amiodaron weniger unerwünschte Wirkungen auf und kann daher bei Patienten mit Unverträglichkeiten gegenüber Amiodaron eingesetzt werden.

#### Klinische Studien

Zwei randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studien untersuchten das Aufrechterhalten eines Sinusrhythmus nach Konversion eines Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns (AF/AFL). Der primäre Endpunkt war das dokumentierte Wiederauftreten von AF/AFL. Nach 12 Monaten betrug der Unterschied gegenüber Placebo (Plac) in Studie 1 (411 Pat. unter Dro (2 x 400 mg tgl.); 201 Pat. unter Plac) 11,2 % und in Studie 2 (417 Pat. unter Dro (2 x 400 mg

tgl.); 208 Pat. unter Plac) 11,8 %. In einer Studie wurde die Wirksamkeit, die ventrikuläre Herzfrequenz bei Patienten mit AF zu senken, geprüft. Gegenüber Plac (89 Patienten) senkte Dro (2 x 400 mg tgl., 85 Pat.) die Herzfrequenz um 11,7 Schläge (95 % Konfidenzintervall [CI] 8,5–14,8; p < 0,001). In einer Studie wurde der Einfluss von Dro auf die Häufigkeit von stationären Aufnahmen oder Tod untersucht. Bei einem Un-

terschied der stationären Aufnahme (36,9 % Plac und 29,3 % Dro; relatives Risiko 0,758; 95 % CI 0,688–0,835) ergab sich kein Unterschied bei den Todesfällen (2,49 % Plac, 2,56 % Dro). In einer weiteren aktiv kontrollierten Studie wurde Dro (2 x 400 mg tgl., 249 Pat.) gegen Amiodaron (600 mg tgl. für 28 Tage, gefolgt von 200 mg tgl., 255 Pat.) geprüft. Der primäre Endpunkt (Kombination von Wiederauftreten von

#### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Multaq® (Dronedaronhydrochlorid)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten unter 18 Jahren vor. Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht bis mäßig eingeschränkte Leberfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwer eingeschränkte Leberfunktion: Wegen fehlender Daten kontraindiziert.
Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder LVEF < 35 %	Instabile Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV: Kontraindiziert. Stabile Patienten mit kürzlich (vor 1 bis 3 Monaten) aufgetretener Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder mit linksventrikulärer Auswurfleistung (LVEF) < 35 %: Anwendung wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Keine hinreichenden Daten bei Schwangeren. Anwendung wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten effektive Verhütungsmethoden während der Behandlung anwenden.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Dronedaron beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung darüber, das Stillen fortzusetzen oder abbrechen oder die Behandlung fortzusetzen oder abbrechen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Frau getroffen werden.

\* Siehe auch die Beiträge in AVP 2/2008, Seite 32, AVP 3/2008, Seite 55, AVP 5/2008, Seite 98, AVP 5/2009, Seite 113.

## Dosierung und Kosten

Multaq® (Dronedaronhydrochlorid)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Filmtabletten	2 x 400 mg <sup>4</sup>	1238,66

Stand Lauertaxe: 01.05.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation;

<sup>2</sup> vor der Anwendung muss die Behandlung mit Klasse I oder III Antiarrhythmika abgesetzt werden;

<sup>3</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

<sup>4</sup> Dosis für Erwachsene.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Ausschlag (generalisiert, makular, makulopapulös), Müdigkeit, Asthenie; gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Erytheme (einschließlich erythematöser Hautausschlag), Juckreiz, Photodermatose, allergische Dermatitis, Geschmacksstörungen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Multaq® vom 16.12.2009.

Stand: 10.05.2010

**Übersicht über die im Zeitraum 02/2010 – 06/2010 von der AkdÄ veröffentlichten Informationen zu „Neue Arzneimittel“ unter <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Informationen/20100719-b.pdf>**

AF oder Studienbeendigung wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit) wurde in der mit Dro behandelten Gruppe von Patienten häufiger erreicht als unter Amiodaron (75,1 % versus 58,8 % der Patienten; Hazard Ratio 1,59;  $p < 0,0001$ ). Absetzen wegen fehlender Wirksamkeit (21,3 % Dro versus 5,5 % Amiodaron) sowie Wiederauftreten von AF (63,5 % Dro versus 42 % Amiodaron)

zeigen eine geringere Wirksamkeit von Dro im Vergleich zu Amiodaron.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Plasmakreatinin erhöht (ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion), QTc-Zeit verlängert; häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Bradykardie,

## 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 zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/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/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

**Übersicht der Arzneimittel im Zeitraum 02/2010 – 06/2010, zu denen *keine* Informationen für „Neue Arzneimittel“ von der AkdÄ erstellt wurden unter:**

**<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Informationen/20100719-nb.pdf>**

## Onbrez Breezhaler® (Indacaterolmaleat)

### Indikation

Onbrez Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

terol verblindet gegen Placebo (371 Pat.) und gegen Formoterol als aktive Kontrolle (379 Pat.) geprüft. 300 µg und 600 µg Indacaterol waren gleich wirksam; nach 12 Wochen waren alle drei aktiven Behandlungen gegenüber Placebo

überlegen: Indacaterol vs. Placebo (Differenz der FEV<sub>1</sub>: 170 ml; 95 % CI: 130–200 ml), Formoterol vs. Placebo (Differenz der FEV<sub>1</sub>: 70 ml; 95 % CI: 40–100 ml). Indacaterol (beide Dosen) war statistisch signifikant Formoterol über-

### Bewertung

Indacaterol ist ein langwirksamer β<sub>2</sub>-Agonist. In den vorgelegten Studien ergab sich eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der FEV<sub>1</sub> nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo in etwa gleichem Ausmaß wie bei zum Vergleich eingesetzten Arzneimitteln (Tiotropium und Formoterol). Besserungen von Symptomen waren nicht konsistent nachweisbar. Indacaterol bietet keinen Vorteil gegenüber existierenden therapeutischen Alternativen.

### Klinische Studien

Drei klinische Studien wurden zum Beleg der Wirksamkeit vorgelegt. In alle Wirksamkeitsstudien wurden ausschließlich Patienten mit einer Raucheranamnese und ohne Asthmaerkrankung einbezogen. In Studie 1 wurden Dosen von 150 µg (416 Pat.) und 300 µg (416 Pat.) Indacaterol verblindet gegen Placebo (418 Pat.) und offen gegen Tiotropium als aktive Kontrolle (415 Pat.) geprüft. Nach 12 Wochen waren beide Dosen von Indacaterol Placebo statistisch signifikant überlegen und etwa gleich wirksam wie Tiotropium. In Studie 2 wurden 150 µg Indacaterol (201 Pat.) gegen Placebo (189 Pat.) doppelblind geprüft. Nach 12 Wochen war Indacaterol Placebo statistisch signifikant überlegen. Das Ausmaß der Wirksamkeit lag in der gleichen Größenordnung wie in Studie 1 (Differenz der FEV<sub>1</sub> von 130 ml (95 % Konfidenzintervall [CI]: 90–180 ml (mittlerer Unterschied)). In Studie 3 wurden 300 µg (389 Pat.) und 600 µg (374 Pat.) Indaca-

### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Onbrez Breezhaler® (Indacaterolmaleat)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine relevante Anwendung in der pädiatrischen Population (unter 18 Jahren).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung: Es liegen keine Daten vor.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten bei Schwangeren vor. Kann die Wehentätigkeit hemmen. Soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, falls der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol bzw. dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung, ob das Stillen abgebrochen oder die Behandlung abgesetzt bzw. nicht durchgeführt werden soll, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter getroffen werden.

### Dosierung und Kosten

Onbrez Breezhaler® (Indacaterolmaleat)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	1 Kapsel (150 µg Indacaterol) <sup>3</sup>	558,98

Stand Lauerntaxe: 15.03.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation;

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

<sup>3</sup> Höchstdosis: 300 µg Indacaterol/Tag.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

legen, der Unterschied war in diesem Vergleich jedoch geringer als die im Vergleich zu Placebo als klinisch relevant eingestufte Differenz (> 120 ml; Differenz der FEV<sub>1</sub>: 100 ml; 95 % CI: 70–130 ml). Die Wirksamkeit von Indacaterol wurde nach 52 Wochen bestätigt.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Muskelspasmus, Tremor, Rhinorrhoe, Nasopharyn-

gitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Diabetes mellitus und Hyperglykämie, Kopfschmerzen, ischämische Herzerkrankung, Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, Atemwegsobstruktion, peripheres Ödem; gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Parästhesie, Vorhofflimmern, nicht kardial bedingte Schmerzen im Brustkorb.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des

Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Onbrez Breezhaler® vom 05.01.2010.

Stand: 22.03.2010

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

### **Ausgeprägte ventrikuläre Extrasystolie unter Methylphenidat (Medikinet®, Ritalin®, Generika)**

Methylphenidat ist ein zentral wirksames Sympathomimetikum. Der vermutete Wirkmechanismus besteht in einer Inhibierung der Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme bzw. deren erhöhter synaptischer Freisetzung. Dadurch soll sich die Aktivität von Hirnarealen erhöhen, in denen Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und impulsive Verhaltensweisen kontrolliert werden. Methylphenidat ist zugelassen zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Kindern ab sechs Jahren. Eine Zulassung bei Erwachsenen über 18 Jahren liegt nicht vor. Der Wirkstoff ist darüber hinaus indiziert zur Behandlung der Narkolepsie des Erwachsenen (1). Die Verordnungen von Methylphenidat nehmen seit Ende der Neunziger Jahre kontinuierlich zu und lagen 2008 bei 52,3 Mio. DDD (+ 12,1 % gegenüber dem Vorjahr (2)).

Ein 48-jähriger Patient (180 cm/80 kg, AkdÄ-Fall Nr. 149469) erhielt über mehrere Monate einmal täglich 20 mg Medikinet® wegen der Diagnose eines Aufmerksamkeitsdefizit-Syndroms. Der verordnende Arzt war ein Psychiater. Es fiel dann eine massive ventrikuläre Extrasystolie bis zu 25 % auf. Es handelte sich um polytope ventrikuläre Extrasystolen sowie um Couplets und Triplets.

Nach Absetzen der Medikation kam es zu einem deutlichen Rückgang der Extrasystolie, wenn auch nicht zu einem völligen Verschwinden. Die noch vorhandenen Extrasystolen wurden als eine persönliche Veranlagung angesehen. Eine Echokardiographie zeigte einen unauffälligen Befund.

In der Fachinformation zu Medikinet® werden Arrhythmie, Tachykardie und Palpitationen als häufige Nebenwirkungen ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) aufgeführt. Unter den kardialen Reaktionen mit unbekannter Häufigkeit werden neben supraventrikulären Tachykardien und Bradykardien auch ventrikuläre Extrasystolen genannt (1).

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand März 2010) sind insgesamt 982 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Methylphenidat erfasst. In 179 Berichten werden kardiale Reaktionen genannt, am häufigsten Tachykardie (57-mal), Schwindelgefühl (28-mal) und Arrhythmie (13-mal). In zehn Meldungen werden ventrikuläre Extrasystolen berichtet.

Im Gegensatz zur Kinder- und Jugendpsychiatrie ist derzeit in Deutschland kein

Medikament für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter zugelassen (3). Entsprechend wurde im vorliegenden Falle außerhalb der Zulassung verordnet, da es sich um einen Erwachsenen handelte. Die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat kürzlich eine Bewertung der Sicherheit von Methylphenidat durchgeführt, bei der kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Störungen im Mittelpunkt standen (4). Um eine sichere Anwendung zu gewährleisten, wurden neue Empfehlungen für die Verschreibung sowie für notwendige Untersuchungen vor Behandlungsbeginn und zur Überwachung während der Behandlung veröffentlicht, die in die Fachinformationen aufgenommen wurden. Obwohl sich die Empfehlungen aufgrund der Zulassung auf Kinder und Jugendliche beziehen, sollten sie auch bei erwachsenen Patienten beachtet werden. Zu den Empfehlungen der EMA gehört unter anderem:

- Vor der Behandlung müssen der Blutdruck und die Herzfrequenz der Patienten hinsichtlich Auffälligkeiten untersucht werden.
- Es sollte eine Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen durchgeführt werden. Patienten

mit einer kardiovaskulären Erkrankung sollte Methylphenidat nur unter Hinzuziehung eines Spezialisten verordnet werden.

- Während der Behandlung müssen Blutdruck und Herzfrequenz regelmäßig überprüft werden. Jede Auffälligkeit sollte unmittelbar auf ihre Ursache hin abgeklärt werden.
- Es liegen keine ausreichenden Daten zu den Langzeitwirkungen von Methylphenidat vor. Bei Patienten, die Methylphenidat länger als ein Jahr einnehmen, sollte die Behandlung mindestens einmal im Jahr unterbrochen werden, um abzuklären, ob die Gabe von Methylphenidat weiterhin notwendig ist.
- Die Anwendung von Methylphenidat kann psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Suizidgedanken, Feindseligkeit, Psychosen und Manien auslösen oder verstärken. Alle Patien-

ten sollten vor Beginn der Behandlung auf diese Erkrankungen hin untersucht werden. Während der Behandlung sollte nach psychiatrischen Symptomen gefragt werden.

- Die Größe und das Gewicht der Patienten sollte unter der Gabe von Methylphenidat regelmäßig kontrolliert werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder über die Homepage der AkdÄ abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über [www.akdae.de](http://www.akdae.de) direkt online einen UAW-Verdachtsfall zu melden.

### Literatur

1. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG: Fachinformation „Medikinet® 5 mg, 10 mg, 20 mg“. Stand: Januar 2010.

2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2009. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009.

3. Philipsen A, Heßlinger B, van Elst LT: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter: Diagnostik, Ätiologie und Therapie. Dtsch Arztebl 2010; 105: 311–317.

4. EMA: Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate: [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/MethylphenidateQ&A\\_65828508en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/MethylphenidateQ&A_65828508en.pdf). Doc. Ref. EMEA/658285/2008; London, 22 January 2009. Zuletzt geprüft: 11. Mai 2010.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint

*Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin  
Geschäftsstelle der AkdÄ*

*Hö*

## Medikamentös induzierte CK-Erhöhungen

Eine nicht seltene, unter Umständen vital bedrohliche UAW geht mit einer Erhöhung der CK-Aktivität im Serum einher. Welche medikamentöse Ursachen dafür verantwortlich sein können, wird im nachfolgend dargestellt.

### Was ist die CK?

„CK“ ist die gebräuchliche Abkürzung für das Enzym Creatinkinase – häufig auch als Creatin-Phosphokinase (CPK) bezeichnet –, das in viel Energie verbrauchenden Zellen des Organismus zur Regeneration der universellen Energiequelle Adenosintriphosphat (ATP) benötigt wird. Es kommt in vier Isoformen vor: CK-MM (Skelettmuskeltyp), CK-MB (Myokardtyp), CK-BB (Gehirntyp) und CK-MiMi (Mitochondrientyp), die laborchemisch voneinander getrennt bestimmt werden können.

Das Enzym CK als solches ist kein natürlicher Bestandteil des Blutes, sondern

tritt erst nach Verletzung und Zerstörung CK-haltiger Zellen (in erster Linie von Muskelzellen) aus diesen aus und geht ins Blut über. Deshalb ist die Bestimmung der CK-Aktivität im Blut ein wichtiges Mittel zur Diagnose von Schädigungen im Bereich der Herz- und Skelettmuskulatur.

Als Normbereich gelten in der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Regensburg für Messungen bei 37°C für Frauen Werte < 170 U/l und für Männer Werte < 195 U/l (diese Werte können in anderen Laboratorien abweichen, z. B. für Frauen < 145 U/l und für Männer < 170 U/l).

### CK-Erhöhungen

Für eine Erhöhung der CK-Aktivität ist eine Vielzahl von möglichen Faktoren denkbar: Körperliche Anstrengung (z. B. Jogging, intensives Krafttraining), Unfälle, intramuskuläre Injektionen, über-

mäßiger Alkoholkonsum und andere Vergiftungen, Muskelerkrankungen (Myopathien), Herzinfarkt, Operationen am Herzen und andere Operationen, Schilddrüsenerkrankungen, bösartige Tumoren, Leberzellzerfall, schwere Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, arterielle Gefäßverschlüsse, Hirnhaut- und Gehirnentzündungen und eben die Einnahme bestimmter Medikamente. Massiv nach einer Rhabdomyolyse (d. h. Muskelzellzerfall) im Blut auftretendes Myoglobin kann die Tubuli in den Nieren verstopfen und so zu einem akuten Nierenversagen mit Todesfolge führen. Deshalb sind CK-Erhöhungen als Warnsymptom besonders bei älteren Patienten (über 70 Jahre alt) und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ernst zu nehmen.

### Statine

Bekanntestes Beispiel für Medikamente, die eine CK-Erhöpfung bedingen, sind

**Tabelle 1: CK-erhöhende Medikamente**

Arzneistoffklassen	Beispiele für Vertreter	Myopathiemechanismus
Lipidsenker – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer – Fibrate	Simvastatin Lovastatin Cerivastatin Atorvastatin Fluvastatin Pravastatin Gemfibrozil	Cholesterolemangel in der Zellmembran
Antiinfektiva	Daptomycin	Neubildung von Ionenkanälen
Muskelrelaxantien	Suxamethonium	Extreme Muskelaktivität nach massiver Freisetzung von Kalzium aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum
Inhalationsnarkotika	Halothan	
Betablocker	Metoprolol Labetalol Propranolol	?
Drogen	Heroin Kokain MDMA Alkohol	nekrotisierende Myopathie
Antipsychotika	niederpotente Antipsychotika – Chlorpromazin – Perazin – Pipamperon – Triflupromazin Thioxanthene – Chlorprothixen – Flupentixol Phenothiazine – Fluphenazin – Perphenazin Butyrophenone – Haloperidol – Benperidol – Melperon Benzamide – Sulpirid – Amisulprid neuere Antipsychotika – Risperidon – Aripiprazol – Olanzapin – Clozapin	Extrapyramidal-motorisch erhöhter Muskeltonus (Rigor)
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva – Desipramin – Trimipramin SSRI – Sertralin – Escitalopram SSNRI – Venlafaxin	Extrapyramidal-motorisch erhöhter Muskeltonus (Rigor)
Zytostatika	Vincristin	Zytotoxizität durch DNA- und RNA-Schäden
Immunsuppressiva	Ciclosporin	
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Zidovudin	

die Statine (CSE-Hemmer). Bei Überdosierung und vor allem unter Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern (z. B. Fibraten und Nicotinsäure-Derivaten), aber auch bei Kombination mit Ciclosporin A, Makrolid-Antibiotika und Azol-Antimykotika treten schwerwiegende myotoxische Wirkungen auf, die im Extremfall zu einer Rhabdomyolyse, d. h. zu einer Auflösung der quergestreiften Muskulatur führen können. Myopathische Zwischenfälle im Zusammenhang mit einer Statin-Therapie sorgten im Rahmen des sog. „Lipobay®-Skandals“ für Schlagzeilen. Hierbei forderte 2001 die Therapie mit höchstdosiertem Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil zahlreiche Todesfälle (1). Es wird vermutet, dass die Schädigung der Skelettmuskelzellen unter Lipidsenkern auf fehlendes Cholesterin in den Membranen der Skelettmuskelzellen zurückzuführen ist, wodurch die Membranen an Stabilität verlieren (2;3). Dies geht im Extremfall mit einer Zellauflösung einher. Es erklärt auch, warum dieser Effekt dosisabhängig ist. Die Kombination mit Fibraten blockiert die Cholesterin-Biosynthese an zwei unterschiedlichen Stellen und ist deshalb besonders effektiv. Außerdem haben beide Substanzklassen gemeinsame Stoffwechselwege über das Cytochrome-P<sub>450</sub>-System (CYP3A4) und über die Glukuronidierung (UGT-Enzyme), bei denen sie sich gegenseitig behindern und deshalb in höherer Konzentration im Körper vorliegen. Der Hersteller von Lipobay® hatte ausdrücklich vor dieser Kombination gewarnt.

## Antiinfektiva

Daptomycin – ein Antibiotikum mit neuem Wirkmechanismus – wird eingesetzt zur Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen, Bakteriämien und Endokarditiden, bei denen hochresistente grampositive Erreger (MRSA, MRSE, VRE) eine Rolle spielen. Nach Carpenter und Chambers (4) ruft Daptomycin hierbei eine Veränderung der bakteriellen Zellwandeigenschaften hervor, wobei neue Ionenkanäle gebildet werden. Der damit verbundene Kaliumausstrom aus der Zelle bewirkt eine Depolarisation und das Bakterium stirbt ab. Dieser Mechanismus ist offensichtlich nicht spezi-

fisch für die Bakterienzelle, da bei den behandelten Patienten eine CK-Erhöpfung mit der Gefahr einer Rhabdomyolyse in Erscheinung treten kann. Bei Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Substanzen, die Trigger für Muskelauflösungen sind, und durch Reduktion der Dosis lässt sich das Ausmaß dieser UAW verringern.

## Muskelrelaxantien und Inhalationsnarkotika (Maligne Hyperthermie) (5)

In der Anästhesie ist das Krankheitsbild der Malignen Hyperthermie (MH) bekannt und gefürchtet. Hierbei kommt es zumeist noch während der Narkose zu einem akuten Fieberanstieg, verbunden mit Muskelstarre, Tachykardie, Hypoxie, Hyperkapnie und metabolischer Acidose. Die MH ist mit einer hohen Letalität verbunden. Als mögliche Ursache wird ein genetischer Defekt der Ryanodin-Rezeptoren diskutiert. Diese sind in der Skelettmuskelzelle für die Freisetzung von Ca<sup>2+</sup> aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verantwortlich. Durch die Gabe der Trigger steigt die Ca<sup>2+</sup>-Konzentration immens an, die damit verbundenen Muskelkontraktionen bewirken unter starkem Energieverbrauch den Temperaturanstieg. Das Muskelrelaxans Suxamethonium und das Inhalationsnarkotikum Halothan spielen als pharmakologische Auslöser für die MH die wichtigste Rolle.

## Drogen

Nekrotisierende Myopathien, maligne Hyperthermie und Rhabdomyolyse sind im Zusammenhang mit Drogen wie Kokain, Heroin und MDMA (Ecstasy), aber auch mit Alkoholmissbrauch beschrieben (6). Der Mechanismus der durch Kokain verursachten Rhabdomyolyse ist derzeit noch unklar.

## Neuroleptika/Antipsychotika (Malignes Neuroleptisches Syndrom)

Auch unter der Anwendung von Antipsychotika werden CK-Anstiege beobachtet. Diese sind meistens ein Zufallsbefund bei Routinelaborkontrollen. In der Psy-

chiarie ist ein CK-Anstieg durchaus gefürchtet, da er zum Krankheitsbild des Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) gehört. Hierbei handelt es sich um eine seltene, aber sehr ernst zu nehmende, oftmals tödlich verlaufende UAW im Rahmen der neuroleptischen Therapie, die innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn, aber auch bei Dosiserhöhung bei fast allen Antipsychotika auftreten kann. Die Diagnose eines MNS manifestiert sich in einer Reihe von Symptomen: es können extrapyramidal-motorische Störungen auftreten wie etwa extreme Muskelsteife. Darüber hinaus sind vegetative Entgleisungen wie Hyperthermie und Tachykardie sowie psychische Veränderungen mit Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Stupor möglich. Diagnostiziert wird das MNS u. a. durch auffällige Laborbefunde wie extreme CK- und Transaminasen-Erhöpfung, Leukozytose und metabolische Acidose.

Aber auch andere in der Psychiatrie eingesetzte Arzneistoffe wurden gelegentlich mit einem MNS in Verbindung gebracht wie etwa Vertreter der trizyklischen Antidepressiva, der SSRIs (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), der SSNRIs (SSNRI = Selective Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor) und der Antikonvulsiva.

## Handlungsempfehlungen

Verschiedentlich wurde versucht, Handlungsempfehlungen für den Umgang mit CK-Erhöhpungen zusammenzustellen. Häufig ist die CK-Erhöpfung ein Zufallsbefund bei Routinelaborkontrollen, die schwer zu interpretieren ist, wenn kein Vorbefund vor Beginn der Medikation vorliegt. Daher ist eine routinemäßige Bestimmung der CK zu Beginn einer Behandlung mit den in Tab. 1 aufgeführten Substanzen anzuraten. Beim Auftreten klinischer Symptome wie Fieber, bei beginnendem Rigor, bei jeglicher Art von extrapyramidal-motorischen Störungen und bei Dystonien ist es angezeigt, die CK zu bestimmen. Automatische Routinelaborkontrollen der CK erscheinen jedoch überwertig. Bei CK-Werten über 1.000 U/l sollte jedoch täglich die Nierenfunktion kontrolliert werden, um ein sich

entwickelndes Akutes Nierenversagen frühzeitig zu erkennen.

Für die Therapie mit Statinen wird in den Fachinformationen der entsprechenden Medikamente eine Bestimmung der CK vor Therapiebeginn und vor Dosiserhöhungen, sowie im Behandlungsverlauf bei Auftreten von Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen empfohlen. Döser et al. legen nahe, bei einer CK-Erhöhung um das 10-fache des Ausgangswertes das Medikament abzusetzen, bei CK-Erhönungen bis auf das 5-fache (je nach Labor also bei Werten ab ca. 1.000 U/l) soll das Absetzen des Medikamentes erwogen werden (7).

## Literatur

1. Keller C: Fettstoffwechsel; Lipidsenker – Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage, München: Elsevier / Urban & Fischer, 2005; 601–616.
2. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. JAMA 2003; 289: 1681–1690.
3. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN et al.: ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. Stroke 2002; 33: 2337–2341.
4. Carpenter CF, Chambers HF: Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant

gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004; 38: 994–1000.

5. Ensinger H: Narkose – Inhalationsanästhetika und Injektionsanästhetika. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage, München: Elsevier / Urban & Fischer, 2005; 263–282.

6. Sieb JP, Gillessen T: Iatrogenic and toxic myopathies. Muscle Nerve 2003; 27: 142–156.

7. Doser S, Marz W, Reinecke MF et al.: [Recommendations for statin therapy in the elderly]. Internist (Berl) 2004; 45: 1053–1062.

## Interessenkonflikte

K. T.: Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin Verneint

E. H.: Der Autor gibt Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfarzt und Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) an Klinischen Studien im Auftrag von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Südmedica GmbH an.

*cand. rer. nat. Katharina Thanheiser, Regensburg und  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Regensburg  
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de*

## FAZIT

Zahlreiche Wirkstoffe aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen können Myopathien mit CK-Erhönungen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verursachen. Die diesen Schädigungen zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht einheitlich. Eine Gemeinsamkeit ist aber ihre Dosisabhängigkeit und ein erhöhtes Risiko, wenn mehrere dieser Substanzen miteinander kombiniert werden. Die CK sollte nicht routinemäßig bestimmt werden, wohl aber frühzeitig bei Auftreten klinischer Symptome. Damit die so bestimmten Werte interpretiert werden können, sollte die CK einmal vor Beginn der Therapie mit einem Medikament bestimmt werden, für das ein Risiko für CK-Erhönungen bekannt ist. Bei einer CK-Erhöhung um das 10-fache des Ausgangswertes sollte das Medikament abgesetzt werden, bei CK-Erhönungen bis auf das 5-fache (je nach Labor also bei Werten ab ca. 1.000 U/l) soll das Absetzen des Medikamentes erwogen werden. Bei CK-Werten über 1.000 U/l sollte täglich das Kreatinin kontrolliert werden. Keinesfalls dürfen „Muskelschmerzen“ bei Patienten, die mit CK-Risikomedikamenten behandelt werden, unreflektiert die Verschreibung eines Antirheumatikums auslösen.

## Zitate

# Wann soll man ASS aus Sorge vor gastrointestinalen Rezidivblutungen absetzen?

Zu dieser praktisch wichtigen Frage könnte das Ergebnis einer Studie aus Hongkong (1) beitragen. Es wurden 156 Patienten mit einem blutenden Geschwür in die Studie einbezogen. Es

handelte sich bei der Hälfte um Magen- bei der anderen Hälfte um Duodenalgeschwüre. Alle Patienten erhielten ASS als Sekundärprophylaxe. Dabei hielten sich diese beiden Indikationen „kardio-

vaskulär“ oder „cerebrovaskulär“ etwa die Waage. Sie wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt: die eine erhielt (weiter) 80 mg ASS, die andere Placebo, d. h. ASS wurde abgesetzt. Bei allen Pati-

enten war vor der Randomisierung die Blutung durch einen endoskopischen Eingriff zum Stehen gebracht. Alle erhielten Protonenpumpenhemmer.

ruhte. Eine ähnliche Studie mit größeren Zahlen dürfte zumindest in hochentwickelten Ländern kaum zu erstellen sein.

Das Ergebnis zeigt Tabelle 1:

Ein blutendes Ulcus dürfte heute bei uns

**Tabelle 1:**

Endpunkt	Aspirin-Gruppe n = 78	Plazebo-Gruppe n = 78	Differenz 95 % CI
Bestätigte Blutung innerhalb von 30 Tagen	8 (10,3 %)	4 (4,5%)	4.9 (-3.6 bis 13.4)
Tod innerhalb von 56 Tagen	1 (1.3 %)	10 (12.9%)	11.6 (3.7 bis 19.5)
Todesursache Kardiovaskulär	1	5	
Todesursache gastrointestinal	0	3	
Todesursache Pneumonie	0	2	

Die Autoren verweisen auf die Grenzen der Aussagefähigkeit ihrer Studie: Da ist einmal die kleine Probandenzahl zu nennen und weiter der Umstand, dass die deutlich höhere Mortalität in der Plazebogruppe nicht allein auf kardiovaskulären Todesursachen be-

eine Rarität darstellen. Dennoch halten wir diese Untersuchung für mitteilenswert. Interessant ist, dass in dieser Gruppe von eindeutig blutungsgefährdeten Patienten diejenigen, bei denen ASS abgesetzt worden war, jedenfalls kein besseres Ergebnis zeigten als die, die weiter

## FAZIT

Nach dieser Studie an einer kleinen Zahl von Patienten kann bei zwingender Indikation ASS trotz gastrointestinaler Blutung unter PPI-Schutz wohl weiter gegeben werden, oder zumindest nach kurzer Pause innerhalb von sieben Tagen wieder angesetzt werden. Dem Risiko häufigerer Nachblutungen steht – nach dieser begrenzt aussagefähigen Studie – eine erhöhte Sterblichkeit ohne ASS gegenüber.

ASS erhalten aber mehr erneute Blutungen erlitten hatten.

### Literatur

1. Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al.: Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

## Kann die Eradikation von *Helicobacter pylori* das Risiko, an einem Magenkrebs zu erkranken, vermindern?

Wir hatten in AVP, Band 36, Ausgabe 4, Juli 2009 (Seite 75–78) einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand zur Eradikation des *Helicobacter pylori* gegeben. Hierbei waren wir auch auf die Verbindung zum Magenkarzinom eingegangen. Dort hatten wir u. a. ausgeführt:

„Obwohl die *H. pylori*-Infektion wahrscheinlich den Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms darstellt, gibt es wenige kontrollierte klinische Studien, die zeigen, dass die Eradikation des Keimes das Fortschreiten der mukosalen Veränderungen hin zum Magenkarzinom verhindern kann. Nur eine prospektive randomisierte klinische Studie könnte die Effizienz der Eradikationstherapie im Sinne der Krebspräven-

tion belegen. Ein theoretisches Rechenmodell schätzte, das man ca. 17.625 Probanden im mittleren Alter über einen Zeitraum von 10 Jahren nachverfolgen müsste, um eine 50 %-ige Reduktion in dem zu erwartenden altersabhängigen Anstieg des Magenkarzinoms zu zeigen. Solche Studien sind leider nicht zu realisieren“.

Nun haben Autoren der Universität Bologna die vorhandenen Daten zusammengestellt (1). Sie werteten nur kontrollierte randomisierte Studien aus und fanden insgesamt sechs Arbeiten, die dieses Kriterium erfüllten. Insgesamt kommen die Autoren auf 3.388 Patienten in der Behandlungsgruppe (also mit Eradikation), von denen 37 ein Magenkarzinom

entwickelten. In der Kontrollgruppe von 3.307 Patienten (bei denen keine Eradikation durchgeführt worden war) entwickelten 56 ein Magenkarzinom. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,6 % also einer NNT von 167. Man müsste also bei 167 Menschen den *H.pylori* eradizieren, um 1 Pat. vor dem Magenkrebs zu bewahren.

Die Autoren formulieren vorsichtig, dass offenbar die Eradikation von *H. pylori* das Risiko des Magenkarzinoms vermindere. Als Einschränkung in der Aussagefähigkeit ihrer Studie führen sie auf, dass ihnen nur wenige Studien zur Verfügung standen, und dass alle, bis auf eine aus Asien stammten. Nur zwei Studien waren doppelblind.

Abschließend stellen sie Überlegungen an, ob massive Anstrengungen zur Eradikation des *H. pylori* sinnvoll seien. Da immerhin fast die Hälfte der Weltbevölkerung infiziert ist, aber nur wenige Menschen ein Magenkarzinom entwickeln, erscheinen große Eradikations-Kampagnen nicht sinnvoll. Vielmehr müsse man versuchen, Patientengruppen zu identifizieren, die entweder durch genetische Gegebenheiten oder Umweltfaktoren besonders gefährdet sein. Bei diesen wäre dann eine prophylaktische Eradikation sinnvoll. Bekannt

sei, dass ein hohe Salzaufnahme, Alkohol und Nikotin das Risiko des Magenkrebses erhöhen.

### Literatur

1. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al.: Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121–128.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

## FAZIT

Die Eradikation von *Helicobacter pylori* könnte das Risiko, an einem Magenkrebs zu erkranken, vermindern. Dennoch erscheinen große Eradikations-Kampagnen nicht sinnvoll.

Hö

## Durch C-reaktives Protein (CRP) und Aufklärung lassen sich Antibiotika einsparen

Wie kann man Allgemeinärzte dazu bringen, bei Verdacht auf eine Infektion der unteren Atemwege Antibiotika einzusparen? Niederländische Autoren (1) untersuchten diese Frage bei 40 Allgemeinärzten aus 20 Praxen. Es wurden 431 Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege einbezogen. Die Studie belegt die Wirksamkeit von zwei Verfahren. Zum ersten erhielten die Ärzte eine Schulung zur Verbesserung der Arzt-Patienten-Kommunikation, zum zweiten wurden sie über Bedeutung und Wert des Tests auf C-reaktives Protein (CRP) aufgeklärt. Verwendet wurde ein CRP-Schnelltest, der mit einem Tropfen Blut

aus der Fingerbeere in drei Minuten erstellt werden kann. Ohne Schulung und CRP-Test verschrieben die Ärzte bei 53 % – 54 % ihrer Patienten bei der Erstkonsultation Antibiotika. Mit CRP-Kenntnissen waren das 31 %, mit verbesserten Kommunikationsfähigkeiten 27 %, und mit Schulung plus CRP-Test nur 23 %. Im Verlaufe von 28 Tagen erhielten 45 % der mit CRP getesteten Patienten, 38 % der Kommunikationsgruppe gegenüber 58 – 63 % der Patienten der Kontrollgruppe ein Antibiotikum. Trotz des verminderten Antibiotika-Einsatzes waren weder die Genesung noch die Zufriedenheit der Patienten beeinträchtigt.

### Literatur

1. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM et al.: Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009; 338: b1374.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## In eigener Sache

### Kennen Sie „Gute Pillen – schlechte Pillen“?

In Zusammenarbeit mit den ebenfalls ohne Pharmawerbung erscheinenden Zeitschriften „Der Arzneimittelbrief“, dem „arznei-telegramm“, dem „Pharmabrief“ und den „Arzneiverordnungen in der Praxis“ gibt die Redaktion von „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ eine Zeitschrift heraus, die sich an Laien und Patienten wendet.

Sicher haben Sie sich, sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kolle-

ge, schon einmal darüber geärgert, dass sie in mühevollen Gesprächen eine Patientin davon überzeugen mussten, dass es keine Anti-Aging Mittel gibt und dass die viel gepriesenen Antioxidanzien ohne Wert sind. Dieses und vieles Andere finden Sie in der Zeitschrift GUTE PILLEN – SCHLECHTE PILLEN, die sie sicher mit Nutzen in ihrem Wartezimmer auslegen können. Vielleicht werden auch Sie beim Durchblättern interessante Informationen finden, z. B. zur Frage,

was bei Lippenherpes alles wirkungslos ist. Internet: [www.gutepillen-schlechtepillen.de](http://www.gutepillen-schlechtepillen.de)

Ihre Redaktion AVP

Hö