



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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2011



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

Editorial

Keine Ruhe an der Makula-Front
Bundesversicherungsamt mahnt die Kassen Seite 26

Das aktuelle Thema

Empfehlungen zum Einsatz von Antidepressiva bei alkoholabhängigen Patienten Seite 27
Bemühungen um Impfschutz vor Meningokokken-Infektionen machen Fortschritte Seite 29

Therapie aktuell

Fibrate bei Diabetikern – haben sie einen Stellenwert? Seite 31
ACCORD im Überblick Seite 33
Nahrungsmittelallergien – Erkennung und Behandlung Seite 36

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Ivabradin – Neue Daten Seite 39
Wirksamkeitsstudie mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff gegen
Pneumokokken wird kritisch diskutiert Seite 40

Neue Arzneimittel

Brinavess® (Vernakalant) Seite 41
Sycrest® (Asenapin) Seite 43

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Leberschäden unter Dronedaron (Multaq®) Seite 45
Allergische Reaktionen auf Glukokortikoide Seite 45

Was uns sonst noch auffiel

Der Steuerbürger und die Waldheidelbeere (Blaubeere) Seite 48

Keine Ruhe an der Makula-Front

Bundesversicherungsamt mahnt die Kassen

Mehrfach wurde in den zurückliegenden Jahren kritisch über das besondere Trauerspiel der Versorgung von Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD) berichtet. Jetzt hat sich das Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen dieser Besonderheit in der deutschen Versorgungslandschaft angenommen. Ob dadurch eine neue Dynamik im System entstehen wird, die zu einer ordnungsgemäßen GKV-Regelung führt, bleibt abzuwarten.

Der Hersteller von Ranibizumab (Lucentis®) hat sich bei seiner Preisbildung von der Profitmaximierung, aber nicht von der Vernunft leiten lassen. Das Gesundheitsministerium und die Kostenträger haben mit Kritik nicht gespart. Dass mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz AMNOG nunmehr auch in die Preisbildung des patentgeschützten Segments des Arzneimittelmarktes eingegriffen wird, wurde ohne Zweifel durch die Preisdiskussion um Lucentis® beschleunigt. Die Wege wurden geebnet.

Lucentis® hat nämlich noch ein Geschwisterchen mit dem Namen Avastin®. Die pharmakologischen Unterschiede zwischen diesen beiden Substanzen sind mit denen eines eineiigen Zwillingspärchens vergleichbar. Sie haben jedoch unterschiedliche Eltern, die sich um die beiden Zöglinge kümmern. Novartis betreut Lucentis® bei der Behandlung der AMD, Roche vermarktet Avastin® für Patienten mit diversen Krebserkrankungen.

Obwohl Novartis durchaus onkologische Therapien in seinem Programm hat, vermarkten sie Lucentis® nur am Auge und nicht bei malignen Erkrankungen. Roche hält sich von Augenkrankheiten fern, hat keine diesbezügliche For-

schungsabteilung und entwickelt kein Avastin® mit einer am Auge überprüften Darreichungsform. Dahinter stecken firmenpolitische Entscheidungen, über deren Hintergründe gerne spekuliert werden darf.

Die Augenärzte meinen längst erkannt zu haben, dass Avastin® am Auge genauso hilfreich ist wie Lucentis®. Nur deutlich billiger, indem man aus den für die Onkologie bestimmten Ampullen geringe Mengen (1 Tropfen) entnimmt und im Auge appliziert. Die anekdotische Evidenz ist gut. Verwertbare Studien ergebnisse, die über positive Fallberichte hinausgehen, fehlen jedoch. Der Hersteller von Avastin® kennt die unzulängliche Studienlage, ist aber an einer Zulassungsstudie nicht interessiert. Und verlautet unmissverständlich: Avastin® im Auge ist „off-label“.

Augenärzte mit Erfahrung im Retinabereich haben sich zu einer Therapie verführen lassen mit einem nicht zugelassenen Medikament, das keine im Auge geprüfte Darreichungsform besitzt. Das ist solange rational nachvollziehbar, so lange es keine zugelassenen therapeutischen Alternativen gibt und das Präparat offenkundig gut vertragen wird. Was nach der Zulassung von Lucentis® folgte, ist nicht nachzuvollziehen. Denn die Krankenkassen haben selektive Verträge abgeschlossen und/oder Kostenerstattung vorgenommen, die großzügig Honorar für Applikation inklusive Injektionsmittel abgegolten haben. Die stillschweigend dadurch hingenommene Applikation von Avastin® war inbegriffen und in der Verantwortung des anwendenden Arztes.

Diese geduldete „Verführung“ zur Sparsamkeit durch den Umgang mit einer Off-Label-Präparation bei GKV-Versicherten hatte aber zur Folge, dass im

Bewertungsausschuss keine Vergütungsregelung gefunden wurde. Die betroffene Arztgruppe und die Krankenkassen sind von einer flächendeckenden Versorgung der Bevölkerung ausgegangen und haben nicht auf eine EBM-Regelung gedrängt, von der man sich ärztlicherseits ohnehin keinen „warmen Regen“ versprochen hat.

Da aber im EBM hierzu nichts geregelt ist, müssen bei manchen Kassen ohne vertragliche Regelungen mit den Retinologen die Patienten das Honorar für die Injektionen aus eigener Tasche bezahlen. Und aus diesem Grunde kommt jetzt Druck in das System. Das Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen hat die ihm unterstellten Krankenkassen (Knappschaft, Ersatzkassen, andere bundesweit operierende Kassen) unmissverständlich mit Fristsetzung aufgefordert, den Patienten die vollen Arztkosten zu erstatten. Was ganz ohne Zweifel diese Krankenkassen nunmehr veranlassen wird, eine billigere Lösung zu suchen, als die Vergütung der Liquidationen nach der Privatgebührenordnung (GOÄ) für die Ärzte.

Offenkundig ist man im Aufsichtsamt für die Kassen erst jetzt zu der Erkenntnis gelangt, dass man den Skandal beenden muss, den man jahrelang toleriert hat.

Zumal weitere Wirkstoffe und zusätzliche Indikationen zur Therapie von Netzhauterkrankungen zur Verfügung stehen, die sich preislich von dem Hochpreisprodukt Lucentis® wohlthuend abheben. Dass Augenärzte die korrekte und verantwortungsvolle intraokuläre Injektion nicht kostenlos und beiläufig erbringen können, während für das applizierte Medikament jedes Mal ein vierstelliger Betrag fällig wird, ist nachvollziehbar.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Vortragshonorare zur rationalen und rationellen Pharmakotherapie von pharmazeutischen Unternehmen, KVen und Krankenkassen erhalten.

Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt/M
juergen.bausch@kvhessen.de

Anmerkung der Redaktion:

Wir weisen – der guten Ordnung halber – darauf hin, dass es sich hier um die Meinungsäußerung eines Autors handelt und nicht um eine offizielle Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Die Redaktion

Das aktuelle Thema

Empfehlungen zum Einsatz von Antidepressiva bei alkoholabhängigen Patienten

Die nachfolgend abgedruckte Stellungnahme vom 8. Dezember 2010 wurde ausgearbeitet durch die AG Psychiatrie der AkdÄ:

In den letzten zehn Jahren kam es zu einer Verdreifachung der Antidepressiva-Verordnungen in Deutschland (Arzneiverordnungsreport 2009). Dies ist darauf zurückzuführen, dass depressive Erkrankungen häufiger richtig diagnostiziert und sachgerecht behandelt werden (Moore et al. 2009), teilweise vermutlich aber auch auf eine nicht-indikationskonforme Ausweitungen der Verordnungen.

Im Rahmen des allgemeinen Anstiegs von Antidepressiva-Verschreibungen war in den letzten Jahren auch eine Zunahme der Verordnungen bei suchtkranken Patienten zu beobachten. Die Verordnung von Antidepressiva an suchtkranke Patienten ist nicht grundsätzlich kontraindiziert, sondern kann bei sorgfältiger Beachtung bestimmter Voraussetzungen und Regeln sinnvoll und hilfreich sein. Strikt zu vermeiden ist jedoch, dass suchtkranke Patienten über längere Zeiträume und ohne systematische Prüfung der Wirksamkeit Antidepressiva zusätzlich zum Suchtstoff einnehmen, ohne dass sich depressives Syndrom oder Substanzkonsum signifikant verringern.

Studienlage

Zwei aktuellere systematische Metaanalysen (Nunes et al. 2004; Torrens et al. 2005) geben einen Überblick über plazebokontrollierte Studien mit Antidepressiva bei suchtkranken Patienten.

- *Antidepressiva für suchtkranke Patienten ohne komorbide Depression:* Antidepressiva (vorrangig SSRI) wurden wiederholt in plazebokontrollierten Studien mit alkoholabhängigen Patienten ohne komorbide Depression daraufhin untersucht, ob sie zu einer Reduktion des Alkoholkonsums führen. Gemäß der systematischen Metaanalyse von Torrens et al. 2005 zeigte sich nur in einer von sieben Studien ein Effekt. Auch die Metaanalyse war negativ.
- *Antidepressiva für suchtkranke Patienten mit komorbider Depression:* In die systematische Metaanalyse von Torrens et al. (2005) konnten neun plazebokontrollierte Studien mit Patienten mit Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und Depression eingeschlossen werden. In den meisten Studien wurde die Medikation erst nach einer drei- bis vierzehntägigen Abstinenz begonnen. Metaanalytisch zeigte sich kein signifikanter Effekt auf die Reduktion des Alkohol-

konsums. Ebenfalls zeigte sich keine Wirkung von SSRI auf die depressive Symptomatik. Diese ging aber unter anderen Antidepressiva (überwiegend Desipramin) signifikant stärker zurück als unter Placebo. Auch in der systematischen Metaanalyse von Nunes et al. (2004) ergab sich kein signifikanter Effekt von Antidepressiva auf den Konsum des Suchtmittels. Bezüglich der Reduktion der depressiven Symptomatik zeigte sich eine große Heterogenität der verschiedenen Studienergebnissen mit insgesamt kleiner bis mittlerer Effektstärke. Es ergaben sich darüber hinaus Hinweise, dass bei Patienten, bei denen sich ein antidepressiver Effekt einstellt, auch ein begrenzter positiver Effekt auf den Substanzkonsum nachweisbar ist.

In Übereinstimmung mit der Ende 2009 erschienenen S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) und der S2-Leitlinie „Evidenzbasierte Suchtmedizin“ (Schmidt LG et al. 2006) gibt die AkdÄ folgende Empfehlungen für einen sachgerechten Einsatz von Antidepressiva bei alkoholabhängigen Patienten, die derzeit nicht abstinent sind:

- Da die Komorbidität von Depression und Suchterkrankung häufig ist, ist

bei jedem Patienten, bei dem ein depressives Syndrom festgestellt wird (und eine Antidepressiva-Behandlung geplant ist) systematisch eigen- und möglichst auch fremdanamnestic nach regelmäßigem oder episodisch erhöhtem Konsum von Suchtstoffen zu fragen. Ist dies der Fall, müssen die Suchtkriterien (wie z. B. Unfähigkeit zur Abstinenz/Zwang zum Konsum, Kontrollverlust, Konsum um der Wirkung willen, Dosissteigerung und Toleranzentwicklung, Entzugssymptome, heimlicher Konsum, Einengung der Interessen auf den Suchtstoff, fortgesetzter Konsum trotz erkennbarer Folgeschäden) systematisch erfragt werden.

- Es ist zu beachten, dass verschiedene depressive Symptome (z. B. Antriebschwäche, Rückzug, Schuldgefühle, Schlafstörungen) charakteristischerweise bei Suchterkrankungen auftreten und als Teil der Suchterkrankung nicht Hinweis auf eine eigenständige affektive Erkrankung sind.
- Die Diagnose einer depressiven Erkrankung ist erschwert, wenn fortgesetzter Suchtstoffkonsum vorliegt. Die sichere Diagnose einer eigenständigen affektiven Erkrankung ist erst nach dem Abklingen der Intoxikation und des Entzugssyndroms, also zumeist frühestens nach zwei- bis vierwöchiger konsequenter Abstinenz oder Substitution möglich.
- Suchtkranke Patienten haben eine geringere Zuverlässigkeit bezüglich einer verordnungsgemäßen Medikamenteneinnahme. Dies reduziert die Erfolgchancen einer Pharmakotherapie.
- Bei alkoholabhängigen Patienten ohne komorbide Depression gibt es keine Indikation für Antidepressiva.
- Bei abhängigkeitskranken Patienten mit komorbider Depression kann die depressive Erkrankung sowohl primär als auch sekundär vorliegen. Im erstgenannten Fall ist die Suchtentwicklung häufig Folge einer ungeeigneten Selbstmedikation des Patienten mit

dem Suchtstoff. Im – häufigeren (Soyka und Lieb 2004) – zweitgenannten Fall entwickelt sich die Depression als Konsequenz der psychischen, sozialen und toxischen Folgen des regelmäßigen Suchtstoffkonsums. Aufgrund relevanter therapeutischer Implikationen ist es bedeutsam, durch eine sorgfältige Eigen- und möglichst auch Fremdanamnese festzustellen, ob eine primäre oder sekundäre Depression vorliegt. Die zeitliche Abfolge des Auftretens des depressiven Syndroms und der Suchtkriterien liefert den entscheidenden Hinweis.

- Im häufigeren Falle einer sekundären Depression steht die konsequente Suchttherapie (qualifizierte Entzugsbehandlung; Entwöhnung/Rehabilitation; langfristige Nachsorge) im Vordergrund der Behandlung. Es ist zu erwarten, dass unter konsequenter Abstinenz nach ca. zwei bis vier Wochen auch eine deutliche Besserung des depressiven Syndroms eintritt. Nur wenn dies nicht der Fall ist, besteht die Indikation für eine Antidepressiva-Verordnung.
- Im Fall einer primären Depression kann eine Antidepressiva-Medikation gerechtfertigt sein. Eine parallele Behandlung der Abhängigkeitserkrankung ist dennoch obligatorisch, da abhängiger Substanzkonsum eine Verselbständigung des Suchtmittelkonsums beinhaltet. Die spärliche Datenlage erlaubt allerdings keine klare Aussage, ob zumindest eine Abstinenz von wenigen Tagen bestehen sollte, bevor mit dem Antidepressivum begonnen wird, oder ob auch eine Medikation bei fortgesetztem Konsum indiziert ist. In jedem Fall muss evaluiert werden, ob der gewünschte Medikationseffekt nach drei bis sechs Wochen eintritt. Ist dies nicht der Fall, ist die Medikation wieder zu beenden.
- Werden bei einem Patienten mit Komorbidität von Sucht und Depression Antidepressiva verordnet, sollten Arzt und Patient sich gemeinsam auf das Ziel der Pharmakotherapie verständigen. Dies ist primär die Besserung des

depressiven Syndroms. Ein möglicher Effekt auf die Aufrechterhaltung der Abstinenz ist wissenschaftlich nicht gesichert. In jedem Fall ist nach einem Zeitraum von ca. drei bis sechs Wochen systematisch zu prüfen, ob durch die Antidepressiva-Behandlung das vereinbarte Ziel erreicht wurde. Ist dies nicht der Fall, sollte das Antidepressivum nicht unverändert weiterverordnet werden.

- Ärzte, die suchtkranken Patienten Antidepressiva verordnen, sollten sich bewusst sein, dass sie hierdurch zwangsläufig suchttypische Überzeugungen der Patienten unterstützen, z. B. die Annahme, dass das seelische Befinden hauptsächlich durch die orale Einnahme von Stoffen zu steuern ist. Es ist also bedeutsam, bei suchtkranken Patienten, die Antidepressiva erhalten, durch geeignete suchtspezifische psychotherapeutische Interventionen einer weiteren Verfestigung dieser dysfunktionalen Überzeugungen entgegenzuwirken. Die Behandlung eines depressiven Syndroms sollte sich daher insbesondere bei suchtkranken Patienten keinesfalls auf eine Antidepressiva-Verschreibung beschränken. Suchttherapeutisch sinnvoll sind insbesondere alle Maßnahmen, die die Selbstwirksamkeitsüberzeugung des Patienten fördern (z. B. Besserung des depressiven Syndroms durch gezieltes Anstreben positiver Aktivitäten, durch Strukturierung des Tagesablaufes, durch Verstärkung sozialer Tätigkeiten, durch Schlafhygiene).
- Wenn Ärzte einem suchtkranken Patienten ein Antidepressivum verordnen sollten sie selbst kritisch prüfen, ob sie hierdurch nicht die häufig unangenehme Diskussion über die Abhängigkeitserkrankung vermeiden.
- Antidepressiva selbst haben, von raren Einzelberichten abgesehen, kein Abhängigkeitspotential, d. h., es kommt nicht zu suchttypischen Entwicklungen wie Dosissteigerung, Toleranzentwicklung, heimliche Einnahme oder illegale Beschaffung. Allerdings

kommen, z. B. bei SSRI, Absetzphänomene vor (die aber nicht Zeichen einer Abhängigkeitsentwicklung sind).

- Auch bei suchtkranken Patienten ist das Vorliegen eines depressiven Syndroms ernst zu nehmen, da es mit zusätzlichem Leid und Beeinträchtigungen einhergeht. Insbesondere bei schwerer depressiver Symptomatik oder sogar Suizidalität benötigen selbstverständlich auch suchtkranke Patienten sofortige intensive professionelle Hilfe. Diese beinhaltet allerdings nicht zwingend eine Pharmakotherapie. Für ausführliche Empfehlungen zu Diagnostik und Behandlung schwerer depressiver Syndrome und Suizidalität siehe S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (www.depression.versorgungsleitlinien.de).

Literatur

- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF – Berlin, Düsseldorf 2009. Internet: www.dgppn.de, www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.
- Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research data-base. *BMJ* 2009;339:b3999

- Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1887-96
- Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrsg) Evidenzbasierte Suchtmedizin. Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag 2006
- Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2009. Springer, Heidelberg 2009
- Soyka M, Lieb M. Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit: Klin-

nische und neurobiologische Aspekte. *Nervenheilkunde* 2004; 23:13-20

- Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2005;78:1-22

AG Psychiatrie der AkdÄ

FAZIT

- Im Rahmen der Verdreifachung der Antidepressiva-Verordnungen in den letzten zehn Jahren ist eine zunehmende Verschreibung bei alkoholabhängigen Patienten zu beobachten.
- Depressive Symptome wie Antriebschwäche, Schlafstörungen und Schuldgefühle sind häufig bei Alkoholabhängigkeit und zumeist typische Symptome der Suchterkrankung und nicht Ausdruck einer eigenständigen affektiven Erkrankung.
- Metaanalysen zeigen keinen Effekt einer Antidepressiva-Gabe auf eine Reduktion der Trinkmenge.
- Bei Patienten mit komorbidem Vorliegen von Alkoholabhängigkeit und Depression ist die sekundäre Entwicklung der Depression (Depression als Konsequenz der psychischen, sozialen und

toxischen Folgen des Alkoholkonsums) der häufigere Fall. Die konsequente Suchttherapie steht hier im Vordergrund der Behandlung. Nur bei Fortbestehen des depressiven Syndroms nach mindestens zwei- bis vierwöchiger Abstinenz sollte eine Antidepressiva-Medikation erwogen werden.

- Bei primärer Depression kann eine Antidepressiva-Behandlung indiziert sein. Nach drei bis sechs Wochen muss gezielt überprüft werden, ob der gewünschte Effekt auf die depressive Symptomatik eingetreten ist. Keinesfalls sollte über einen längeren Zeitraum die parallele Einnahme eines Antidepressivums zum Suchtmittel erfolgen, ohne dass eindeutig ein positiver Effekt eintritt.

Bemühungen um Impfschutz vor Meningokokken-Infektionen machen Fortschritte

Am 24. April 2010 war der World-Meningitis-Day. Er wird von der „Confederation of Meningitis Organisations“ CoMO jährlich ausgerufen. Die CoMO wurde 2004 gegründet. Ihr gehören 31 Staaten

der USA sowie 33 weitere Länder in Amerika, Asien, Australien und Europa an. Das Ziel der CoMO ist es, die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit auf die Gefährlichkeit bakteriell-eitriger

Hirnhautentzündungen zu lenken und die Bekämpfungsstrategie der weltweit verbreiteten Meningitiden durch Pneumokokken und Meningokokken abgestimmt zu forcieren. Die am meisten

Erfolg versprechende Methode zur Bekämpfung der invasiven Infektionen durch Kapselbakterien ist deren Verhütung durch Schutzimpfung.

Seit 2001 stehen Impfstoffe gegen Pneumokokken und Meningokokken der Serogruppe C zur Verfügung, die bereits im frühen Säuglingsalter eine boosterfähige Immunität induzieren. Dies wurde durch Kopplung des Polysaccharid-Antigens an ein Protein (z. B. Diphtherie- oder Tetanustoxoid) erreicht, weshalb diese Impfstoffe Konjugat-Impfstoff genannt werden. Seit Juli 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission STIKO eine generelle Impfung aller Kinder im Säuglingsalter (gegen Pneumokokken) und zu Beginn des zweiten Lebensjahres (gegen Meningokokken C) (STIKO). Auch Jugendliche sollten sich gegen Meningokokken C impfen lassen, weil die Altersdisposition für Meningokokken-Meningitiden und -Septikämien (wegen natürlicher Abwehrschwäche) in den ersten Lebensjahren und (wegen Zunahme von Schleimhautkontakten) im Jugendalter liegt.

Meningokokken-Erkrankungen werden durch *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) verursacht. Es sind gramnegative Diplokokken, die sich im Nasen-Rachen-Raum des Menschen als einzigem Wirt ansiedeln und bei etwa 10 % der gesunden Bevölkerung als nicht-invasive Kommensale anzutreffen sind. Als invasive Stämme sind Meningokokken hochvirulent. Die Inkubationszeit ist kurz und beträgt nur wenige Tage. Stets beginnt die Erkrankung plötzlich „wie aus heiterem Himmel.“ Über 50 % der Patienten erkranken an einer schweren Meningitis, häufig mit Krampfanfällen und Bewusstseinsstrübung. Etwa ein Drittel der Patienten ist durch eine Septikämie gefährdet. Hierbei stehen nicht nur die meningitischen Zeichen, sondern das akute Kreislaufversagen mit Blutdruckabfall und disseminierter intravasaler Koagulation im Vordergrund. Ein solches Waterhouse-Friederichsen-Syndrom führt auch heute immer noch oft infolge multiplen Organversagens zum Tod.

Meningokokken-Erkrankungen treten weltweit auf. Die WHO schätzt jährlich

1,2 Millionen Erkrankungen an invasiven Meningokokken mit 135.000 tödlichen Verläufen (Tan et al.) Hierbei sind regionale Unterschiede unter Beteiligung bestimmter Serogruppen der Meningokokken zu beobachten. Große Epidemien treten immer mal wieder im sog. Meningitisgürtel in der Subsaharazone und in Asien auf. Meningokokken der Serogruppen A, C, W 135 und X sind daran beteiligt. Saudi-Arabien verlangt von Pilgern nach Mekka eine Impfung mit einem Vierfach-Impfstoff A, C, W 135, Y, die maximal drei Jahre und minimal 10 Tage vor dem Eintreffen in Saudi-Arabien erfolgt und bescheinigt ist.

Eine Zunahme von Erkrankungen Jugendlicher durch die Serogruppe C mit tödlichen Verläufen wurde in den 1990er Jahren in England beobachtet (Frosch et al.). Unverzögliche und konsequente Impfmaßnahmen waren rasch erfolgreich (Dittmann). Auch heute besteht für Schüler, die in England zur Schule gehen wollen, eine Impfpflicht gegen Meningokokken C.

Weniger dramatisch verlaufende Epidemien der Serogruppe B wurden in Europa (Island, Norwegen, Irland, Spanien, Niederlande) und in den USA sowie Mittelamerika und Neuseeland beobachtet. In Mitteleuropa treten Meningokokken-Erkrankungen als Einzelerkrankungen oder als kleinere Ausbrüche auf. In Deutschland werden über 65 % der Erkrankungen durch die Serogruppe B und etwa 25 % durch die Serogruppe C verursacht, wobei letztere klinisch schwerer und häufiger letal verlaufen. In der Bundesrepublik werden jährlich etwa 600 Infektionen durch Meningokokken mit einer Letalität von ca. 10 % gemeldet. Seit 2001 ist die Zahl der Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland rückläufig.

In einer Publikation wurde jetzt über Fortschritte in der Impfstoff-Entwicklung gegen Meningokokken berichtet (Tan et al.). Die Hauptschwierigkeit bei der Entwicklung eines Impfstoffs gegen Meningokokken der Serogruppe B besteht in der Strukturverwandtschaft bzw. -identität (-2,8 Polysialinsäure-Molekül) der bakteriellen Polysaccharid-

Kapsel mit fetalen Hirnzelloberflächen (Finne et al.). Unwirksamkeit und Autoimmunreaktionen sind bei einem solchen Impfstoff vorprogrammiert. Die Oberflächenstruktur der Meningokokken ist durch ein variables Lipooligosaccharid (LOS-Endotoxin) sowie Pili und Adhäsine (Outer-Membran-Proteine Opa, Ops) gekennzeichnet. Nach Entfernung der toxischen Komponenten wurden sogenannte Outer-membrane-vesicle Meningokokken B-Impfstoffe entwickelt und in verschiedenen Ländern, z. B. Kuba (Sierra et al.) und Brasilien (de Moraes et al) erprobt. Eine verbesserte Impfstoffzusammensetzung brachte zwar gute Verträglichkeit und hinreichende Immunogenität, erforderte allerdings für einen länger anhaltenden Impfschutz Nachimpfungen (O Hallahan et al.).

Ein grundsätzlich anderer Weg zur Impfstoffgewinnung wird seit 2000 über die Gentechnologie beschritten (Pizza et al.). Genomabschnitte für die bedeutsamsten Antigene (GNAs), beispielsweise Adhäsine und Faktor H-Bindungsprotein wurden zu einem Impfstoff mit der Bezeichnung rMenB kombiniert, der bei Mäusen in fast 80 % bakterizide Antikörper induzierte (Giuliani et al.). Seit 2008 laufen klinische Studien mit diesem Impfstoff rMenB – entweder ohne oder mit einem Outer-Membran-Protein – mit dem Ergebnis einer mindestens vierfachen Titererhöhung bakterizider Antikörper in 85 bis 96 % und nach der dritten Impfdosis bzw. nach einem Booster nach 12 Monaten in 93 bis 100% (Miller et al.).

In der Schlussfolgerung ihrer Publikation betonen die Autoren (Tan et al.), dass die Zukunft einer erfolgreichen Impfstrategie gegen Meningokokken vermutlich in einer universellen Meningokokken B-Vakzine zu suchen ist, die drei Bedingungen zu erfüllen habe:

1. Der Impfstoff muss Kinder in den ersten Lebensjahren schützen, denn dies ist die Altersgruppe mit dem höchsten Krankheitsrisiko,
- 2 die fortgesetzte Entwicklung weiterer Impfstoffe hat zu vermeiden, die Wirksamkeit des Impfstoffs durch eine

Vielzahl ihrer Antigene zu limitieren (eine negative Beeinflussung verschiedener Antigen untereinander wurde bei anderen Impfstoffen nämlich schon beschrieben),

3. der Impfstoff sollte eine Herdenimmunität erzeugen, um die starke Ver-

breitung dramatischer Meningokokken-Erkrankungen effektiv einzudämmen.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen GSK, SPMSD und Wyeth erhalten.

*Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß,
Berlin
schneeburk@gmx.de*

FAZIT

Meningokokken-Infektionen sind weltweit verbreitet. In Deutschland werden jährlich etwa 600 Erkrankungen mit einer ca. 10 %igen Letalität gemeldet. Etwa 25 % von ihnen werden durch Meningokokken der Serogruppe C verursacht, gegen die es wirksame Impfstoffe gibt, und zwar für Kinder in den ersten Lebensjahren Men-C-Konjugatimpfstoffe, für Kinder ab 11 Jahren und Erwach-

sene einen 4-valenten Men-Konjugatimpfstoff. Seit Juli 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut eine generelle Impfung aller Kinder zu Beginn des zweiten Lebensjahres. Auch Jugendliche sollten sich gegen Meningokokken C impfen lassen, weil die Altersdisposition nicht nur in den ersten Lebensjahren, sondern wegen Zunahme intimer Kontakte auch

im Jugendalter liegt. Indikationen für Impfungen gegen Meningokokken sind weiterhin Immunschwäche, insbesondere Asplenie, sowie Reisen in die Region des sog Meningitisgürtels im Sub Sahara-Gebiet. Gegen Meningokokken der Serogruppe B, die in Mitteleuropa am häufigsten sind, laufen zurzeit Erfolg versprechende Impfstudien.

Therapie aktuell

Fibrate bei Diabetikern – haben sie einen Stellenwert?

Der Stellenwert der Fibrate zur Behandlung einer Hypertriglyceridämie – oder aber generell des kardiovaskulären Risikos – bei Diabetikern war bislang nicht eindeutig geklärt. Zwar empfehlen diverse Leitlinien (1;2) entsprechende Zielwerte, die zugrunde liegende Evidenz ist aber schwach. Die amerikanische NCEP-Leitlinie (3) empfiehlt explizit auch die Hinzufügung eines Fibrates, wenn unter Statintherapie Hypertriglyceridämie und niedriges HDL persistieren.

In der VA-HIT-Studie (4) wurde in der koronaren Sekundärprävention bei Männern der primäre Endpunkt (Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) durch Gemfibrozil um 4,4 % gesenkt. Angesichts der Tatsache, dass es sich hier um ein hoch selektiertes Kollektiv handelte (Männer nach Myokardinfarkt mit einem HDL < 40 und Triglyceriden > 300 mg/dl) ist der Effekt eher als gering einzuschätzen – 23 Männer müssen nach ihrem Infarkt 5 Jahre lang Gemfibrozil

einnehmen, damit einer keinen Reininfarkt erleidet oder daran stirbt, d.h. 22 nehmen das Medikament vergeblich ein. Die Auswertung prädefinierter Subgruppen (5) zeigte, dass ein signifikanter Nutzen nur bei den Diabetikern auftrat. Fünf Jahre zuvor war die kleine Helsinki Heart Studie (6) veröffentlicht worden: Bei Diabetikern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatte die Einnahme von Gemfibrozil zu keiner signifikanten Senkung kardiovaskulärer Ereignisse geführt.

Statine bewirken überwiegend auf der Ebene der Lipide eine Senkung des LDL, wenngleich sie unabhängig vom Ausgangs-LDL wirken (7).

Aus der epidemiologischen Assoziation von niedrigem HDL und erhöhtem LDL mit gesteigertem kardiovaskulären Risiko, beide durch Statine nur wenig beeinflusst, leitete sich die Empfehlung ab, bei Dyslipidämien jenseits von

LDL-Erhöhungen Fibrate an Stelle von oder zusätzlich zu Statinen einzusetzen. Gemfibrozil erhöhte beispielsweise in der VA-HIT-Studie das HDL um 6 % und senkte die Triglyceride um 31 %. Diese Empfehlung erlitt einen ersten schweren Rückschlag, als im Jahr 2001 das Statin Cerivastatin (Lipobay®) wegen gehäufter Rhabdomyolysen und Todesfälle, insbesondere unter der – empfohlenen – Kombination mit Fibraten vom Markt genommen werden musste.

Nun wurde als 3. Teil der im faktoriellen Design durchgeführten ACCORD-Studie (jeweils intensive Senkung von Blutzucker (8), Blutdruck (9) und Lipiden versus Kontrolle) der Lipid-Senkungs-Arm veröffentlicht (10).

In dieser staatlich finanzierten, in den USA und in Kanada durchgeführten doppelt blinden randomisierten Studie erhielten 5.518 Diabetiker mit multi-

plen Risikofaktoren entweder Simvastatin allein oder 160 mg Fenofibrat dazu. Die Probanden waren bei Einschluss in die Studie durchschnittlich 62,3 Jahre alt, zu 69,3 % männlich und zu 36,5 % in der kardiovaskulären Sekundärprävention. Nach einer durchschnittlichen Laufzeit von 4,7 Jahren konnten weder der primäre Endpunkt noch diverse prädefinierte sekundäre Endpunkte signifikant verringert werden. Unter Studienbedingungen erwies sich die Kombination als weitgehend sicher – nur musste die Einnahme in der Fibratgruppe häufiger wegen eines Kreatinin-Anstieges ausgesetzt werden.

Literatur

1. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9 (Suppl. C): C3-C74.
2. Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A et al.: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009; 4: S138-S143.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.: Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-2604.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K et al.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
7. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
8. Egidi G: In der Diabetes-Behandlung tut sich etwas – oder doch nicht? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 40-41.
9. Meyer FP: Nischenindikation für Gemfibrozil. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 16-17.
10. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.

Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor verneint.

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

FAZIT

Für die Behandlung von Diabetikern mit Fibraten zusätzlich zu Statinen fehlen Belege aus Endpunkt-Studien.

1. Gemessen an der Evidenz für den Einsatz von Statinen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos ist die Evidenz für den Gebrauch von Fibraten gering. Die Wirksamkeit von Statinen besteht unabhängig vom Ausgangs-Cholesterin und -LDL.
2. Die epidemiologische Beobachtung eines statistischen Zusammenhanges (hier: höhere Triglyceride und niedrigere HDL-Werte sind mit gehäuften kardiovaskulären Ereignissen assoziiert) bedingt nicht zwangsläufig, dass die therapeutische Beeinflussung der gemessenen Parameter (hier: Einsatz eines Fibrates) tatsächlich auch die Häufigkeit des Endpunktes reduziert.

3. Daraus folgt, dass auf die Bestimmung der Triglyceride hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos weitgehend verzichtet werden kann.

4. Je mehr Risikofaktoren in eine kardiovaskuläre Risiko-Einschätzung einbezogen werden, desto geringer ist ihre prädiktive Kraft – in ACCORD war das Risiko bereits durch Blutdruck-Senkung und den Einsatz von Simvastatin weitgehend reduziert worden.
5. Unter Studienbedingungen war die Kombination aus Simvastatin und Fenofibrat relativ sicher. Für eine Übertragung dieses Resultates auf die Versorgung in der Fläche wären allerdings große Register-Studien erforderlich. In einer Studie wird die Medikation engmaschig überwacht, es wurde auf Laborabweichungen

reagiert, und Patienten mit einer Reihe von Vorerkrankungen waren vorab ausgeschlossen worden.

6. Männlichen Diabetikern nach Myokardinfarkt kann, beispielsweise wenn sie ein Statin nicht vertragen, Gemfibrozil angeboten werden. Über die mit 4,4 % in 5 Jahren niedrige absolute Risikosenkung (ARR) ist der Patienten zu informieren. Ob Gemfibrozil möglicherweise wirksamer ist als Fenofibrat oder ob Fibrate generell im Gruppeneffekt weitgehend wirkungslos sind, bleibt nach dieser Publikation(10) offen (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der ACCORD-Lipid-Studie (10)

Baseline-Daten	Simvastatin+Fenofibrat	Simvastatin+Placebo
Teilnehmerzahl	2.765 Patienten	2.753 Patienten
Ausgangs-HbA1c	8,3 %	8,3 %
Diabetes-Dauer	10 Jahre	9 Jahre
Intervention		
Hinzufügung von Fenofibrat 160 mg, ggfs. reduziert nach errechneter GFR		
Einnahme von Simvastatin	59,3 %	60,2 %
Studiendauer	4,7 Jahre	
Primärer Studien-Endpunkt		
	Sammelendpunkt aus dem ersten Auftreten eines Infarktes oder Insultes oder eines kardiovaskulären Todesfalles	
Ergebnis		
LDL	Abfall von 100 auf 81,1 mg/dl	Abfall von 101,1 auf 80 mg/dl
HDL	Anstieg von 38 auf 41,2 mg/dl	Anstieg von 38,2 auf 40,5 mg/dl
Triglyceride	Abfall von 189 auf 147 mg/dl	Abfall von 186,2 auf 170 mg/dl
CK-Erhöhung auf >10-fach	10 Pat (0,4%)	9 Pat (0,3%)
GPT-Erhöhung auf >3-fach	52 Pat (1,9%)	40 Pat (1,5%)
Kreatinin-Entwicklung	Anstieg von 0,93 auf 1,1 mg/dl	Anstieg von 0,93 auf 1,04 mg/dl
Therapie-Unterbrechung wegen Kreatinin-Erhöhung	66 Pat (2,4%)	30 Pat (1,1%)
Primärer Endpunkt	291 Pat (2,2%)	310 Pat (2,5%) p-Wert 0,32 – Unterschied nicht signifikant
Jährliche Todesrate	203 Pat (1,5%)	221 Pat (1,6%) p-Wert 0,33 – Unterschied nicht signifikant

ACCORD im Überblick

In dem relativ kurzen Zeitraum zwischen 2008 und 2010 wurden fünf ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)-Studien/Substudien publiziert:

- ACCORD glycemia trial (2008)
- ACCORD blood-pressure trial (2010)
- ACCORD lipid trial (2010)
- ACCORD Eye study (2010)
- ACCORD microvascular outcomes (2010).

Die wesentlichen Ergebnisse werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt. Über ACCORD glycemia trial wurde allerdings schon früher ausführlich referiert (1;2).

Die ACCORD-Studie war vorgesehen, bei etwa 10.000 Hochrisiko-Patienten (40 – 79 Jahre mit kardiovaskulären Erkrankungen oder 55 – 79 Jahre mit kardiovas-

kulären Risikofaktoren) und mit Typ-2-Diabetes (im Mittel seit 10 Jahren) sowohl eine intensivierete Blutzuckersenkung als auch – bei der einen Hälfte der Patienten – eine intensivierete Blutdrucksenkung – und bei der anderen Hälfte der Patienten – eine intensivierete Lipidsenkung zu prüfen.

1. ACCORD glycemia trial (3)

10.251 Hochrisiko-Patienten (HbA1c-Ausgangswerte: $8,3 \pm 1,1$ %) wurden randomisiert: Standardtherapie (Ziel-HbA1c: 7,0 – 7,9 %) versus intensivierete Therapie (Ziel-HbA1c: < 6,0 %). Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod. Nach 3,5 Jahren musste diese Studie wegen erhöhter Sterblichkeit unter der intensivierten Therapie (5 %) im Vergleich zur Standardtherapie (4 %) vorzeitig abge-

brochen werden. Die mittleren HbA1c-Werte betragen 6,4 % bzw. 7,5 %. In einer retrospektiven Kohortenstudie definierten Currie et al. einen optimalen HbA1c-Wert von 7,5 %. Niedrigere und höhere Werte sind mit erhöhter Mortalität verbunden (4).

Die Prüfung der nachfolgenden Strategien wurde nach Abbruch der intensivierten Blutzuckersenkung fortgesetzt.

2. ACCORD blood-pressure trial (5)

Obwohl der mittlere systolische Blutdruck nach 1 Jahr unter der Standardtherapie (etwa zwei Antihypertensiva) 133,5 mm Hg und unter der Intensivtherapie (etwa drei Antihypertensiva) 119,3 mm Hg betrug, gab es keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 1). Folgerichtig kam die Deutsche Hochdruck-

liga (Kommission Diabetes) in einer Stellungnahme vom 7. September 2010 zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Blutdrucksenkung auf Werte in einem Zielkorridor zwischen 130–139/80–85 mm Hg anzustreben sei.

3. ACCORD lipid trial (6)

An dieser Teilstudie sind 5.518 Patienten (62 ± 7 Jahre, 31 % Frauen; Diabetes im Mittel seit neun Jahren, LDL-C 101 mg/dl, HDL-C 38 mg/dl; 37 % mit kardiovaskulärer Vorerkrankung) beteiligt.

Alle Patienten erhalten Simvastatin (entsprechend nationaler Leitlinien im Mittel etwa 22 mg/Tag). Randomisation: Fenofibrat (160 mg/Tag) versus Placebo. Nach der mittleren Behandlungsdauer von 4,7 Jahren ergaben sich keine Differenzen hinsichtlich des primären Endpunktes (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) und der sekundären Endpunkte (Gesamtsterblichkeit, Herzinsuffizienz, große koronare Ereignisse). Nierenfunktionsstörungen traten unter Fenofibrat häufiger auf als unter Placebo. Aus

dieser Studie ergibt sich kein Grund für eine Langzeitprävention mit Fibraten bei Typ-2-Diabetikern

4. ACCORD Eye study (7)

Die Neuentwicklung oder das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie wird unter einer intensiven Blutzuckersenkung seltener diagnostiziert (7,3 %) als unter der Standardbehandlung (10,4 %). Daraus resultieren Werte der ARR = 3,1 % und NNT = 32. Ähnliches gilt für die intensivere Lipidsenkung (Simvastatin plus Fenofibrat).

Tabelle 1: ACCORD blood-pressure trial (modifiziert nach 5)

4.733 Hochrisiko-Patienten (62 ± 7 Jahre, 48 % Frauen) mit Typ-2-Diabetes (im Mittel seit 10 Jahren) wurden unverblindet randomisiert: Standardtherapie (systolischer RR < 140 mm Hg) versus Intensivtherapie (systolischer RR < 120 mm Hg). Behandlungsstrategien entsprechend der örtlichen klinischen Praxis. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod. Mittlere Behandlungsdauer: 4,7 Jahre.

Ereignis	Standardtherapie (n = 2.371) %	Intensivtherapie (n = 2.362) %	ARR %	NNT n	NNK n	P
Primärer Endpunkt	10,0	8,8	1,2	83	–	0,20
Herzinfarkt	6,2	5,3	0,9	111	–	0,25
Schlaganfall	2,3	1,4	0,9	111	–	0,03
Tod, kardiovaskulär	2,4	2,5	–0,1	–	1000	0,74
Tod, total	6,1	6,3	–0,2	–	500	0,55

ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat NNK: number needed to kill

Tabelle 2: ACCORD – Eye (modifiziert nach 7)

2.856 auswertbare (81 %) Hochrisiko-Patienten (62 ± 6 Jahre, 38 % Frauen) mit Typ-2-Diabetes (im Mittel seit 10 Jahren). Ausgangsbefund diabetische Retinopathie: 50,8 % keine, 18,1 % mild, 29,7 % NPDR mäßig, 0,4 % NPDR schwer, 1,1 % PDR. Mittlere Beobachtungsdauer 4 Jahre.

Therapie	Progression der diabetischen Retinopathie						
	n	von N	%	ARR (%)	NNT (n)	NNH (n)	p
Blutzuckersenkung¹							
Standard	149	1.427	10,4				
Intensiv	104	1.429	7,3	3,1	32	–	0,003
Lipidsenkung²							
Placebo	80	787	10,2				
Fenofibrat	52	806	6,5	3,7	27	–	0,006
Blutdrucksenkung³							
Standard	54	616	8,8				
Intensiv	67	647	10,4	–1,6	–	62	0,029

NPDR: Nonproliferative diabetische Retinopathie PDR: Proliferative Retinopathie

ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat NNH: number needed to harm

¹ ACCORD glycaemia trial ² ACCORD lipid trial ³ ACCORD blood pressure trial

Dagegen tritt unter der intensiven Blutdrucksenkung eine fortschreitende Retinopathie numerisch häufiger auf (10,4 %) als unter der Standardtherapie (8,8 %) (Tabelle 2).

Dieser relativ geringe Nutzen muss natürlich vor dem Hintergrund gesehen werden, dass der Blutzuckerarm wegen erhöhter Mortalität (siehe ACCORD glycaemia trial) vorzeitig beendet werden musste. Patienten, die wegen proliferativer Erkrankung bereits mit Laserkoagulation oder Vitrektomie vorbehandelt waren, wurden nicht in die Studie einbezogen.

5. ACCORD microvascular outcomes (8) Wesentliche mikrovaskuläre Endpunkte wurden durch eine intensivierete Blutzucker-Einstellung nicht verändert. Das betrifft vor allem den harten Kombinationsendpunkt und dessen einzelne Komponenten (Tabelle 3).

Auch ein schwerer Visusverlust, der natürlich bei dem Alter der Patienten nicht nur diabetesbezogen sein kann, wird nicht verbessert. Dagegen ist ein signifikanter – aber mäßig positiver – Effekt auf die Albuminurie zu verzeichnen.

Literatur

1. Egidi G: In der Diabetes-Behandlung tut sich etwas - oder doch nicht? Arz-

neiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 40-41.

2. Meyer FP: Eine intensive HbA1c-Senkung vermindert das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern nicht! Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2010; 37: 2-3.

3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.

4. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al.: Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375: 481-489.

5. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-1585.

6. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563-1574.

7. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al.: Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 233-244.

8. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al.: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010; 376: 419-430.

Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint.

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

FAZIT

Nach diesen „Accord“-Studien ist zu schließen:

1. Hochrisiko-Diabetiker (HbA1c-Ausgangswerte: $8,3 \pm 1,1$ %) haben bei einer Standardtherapie (Ziel-HbA1c: 7,0 – 7,9 %) bessere Überlebenschancen als bei einer intensivierten Therapie (Ziel-HbA1c: < 6,0 %):
2. Eine intensivierete Blutdrucksenkung (< 130 mm Hg syst.) bietet keinen Vorteil
3. Sollte eine Lipidsenkung erforderlich sein, ist eine Monotherapie mit Simvastatin ausreichend.
4. Durch eine normnahe Blutzuckereinstellung wird sowohl eine diabetische Retinopathie vermindert als auch die Albuminurie-Rate gesenkt. Insgesamt fällt die Nutzen-Schaden-Bilanz einer intensivierten Blutzuckereinstellung bei älteren Patienten aber eher negativ aus.

Tabelle 3: ACCORD – mikrovaskuläre Endpunkte (modifiziert nach 8)

Ereignis	Blutzuckersenkung		ARR %	NNT n	P %
	Standard %	Intensiv %			
Kombinationsendpunkt	11,5	10,9	0,6	167	0,4226
Terminale Niereninsuffizienz	3,0	2,7	0,3	333	0,4881
Laserkoagulation, Vitrektomie	9,2	9,0	0,2	500	0,6176
Schwerer Visusverlust	8,1	8,1	0	∞	0,9058
Mikroalbuminurie	25,3	22,2	3,1	32	0,0012
Makroalbuminurie	6,1	4,4	1,7	59	0,0003
Kataraktoperation	15,7	14,2	1,5	67	0,0265
Mäßige Visusverschlechterung	20,7	19,1	1,6	62	0,0467

Verbessert wurden auch drei von vier Tests für diabetische Neuropathie

ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat

Nahrungsmittelallergien – Erkennung und Behandlung

Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel sind häufig. Die Prävalenz wird zwischen 2,1 % und 8,7 % angegeben (1). Früchte, Gemüse und Nüsse gehören zu den häufigsten Auslösern einer Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter. In den meisten Fällen liegt diesen allergischen Reaktionen eine primäre Sensibilisierung gegen verschiedene Pollen zugrunde (pollenasoziierte Nahrungsmittelallergie, orales Allergiesyndrom). Allerdings ist die Zahl der Patienten, deren Kausalitätsbedürfnis groß, deren objektive Befunde aber gleich Null sind, erheblich, so dass einer exakten Diagnose (s. u.) größter Wert zukommt.

Was ist eine Nahrungsmittelallergie?

Nach dem Positionspapier der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (1) werden die Nahrungsmittelunverträglichkeiten nach pathogenetischen Gesichtspunkten eingeteilt. Man unterscheidet zwischen immunologisch verursachten und nichimmunologischen Reaktionen. Bei den nichimmunologischen Reaktionen werden toxische von nichttoxischen Reaktionen unterschieden, die wiederum in pharmakologische, pseudoallergische und enzymatische Reaktionen eingeteilt werden (Abbildung 1).

Unter einer Nahrungsmittelallergie versteht man per definitionem eine immunologisch vermittelte Reaktion, d.h. der Erkrankung liegen immunologische Mechanismen zugrunde. Im Rahmen einer allergischen Sensibilisierung werden allergenspezifische Antikörper (am häufigsten IgE) und hierdurch sekundär sensibilisierte T-Effektorzellen gebildet, die spezifisch gegen die Nahrungsaltergene reagieren. Da diese Reaktionen demnach einer Typ-1-Reaktion (nach Coombs und Gell) entsprechen, können die Symptome schon durch geringste bis mäßige Mengen des betreffenden Nahrungsmittels ausgelöst werden. Eine vollständige Elimination der entsprechenden Allergene aus der Nahrung

führt zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome, wobei eine erneute Allergenaufnahme die Symptomatik erneut auslöst. Hiervon abzugrenzen sind die Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Nahrungsmittelintoleranzen, bei denen es sich um nichtimmunologische Reaktionen handelt. Man unterscheidet enzymatische, pharmakologische und idiopathische Formen. Die häufigste enzymatische Intoleranz ist der genetisch bedingte Laktasemangel. Dieser äußert sich bei Betroffenen mit Durchfällen und Bauchkrämpfen nach Milchgenuss.

Ferner kann bei Patienten mit pharmakologischen Intoleranzen (z. B. Histaminintoleranz) der Genuss von Nahrungsmitteln mit einem hohen Gehalt an Histamin und anderen pharmakologisch aktiven Substanzen (Gefäß- oder psychoaktive biogene Amine oder Histaminliberatoren) in Symptomen resultieren. Gerade bei Reifungs- und Gärungsprozessen von mikrobiell hergestellten Nahrungsmitteln kann es zu erheblichen Konzentrationen an Histamin kommen. Hierzu zählen z. B. gereifter Käse, haltbar gemachte Wurst und Salami, aber auch Auberginen, Spinat und Tomaten und auch alkoholhaltige Genussmittel. Die Betroffenen leiden nach Genuss von histaminreichen Nahrungsmitteln unter Kopfschmerzen, Dyspnoe, Rhinitis, Urtikaria etc. (2). Die Ausprägung der Symptomatik ist stark dosisabhängig. Die Ursache kann einerseits ein quantitativer Mangel bzw. eine reduzierte Aktivität des Enzyms Diaminoxidase (DAO) sein oder eine zu hohe zugeführte Menge an Histamin.

Lebensbedrohende und tödliche Nahrungsmittelallergien

Der anaphylaktische Schock stellt die Maximalvariante einer allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel dar. Dieser kann lebensbedrohlich und gelegentlich auch letal verlaufen. Nach Reaktionen auf Insektengifte sind Nahrungsmittel die häufigsten Auslöser für einen anaphylaktischen Schock.

Gerade durch verstecktes Vorkommen von Nahrungsmittelallergenen, z.B. Spuren von Erdnussallergenen in Süßigkeiten oder Schokolade oder anderen diversen Nahrungsmittelallergenen in Fastfood kann es für Betroffene schwierig werden, diese Allergene zu meiden (3). Der unabsichtliche Verzehr kann zu akuten allergischen Reaktionen mit Todesfolge führen. Die europäische Union hat daher eine Kennzeichnungspflicht für diese Nahrungsmittel beschlossen (Tabelle 1).

Diagnostik von Nahrungsmittelallergien

Eine zentrale Rolle spielen neben der ausführlichen Anamneseerhebung die Selbstbeobachtungen von Patienten und das Führen sogenannter Symptom-Nahrungsmitteltagebücher. Zur In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittelallergien liegt ein aktuelles Positionspapier der DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.) vor. Für die Routine sind insbesondere Bestimmungen von spezifischem IgE aus Venenblut verfügbar. Dies ist weniger belastend als ein Prick-Test und kann vom Hausarzt durchgeführt werden. Jedoch weist dieses lediglich eine Sensibilisierung nach und ist nur bei korrespondierenden Symptomen klinisch relevant. In der allergologischen Routine bewährt hat sich der sog. Prick-zu-Prick-Test, bei welchem die Pricknadel zunächst in das entsprechende Nahrungsmittel gestochen wird und hiernach mit dieser Nadel die Prickreaktion des Patienten getestet wird. Der doppelblinde, placebokontrollierte orale Provokationstest (DBPCFC), ist als Goldstandard zu bewerten und stellt die einzige beweisende Testung in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien dar (1). Ggf. in Bereitschaft zur Akuttherapie einer Anaphylaxie.

Behandlungsmöglichkeiten

Die wichtigste Behandlungsmöglichkeit bei eindeutig nachgewiesener Nahrungsmittel-Allergie stellt die Karenz

dar. Neben der Symptombefreiheit durch Meiden des oder der Auslöser(s) beinhaltet eine effiziente Ernährungstherapie das Verhindern potentieller Nährstoffdefizite sowie eine individuelle Aufklärung des Patienten (4).

Bei der medikamentösen Therapie IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien wird unterschieden zwischen einer Notfall-Therapie anaphylaktischer Reaktionen, die von Ärzten durchgeführt wird, der Selbstmedikation durch Patienten bei spontanem Auftreten einer Reaktion und der präventiven Therapie.

Notfall-Medikamente

Patienten mit vorausgegangener bedrohlicher Reaktion insbesondere bei systemischen Reaktionen auf hochpotente Allergene (z. B. Erdnüsse, Baumnüsse, Samen) oder bei bestimmten Begleiterkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, Mastozytose) müssen mit Notfallmedikamenten ausgestattet sein. Junge Asthmatiker mit schlecht eingestelltem Asthma gelten als besonders gefährdet. Zur Akuttherapie IgE-vermittelter Nah-

rungsmittelallergien sei auch auf die Leitlinie der DGAKI von 2007 zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen verwiesen (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 061/025).

Ein so genanntes Notfallset besteht aus einem Adrenalin-Autoinjektor (z. B. Fastjekt-Injektor®), einem Antihistaminikum und einem Glukokortikosteroid (z. B. Celestamine-N-Tropfen®). Bei einer Mitbeteiligung der unteren Atemwege ist zusätzlich an β 2-Agonisten inhalativ zu denken. Ferner müssen die Patienten im Umgang mit dieser „Notfall-Apotheke“ ausführlich und gründlich geschult werden. Spezielle, standardisierte Anaphylaxie-Schulungsprogramme werden zurzeit erarbeitet (Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Education, AGATE e.V.). Zusätzlich werden die Betroffenen mit einem Anaphylaxie-Pass (Bezugsquelle: www.pina-infoline.de) ausgestattet

Antihistaminika

Moderne, nicht-sedierende Antihistaminika (Fomos®, Hisfedin®, Hismanal®, Hi-

staterfen®, Inhibostamin®, Lisino®, Metaplexan®, Teldane®, Telfast®, Terefanadin®, Terfedura®, Terfemundin®, Terfium®, Zolim®, Zyrtec®) sind ein wichtiger Bestandteil der Therapie allergischer Reaktionen der Haut und rhinokonjunktivalen Schleimhäute. Auf Grund der begrenzten Studienlage sind Aussagen über Vorzüge und Nachteile einzelner Antihistaminika nicht möglich. Nachteilig für eine Stand-by-Therapie ist der nur langsame Wirkungseintritt sowie die mögliche Sedierung.

Glukokortikosteroide

Glukokortikoide haben eine gewisse Bedeutung in der Behandlung auch von nahrungsmittelbedingten Allergien, obwohl in dieser Indikation keine systematischen klinischen Studien vorliegen.

Dinatrium-Cromoglykat (DNCG)

(Colimune®, Duracroman®, Intal®, Lomupren®, Pentatop®, Vividrin® (Tropfen, Spray, Tabletten)).

Orales DNCG wurde 1973 erstmals zur Behandlung von Nahrungsmittel-Allergien eingesetzt. Die Datenlage ist widersprüchlich. Bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden kann die Therapie versuchsweise zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Doppel-blinde, placebo-kontrollierte Untersuchungen liegen nicht vor, so dass eine generelle Therapie mit DNCG nicht empfohlen werden kann.

Spezifische Immuntherapie

Unterscheiden muss man hier die Therapie der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie und die Therapie der klassischen, systemischen Nahrungsmittelallergie, z. B. gegen Kuhmilch oder Erdnuss.

Spezifische Immuntherapie bei pollenassoziierten Nahrungsmittel-Allergie

Die Frage, ob eine orale, intra- oder subcutane Hyposensibilisierung gegen Pollen auch einen sekundärpräventiven Effekt bei einer Nahrungsmittelallergie

Tabelle 1: Hauptauslöser von Nahrungsmittelunverträglichkeiten, die im Rahmen der EU-weiten Kennzeichnungsverordnung und in der Schweiz als Zutaten von verpackter Ware gekennzeichnet werden müssen (Amtblatt der Europäischen Union vom 28.11.2007 zur Richtlinie 2007/68/EG / Schweizer Lebensmittelverordnung vom 23. November 2005 (Stand am 1. April 2008))

- Glutenthaltiges Getreide, d.h. Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Dinkel, Kamut (eine Weizensorte) oder Hybridstämme davon, sowie daraus hergestellte Erzeugnisse
- Krebstiere und Krebstiererzeugnisse
- Eier und Eierzeugnisse
- Fisch und Fischerzeugnisse
- Erdnüsse und Erdnusserzeugnisse
- Soja und Sojaerzeugnisse
- Milch und Milcherzeugnisse (einschließlich Laktose)
- Schalenfrüchte, d.h. Cashewnuss, Haselnuss, Macadamianuss, Queenslandnuss, Mandel, Paranuss, Pecannuss, Pistazie, Walnuss, sowie daraus hergestellte Erzeugnisse
- Sellerie und Sellerieerzeugnisse
- Senf- und Senferzeugnisse
- Sesamsamen und Sesamsamenerzeugnisse
- Schwefeldioxid und Sulfite (bei einer Konzentration von mind. 10 mg/kg oder pro Liter)
- Lupinen und Lupinenerzeugnisse
- Weichtiere und Weichtiererzeugnisse

haben kann, ist derzeit durch kontrollierte klinische Studien noch nicht ausreichend beantwortet. Der allergologischen Erfahrung entsprechen allerdings vereinzelte Studienergebnisse, nach denen ca. 50 – 80 % der Baumpollenallergiker, bei welchen eine SIT (Spezifische Immuntherapie) mit Baumpollenallergenen durchgeführt wurde, auch bezüglich ihrer Kreuzallergen-bedingten Nahrungsmittelallergien von der Therapie profitierten (3, 4). In anderen Studien allerdings ließ sich der Erfolg der SIT bezüglich des Rückgangs der polleninduzierten, saisonalen allergischen Symptome nicht in einem gleichzeitigen Rückgang der Nahrungsmittelallergien bestätigen (3).

Literatur

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K et al.: Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
2. Bottcher I, Klimek L: [Histamine intolerance syndrome. Its significance for ENT medicine]. *HNO* 2008; 56: 776-783.

3. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A: Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004; 59: 1272-1276.
4. Lepp U, Ballmer-Weber B, Beyer K et al.: Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittel-Allergie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) gemeinsam mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), dem Ärzteverband Deutsche Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 061/011, Stand: Oktober 2009.

Interessenkonflikte

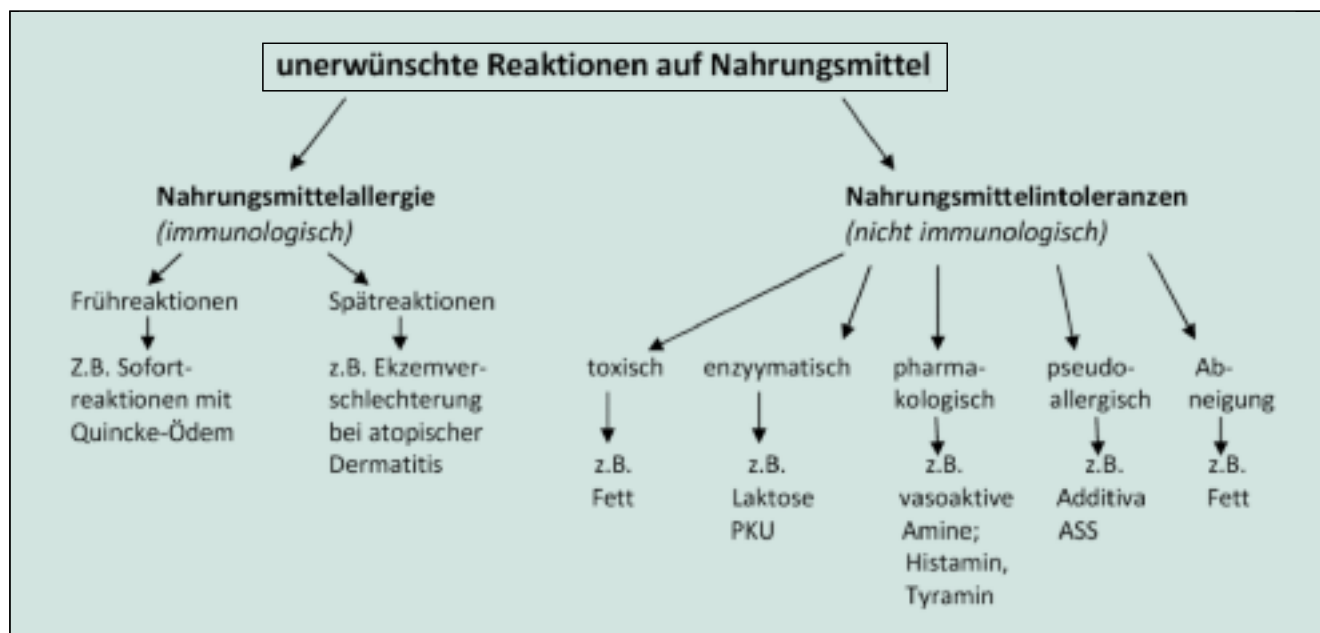
Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

*Dr. med. A. Freuschle
Priv.-Doz., Dr. med. O. Pfaar
Prof. Dr. med. L. Klimek, Wiesbaden
ludger.klimek@Allergiezentrum.org*

FAZIT

- kreuzallergene Nahrungsmittelallergien nehmen parallel zur Zunahme der Pollenallergien immer mehr zu
- für Betroffene stellen Nahrungsmittelallergien das ganze Jahr über eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität dar
- Symptome treten in einer weiten Bandbreite – vom relativ harmlosen oralen Allergiesyndrom bis hin zu einer lebensbedrohenden Anaphylaxie auf
- Der doppelblinde, placebokontrollierte orale Provokationstest (DBP-CFC), ist als Goldstandard zu beerten und stellt die einzige beweisende Testung in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien dar (evtl. Bereitschaft zur Akuttherapie einer Anaphylaxie)
- wichtigste Maßnahme ist die Allergenkarrenz
- gefährdete Patienten sollten ausführlich aufgeklärt werden und ggf. mit einem Notfallset ausgestattet werden

Abbildung 1: Einteilung der verschiedenen Reaktionen auf Nahrungsmittel



Ivabradin – Neue Daten

Ivabradin (Procoralan®) ist ein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des Schrittmacher-Stromes (= If –Strom) bewirkt (1).

Die gegenwärtige Zulassung bezieht sich auf die symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus, die Beta-Blocker nicht vertragen oder bei denen Beta-Blocker kontraindiziert sind. Freilich wurde in der BEAUTIFUL-Studie gezeigt (2), dass Ivabradin bei dieser Indikation (stabile koronare Herzkrankheit, LVEF < 40 %) kaum wirksam ist. Wir berichten darüber (3). Wir haben aber auch schon darauf hingewiesen (1), dass erste experimentelle Daten an Ratten auf eine potentielle Bedeutung von Ivabradin bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hindeuten – verbunden mit dem Hinweis, dass klinische Studien noch ausstehen. Diese Lücke wurde jetzt mit der SHIFT (Systo-

lic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial)-Studie geschlossen (4).

SHIFT

SHIFT war eine multinationale (677 Zentren in 37 Ländern), randomisierte (Ivabradin versus Placebo), doppelblinde Parallelgruppenstudie bei Patienten mit mäßiger/schwerer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion. Die Studiendauer betrug im Mittel fast zwei Jahre.

Den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Krankenhauseinweisung wegen verschlechterter Herzinsuffizienz) erreichten unter Ivabradin 24 % und unter Placebo 29 % der Patienten. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 5 % und einem NNT = 20 (Tabelle 1).

Das klingt zunächst recht gut – der positive Effekt ist aber nahezu aus-

schließlich auf eine geringere Hospitalisierungsrate unter Ivabradin zurückzuführen. Die Mortalität (kardiovaskulär, total, Herzinsuffizienz) wird nicht reduziert. Nun könnte man vielleicht einwenden, dass die Beobachtungsdauer zu kurz war, um die Rate der Todesfälle zu verringern. Das bleibt aber Spekulation.

Außerdem ist zu vermerken, dass der gesamte Nutzen nur Patienten betrifft, deren Ausgangsfrequenz ≥ 77 Schläge pro Minute (bpm) betrug. Die ARR betrug bei diesen Patienten 6,8 % (34,2 minus 27,4), der NNT = 15 (100 dividiert durch 6,8). Patienten mit einer niedrigeren Ausgangsfrequenz (< 77 bpm) hatten keine Vorteile von der Ivabradin-Behandlung.

In einer zweiten Analyse von SHIFT wird ausdrücklich noch einmal bestätigt, dass die Herzfrequenz ein bedeutender Zielparameter bei der Behandlung der Herzinsuffizienz ist (5).

Tabelle 1: SHIFT (modifiziert nach 4)

6.505 Patienten (61 ± 11 Jahre, 76 % Männer) mit symptomatischer Herzinsuffizienz (49 % NYHA II, 49 % NYHA III, 2 % NYHA IV, LVEF ≤ 35 %), Sinusrhythmus mit bpm ≥ 70 . Stabile Komedikation mit Beta-Blockern (90 %), ACE-Hemmern (79 %), Diuretika (84 %), Aldosteronantagonisten (60 %), Herzglykosiden (22 %), Sartanen (14 %). Randomisation: Ivabradin (5 → 7,5 mg zweimal täglich) versus Placebo. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen verschlechterter Herzinsuffizienz. Mittlere Beobachtungsdauer: 22,9 Monate.

Ereignis	Placebo (n = 3.264) %	Ivabradin (n = 3.241) %	ARR %	NNT n	P
Primärer Endpunkt	29	24	5	20	< 0,0001
Kardiovaskulärer Tod	15	14	1	100	0,128
Erneute Hospitalisation	21	16	5	20	< 0,0001
Tod, total	17	16	1	100	0,092
Tod, Herzinsuffizienz	5	3	2	50	0,014
Ausgangsherzfrequenz (bpm)					
< 77 (n = 3144)	22,8 *	21,4 *	1,4	71	0,029
≥ 77 (n = 3357)	34,2 *	27,4 *	6,8	15	

* Die Werte betreffen den primären zusammengesetzten Endpunkt.

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bpm: Schläge pro Minute ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat

Literatur

1. Hoppe UC: Ivabradin - Eine therapeutische Alternative bei stabiler Angina pectoris. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 107-108.
2. Fox K, Ford I, Steg PG et al.: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
3. Höffler D: Ivabradin (Procoralan®) – Was gibt es Neues? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 42.
4. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomi-

sed placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.

5. Bohm M, Swedberg K, Komajda M et al.: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-894.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

FAZIT

Durch Ivabradin wird im Vergleich zu Placebo die Mortalität nicht vermindert – weder bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (BEAUTIFUL) noch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (SHIFT). Der Nutzen beschränkt sich auf Herzinsuffizienz-Patienten mit einer höheren Ausgangsfrequenz zu Studienbeginn (≥ 77 bpm), die seltener wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz hospitalisiert werden mussten. Ivabradin bleibt ein teurer Wirkstoff mit Nischenindikation (Herzinsuffizienz und mangelnde Wirkung oder Kontraindikation von Beta-blockern).

Wirksamkeitsstudie mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken wird kritisch diskutiert

Die Schutzwirkung des 23-valenten Polysaccharid-Impfstoffs gegen Pneumokokken ist umstritten, weil er bei Wiederimpfungen eine schwache Immunantwort auslösen soll (Hyporesponsiveness) (1). Kürzlich erschien im BMJ (2) eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie an > 1000 Heimbewohnern in Japan, die die Wirksamkeit

der Impfung auf die Morbidität und Letalität durch Pneumokokkeninfektionen nachweist. 502 Personen wurden geimpft (Pneumovax® Merck), 504 Personen erhielten NaCl als Plazebo. Das Durchschnittsalter der Impfgruppe betrug 84,7 (55 – 102) Jahre, das Durchschnittsalter der Plazebogruppe war 84;8 (56 – 105) Jahre. Primäres Studienziel

war die Inzidenz aller Pneumonien und der pneumokokkenbedingten Pneumonien. Sekundäres Studienziel war die Sterblichkeit infolge pneumokokkenbedingter Pneumonien, aller Pneumonien und anderer Ursachen. Die Ergebnisse waren die folgenden:

Tabelle 1: Pneumonie-Inzidenz japanischer Heimbewohner nach Pneumovax®-Impfung im Vergleich zu Plazebokontrollen. Beobachtungsdauer mindestens 26 Monate.

Endpunkt	Plazebo n = 504 %	Impfung n = 502 %	ARR %	NNT n	Reduktion der Inzidenz % (95 % CI)	P %
Pneumokokken-Pneumonie	7,3	2,8	4,5	22	64 (32 - 81)	0,0015
Nicht-Pneumokokken-Pneumonie	13,3	9,8	3,5	28	29 (-4 - 52)	0,0805
Alle Pneumonien	20,6	12,5	8,1	12	45 (22 - 61)	0,0006

ARR: absolute Risikoreduktion (% Plazebo - % Impfung)

NNT: number needed to treat (100:ARR) = Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit einem Patienten das Ereignis erspart bleibt.

CI: Konfidenzintervall

Tabelle 2: Todesrate japanischer Heimbewohner mit Pneumovax®-Impfung im Vergleich zu Plazebo-kontrollen

Diagnose	Impfgruppe n = 502	Plazebo-Gruppe n = 504	P – Wert
Pneumokokken-Pneumonie	0/14 (0 %)	13/37 (35,1%)	0.0105
Nicht-Pneumokokken-Pneumonie	13/49 (26,5%)	13/67 (19,4%)	0.3632
Alle Pneumonien	13/63 (20,6%)	26/104 (25,0%)	0.5181

Kritische Analyse

Diese Publikation wird in einem Editorial des BMJ (2) kritisch diskutiert. Die veröffentlichte Studie sei – so wird betont – sehr wichtig und die erste ihrer Art seit vielen Jahren. Sie solle aber durch weitere Studien ergänzt werden, weil einige methodische Mängel ihre Aussage schmälern. Beispielsweise fehle eine standardisierte radiologische Definition der Pneumonie und reiche ein Antigen-nachweis im Urin zum Pneumokokken-nachweis einer Pneumonie nicht aus. Darüber hinaus sei durch Konjugatimpfstoffe gegen Pneumokokken im Vergleich zum Polysaccharidimpfstoff unter Berücksichtigung der im Impfstoff enthaltenen Serotypen eine zuverlässigere Immunantwort zu erwarten (3). Schließlich wird darauf verwiesen, dass Ältere und chronisch Kranke in den Industrieländern („high income countries“) bereits mit Erfolg gegen invasive

Pneumokokkeninfektionen geimpft werden können, ohne dass die Menschen in Entwicklungsländern mit den viel dramatischeren Auswirkungen von Pneumokokkeninfektionen davon profitieren.

Der Antrag auf Zulassung eines 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs für Erwachsene wurde am 08. Dezember 2010 eingereicht, so dass 2011 mit dessen Zulassung zu rechnen ist. Er wird sich voraussichtlich preislich am 13-valenten Kinderimpfstoff orientieren. In diesem Zusammenhang sei auf eine pharmakoökonomische Studie verwiesen, die zurzeit an der Universität Hannover läuft.

Literatur

1. Huss A, Scott P, Stuck AE et al.: Efficacy of pneumococcal vaccination in

adults: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 48-58.

2. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. BMJ 2010; 340: c1004.
3. Moberley SA, Torzillo P: Pneumococcal polysaccharide vaccine in high risk adults. BMJ 2010; 340: c1139.

Interessenkonflikte

Der Autor hält Fortbildungsvorträge, die von verschiedenen Firmen honoriert werden.

*Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß,
Berlin*

schneeburk@gmx.de

FAZIT

Der heute erhältliche 23-valente Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken verhielt bei Heimbewohnern in höherem Lebensalter die Pneumokokken-bedingten Pneumonien und reduzierte die Pneumokokken-bedingte Sterblichkeit. Eine Weiterentwicklung – ein sog. Konjugat-Impfstoff – soll in absehbarer Zeit zugelassen werden.

Neue Arzneimittel

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

Brinavess® (Vernakalant)

Indikation

Brinavess® ist zugelassen zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei erwachsenen Patienten ohne vorherigen chirurgischen Eingriff

am Herzen (Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 7 Tage) sowie bei erwachsenen Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 3 Tage).

Bewertung

Die leitliniengerechte pharmakologische Standardtherapie zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns mit einer Dauer

≤ 7 Tage ist die Gabe von Flecainid i.v. oder Propafenon i.v. bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen und von Amiodaron i.v. bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen (jeweils Evidenzklasse A). Eine Beurteilung des klinischen Stellenwertes, insbesondere der möglichen Überlegenheit von Vernakalant i.v. gegenüber Amiodaron i.v., ist anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend möglich. Die Risiken sind mit der bisherigen Standardtherapie vergleichbar. Die Daten rechtfertigen gegenüber der Standardtherapie keinen bevorzugten Einsatz von Vernakalant i.v.

Pharmakologie und klinische Studien

Vernakalant ist ein Antiarrhythmikum mit relativer Selektivität auf die atriale Refraktärzeit im Vergleich zur ventrikulären Refraktärzeit. Es verlängert die atriale Refraktärzeit und verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Kammerfrequenz.

Die Zulassung von Vernakalant basiert auf drei doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien (ACT I, ACT II und ACT III) sowie einer vergleichenden Studie gegenüber Amiodaron (AVRO). Primärer Endpunkt war in allen Studien die Anzahl von Patienten, die innerhalb von 90 Minuten nach Applikation Sinusrhythmus für eine Mindestdauer von einer Minute erzielten (Kardioversion). In ACT I und III wurde die Wirksamkeit von Vernakalant bei 575 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (VHF) gegenüber Placebo geprüft. In ACT I erzielte Vernakalant für Patienten mit einem VHF von > 3 Std. ≤ 7 Tage (kurze Dauer) die Kardioversion bei 51 % der Verumgruppe (74/145) vs. 4,0 % der Placebogruppe (3/75), ($p < 0,0001$), in ACT III bei 51,2 % der Patienten (44/86) vs. 3,6 % der Placebogruppe (3/84) ($p < 0,0001$). Die Odds Ratio (OR) der gepoolten Daten von ACT I und ACT III (kurze Dauer des VHF) lag bei 26,7 (11,2–63,7; $p < 0,0001$). Bei Patienten mit einem VHF von 8 – 45 Tagen (lange Dauer) war in beiden Studien die Kardioversion durch Vernakalant nicht

effektiver als unter Placebo (ACT I 5,3 % der Verumgruppe (4/76) vs. 0 % der Placebogruppe (0/40), $p = 0,30$; ACT III 9,4 % der Verumgruppe (3/32) vs. 2,7 % der Placebogruppe (1/37), $p = 0,33$), die OR der gepoolten Daten lag bei 5,3 (0,6–43,7; $p = 0,142$). In der Studie ACT II wurde Vernakalant an 150 Patienten mit VHF nach kardiochirurgischem Eingriff (3–72 Std.) geprüft. Die Kardioversion wurde bei 47 % der Verumgruppe vs. 14 % der Placebogruppe ($p = 0,0001$) erreicht. In der AVRO-Studie wurde Vernakalant mit Amiodaron an

232 Patienten mit paroxysmalem VHF (3 – 48 Std.) verglichen. Die Behandlung mit Vernakalant erreichte eine Kardioversion von 51,7 % (60/116) der Patienten im Vergleich zu 5,2 % (6/116) unter Amiodaron ($p < 0,0001$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Dysgeusie, Niesen. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Parästhesie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypoästhesie, Bradykardie, Vorhofflattern, Hypotonie, Husten, nasale Beschwerden, Übel-

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Brinavess® (Vernakalant)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Für diese Altersklasse nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten nach chirurgischen Eingriff am Herzen	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Daten über die Anwendung bei Schwangeren. Die Anwendung sollte vermieden werden.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Vernakalant oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Vorsicht bei der Anwendung. Risiken für Säuglinge, die gestillt werden, können nicht ausgeschlossen werden.

Dosierung und Kosten

Brinavess® (Vernakalant)		
Darreichungsform	Dosis	Kosten [€] ³
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1. Infusion ⁴ : 3 mg/kg KG ⁵	teilmengengenau: auf Packungsgröße bezogen: 190,46 126,43
	2. Infusion ^{4,6} : 2 mg/kg KG ⁷	

Stand Lauertaxe: 01.01.2011

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² empfohlene Initialdosis; Gesamtdosis innerhalb 24 Stunden darf 5 mg/kg KG nicht überschreiten;

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

⁴ Infusionsdauer: 10 Minuten;

⁵ maximale Initialdosis: 339 mg (auch bei Patienten ≥ 113 kg);

⁶ 2. Infusion, wenn innerhalb 15 Minuten nach 1. Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus stattfindet;

⁷ maximale Dosis der 2. Infusion: 226 mg (auch bei Patienten ≥ 113 kg).

keit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Pruritus, Hyperhidrose, Schmerzen an der Infusionsstelle, Parästhesien an der Infusionsstelle, Hitzegefühl, Müdigkeit.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Parosmie, Schläfrigkeit, Synkopen, Augenreizung, erhöhte Tränensekretion, Sehstörungen, Sinusarrest, kompletter AV-Block, AV-Block I. Grades, Linksschenkelblock, ventrikuläre Extrasystolen, Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Tachykardie, verbreiteter QRS-Komplex im EKG, QT-Verlängerung im EKG, Flush, Dyspnoe, Erstickungsgefühl, Rhinorrhoe, Diarrhoe, Schmerzen in den Extremitäten, Reizung oder Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Beschwerden im Brustraum.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Vernakalant ist ein moderater, kompetitiver CYP2D6-Hemmer, bei dem relevante Arzneimittelinteraktionen nicht erwartet werden, da es sich durch schnelle Verteilung, vorübergehende Exposition und geringe Proteinbindung auszeichnet, und weder andere untersuchte Cytochrom-P450-Enzyme noch den P-Glycoprotein vermittelten

Digoxintransport hemmt. **Kontraindikationen:** schwere Aortenstenose, systolischer Blutdruck von < 100 mmHg, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, QT-Verlängerung (nicht korrigiert > 440 ms), schwere Bradykardie, Sinusknotenerkrankung oder AV-Block II und III (ohne Herzschrittmacher), akutes Koronarsyndrom (einschließlich Herzinfarkt) innerhalb der letzten 30 Tage, Patienten, die innerhalb von vier Stunden vor der Anwendung von Vernakalant i.v. Antiarrhythmika (Klasse I und III) erhalten haben. **Warnhinweise:** Treten unter Infusion von Brinavess® eine klinisch bedeutsame Bradykardie und/oder Hypotonie oder EKG-Veränderungen auf (z. B. Sinuspause, kompletter AV-Block, neuer Schenkelblock, signifikante Verlängerung des QRS- oder QT-Intervalls, Hinweise auf Ischämie oder Infarkt, ventrikuläre Arrhythmien) ist die Anwendung zu unterbrechen. Treten diese Ereignisse während der ersten Infusion von Brinavess® auf, sollte keine 2. Dosis Brinavess® angewendet werden.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Brinavess® vom 28.09.2010.

Stand: 12.01.2011

Übersicht über die im Zeitraum 07/2010–12/2010 veröffentlichten Informationen zu „Neue Arzneimittel“ unter:
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Informationen/20110118-b.pdf>

Übersicht der Arzneimittel im Zeitraum 07/2010–12/2010, zu denen keine Informationen für „Neue Arzneimittel“ von der AkdÄ erstellt wurden unter:
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Informationen/20110118-nb.pdf>

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

Sycrest® (Asenapin)

Indikation

Asenapin ist zugelassen für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.

Bewertung

In der zugelassenen Indikation zeigte Asenapin eine geringere Wirksamkeit als Olanzapin, bei nicht verbessertem Sicherheitsprofil. Damit ist kein therapeutischer Vorteil gegeben. Aufgrund unzureichender Wirksamkeit wurde es in der ebenfalls beantragten Indikation Schizophrenie nicht zugelassen.

Pharmakologie und klinische Studien

Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die antagonistische Aktivität an den D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Wirkung zugrunde liegt.

Für die Zulassung zur Behandlung akuter Manien wurden insgesamt vier Studien vorgelegt, darunter zwei Studien, in denen randomisiert und doppelblind sowohl gegen Placebo als auch gegen Verum kontrolliert wurde (A04, A05). Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung (DSM-IV-Kriterien) ohne Rapid Cycling in der Anamnese und ≥ 20

Punkten in der Young Mania Rating Scale (Y-MRS) erhielten Asenapin 5–10 mg zweimal täglich (BID), Olanzapin 5–20 mg/d oder Placebo. Primärer Endpunkt war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Y-MRS-Summen-score nach 21 Tagen.

In den Studien A04/A05 betrug die mittlere Veränderung des Y-MRS-Scores unter Placebo ($n = 98/104$) $-7,8/-5,5$, unter Asenapin ($n = 185/194$) $-11,5/-10,8$ und unter Olanzapin ($n = 205/190$) $-14,6/-12,6$. In beiden Studien zeigten sich sowohl Olanzapin ($p < 0,0001/p < 0,0001$) als auch Asenapin ($p = 0,0065/p < 0,0001$) gegenüber Placebo im primären

Endpunkt als signifikant überlegen. Während in der Studie A05 beide Verumarme gegenüber Placebo Vorteile hinsichtlich sekundärer Endpunkte (Anzahl der Responder und Remissionen) zeigten, erreichte in der Studie A04 nur im Olanzapin-, nicht aber im Asenapinarm ein signifikant größerer Anteil der Patienten eine Response oder Remission. In den Studien A04/05 brachen 4,1 % / 6,7 % im Placebo-, 3,4 % / 4,2 % im Olanzapin- und 9,2 % / 10,3 % im Asenapinarm die Studie wegen eines (schweren) unerwünschten Ereignisses (SAE/AE) ab. Patienten, die bis zum Ende in den Studien behandelt wurden, konnten an einer 9-wöchigen, doppelblinden, Olanzapin-kontrollierten Verlängerungsstudie (A06) teilnehmen.

Die Auswertung mittels LOCF¹-Vorgehen (Daten aus den Studien A04, A05, A06) bei Einbeziehung aller Patienten, die in den Studien A04 und A05 in den Olanzapin- oder Asenapinarm randomisiert wurden (ITT²) konnte die Nichtunterlegenheit von Asenapin gegenüber Olanzapin nicht bestätigen. Unter Olanzapin lag der Y-MRS-Summenscore nach 12 Wochen um 3,1 (95 % CI³: 1,6 – 4,7) niedriger als unter Asenapin und weniger Patienten hatten wegen SAE/AE abgebrochen.

In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie A08 wurden Patienten mit manischer oder gemischter Episode einer Bipolar-I-Störung eingeschlossen, die mit Lithium oder Valproinsäure behandelt wurden. Sie erhielten zusätzlich Asenapin 5–10 mg/BID oder Placebo. Nach 3 Wochen (LOCF-Auswertung der ITT-Population, n = 324) zeigte sich der Asenapinarm im primären Endpunkt (mittlere Veränderung des Y-MRS-Scores) dem Placeboarm als signifikant überlegen (–10,3 vs. –7,9; p = 0,0257). Ein signifikanter Unterschied konnte mittels Auswertung der OC⁴-Daten nicht bestätigt werden (–13,0 vs. –11,6; p = 0,2279). Auch die Indikation Schizophrenie wurde beantragt. Die hierzu eingereichten Studien zeigten keine ausreichende Wirksamkeit.

1 Last observation carried forward;
2 Intention-to-treat;
3 Konfidenzintervall;
4 Observed cases

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Angst, Somnolenz.
Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Dystonie, Akathisie, Dyskinesie, Parkinsonismus,

Sedierung, Schwindel, Geschmacksstörung, orale Hypästhesie, erhöhte GPT, Muskelrigidität, Ermüdung.

Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): Hyperglykämie, Synkope, Krampfanfall, extrapyramidale Störung, Dysarthrie, Sinusb-

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Sycrest® (Asenapin)	
Ältere Patienten	Anwendung mit Vorsicht. Daten zur Wirksamkeit bei Patienten ab 65 Jahren sind nur in begrenztem Umfang verfügbar.
Kinder und Jugendliche	Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sycrest® wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen und nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min): Es liegen keine Erfahrungen mit Sycrest® vor.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht eingeschränkte Leberfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B): Die Möglichkeit eines erhöhten Asenapin-Plasmaspiegels kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist Vorsicht geboten. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C): Es wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet. Wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Keine ausreichenden Erfahrungen bei Schwangeren. Darf nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich und der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Asenapin oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es wird empfohlen, während der Anwendung nicht zu stillen.

Dosierung und Kosten

Sycrest® (Asenapin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten für 3 Monate [€] ³
Sublingualtabletten	2 x 5 mg	683,13
	2 x 10 mg	683,13

Stand Lauertaxe: 01.01.2011

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² Monotherapie: Anfangsdosis 2 x 10 mg/Tag kann auf 2 x 5 mg/Tag gesenkt werden, Kombinationstherapie: Anfangsdosis 2 x 5 mg/Tag kann auf 2 x 10 mg/Tag erhöht werden;

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

radykardie, Schenkelblock, QT-Verlängerung, (orthostatische) Hypotonie, geschwollene Zunge, Dysphagie, Glos-sodynie, orale Parästhesie, sexuelle Funktionsstörung, Amenorrhö. Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Neutropenie, malignes Neuroleptisches Syndrom (MNL), Lungenembolie, Rhabdomyolyse, Gynäkomastie, Galaktorrhö.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Vorsicht bei Anwendung des CYP1A2-Inhibitors Fluvoxamin, der zu erhöhten Asenapin-Plasmaspiegeln

führt. Vorsicht bei Anwendung von Paroxetin (Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6). Bei gleichzeitiger Gabe wurde der Paroxetin-Plasmaspiegel auf das Zweifache erhöht. Asenapin kann die Wirkungen einiger Antihypertonika verstärken und die Wirkung von Levodopa und Dopaminagonisten antagonisieren. Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Warnhinweise: Nicht empfohlen bei demenzassoziiierter Psychose. Absetzen bei Symptomen des MNL. Vorsicht bei epileptischen Anfällen, Herz-Kreislauf- und zerebrovaskulären

Erkrankungen, verlängerter QT-Zeit in Familienanamnese, Kombination mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Sycrest® vom 22.09.2010.

Stand: 12.01.2011

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Leberschäden unter Dronedaron (Multaq®)

Wir hatten in AVP Heft 6, Bd. 37, November 2010, Seite 120–123 über die Behandlung des Vorhofflimmerns berichtet und dabei unter bestimmten Bedingungen auch den Einsatz von Dronedaron empfohlen. Bekanntlich wird diese neue Entwicklung als Verbesserung gegenüber dem stark mit UAW belasteten Amiodaron angesehen. Im Einzelnen schrieben wir: „Neue Antiarrhythmika wie Dronedaron oder zukünftige vorhofselektive Substanzen könnten zu vermehrter Therapiesicherheit und Effizienz (gemeint: bei der Prophylaxe und Therapie des Vorhofflimmerns) beitragen“.

Nun mussten wir in einer Drug Safety Mail (1;2) auf schwere, wenn auch seltene

Leberschäden infolge von Dronedaron hinweisen, die bis zum totalen Leberversagen führten. Patienten mit geschädigter Leber sollten Dronedaron darum besser nicht erhalten. Im ersten Halbjahr der Behandlung müssen die Leberfermente regelmäßig kontrolliert werden.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Risiko von schwerwiegenden Leberschäden im Zusammenhang mit Multaq® (Dronedaron): <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2011-136.html>. AkdÄ Drug Safety Mail 2011-136 vom 21. Januar 2011.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu schweren Leberschädigungen in Verbindung mit Multaq® (Dronedaron) und notwendigen Kontrolluntersuchungen: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2011-138.html>. AkdÄ Drug Safety Mail 2011-138 vom 24. Januar 2011.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö
dhoeffler@t-online.de

Allergische Reaktionen auf Glukokortikoide

Glukokortikoide (GC) werden u. a. wegen ihrer entzündungshemmenden, antiproliferativen, immunsuppressiven und in Sonderheit ihrer antiallergischen Eigenschaften breit eingesetzt. So mag es paradox erscheinen, dass diese Stoffe selbst allergische Reaktionen verursachen können, und zwar sowohl vom Soforttyp als auch vom Spättyp.

Soforttyp-Reaktionen (nach systemischer Applikation)

Reaktionen vom Soforttyp sind selten und treten nach systemischer (oralen oder intravenöser) Applikation auf. Klinisch mögen sie sich manifestieren als Asthma-Anfälle oder Bronchospasmen, Koronarspasmen, Angioödem, Urtikaria,

Allgemeinsymptome wie Pruritus, Vertigo, Nausea, Erbrechen oder sogar als anaphylaktischer Schock und Herz-Kreislaufversagen. Es sind über hundert Fälle in der Literatur berichtet worden. Bei diesen Berichten war allerdings nicht immer klar, ob es sich um eine spezifische Reaktion auf ein Glukokortikoid handelte, oder ob die Reaktionen (bei

Kombinationspräparaten) durch andere Medikamente oder Hilfsstoffe (Carboxymethylcellulose, Benzylalkohol) hervorgerufen worden waren. Auch die Charakteristika einer allergischen Reaktion waren nicht in allen Fällen gegeben – so z. B. Erstauftreten erst nach mehrmaliger Vorbehandlung. Andererseits gibt es Fälle, bei denen spezifisches IgE nachgewiesen wurde. In Zukunft könnten weitere Tests wie der Basophilen-Aktivierungs-Test, der bei z. B. Beta-Lactam-Allergien erfolgreich eingesetzt wurde, auch bei der Diagnostik der Glukokortikoid-Allergie hilfreich sein. Die Standardmethode zur Diagnostik der Soforttyp-Reaktion ist der Prick-Test, der in schon sehr niedriger Dosis eine vorliegende Allergie anzeigen kann. Im negativen Falle kann ein intradermal Test in ansteigender Dosierung zum Erfolg führen. Es versteht sich von selbst, dass diese Untersuchungen in Notfallbereitschaft zu erfolgen haben. Eigenartigerweise unterdrücken die beim genannten Test eingesetzten Glukokortikoide nicht die allergische Antwort, im Unterschied zu den beim Epikutantest applizierten Substanzen (siehe unten). Wenn alle o. g. Untersuchungen zu keiner Diagnose geführt haben, dann bleibt als letzte Möglichkeit die Re-Exposition / Provokationstestung.

Die am häufigsten an Soforttyp-Reaktionen beteiligten Substanzen sind Hydrocortison und Methylprednisolon und deren Succinat-Ester. Hinsichtlich von Kreuzreaktionen, die wohl beobachtet wurden, hat sich jedoch kein typisches Muster wie bei den topisch eingesetzten Glukokortikoiden herausgebildet. Es wurde (kontrovers) darüber berichtet, dass Succinat-Ester möglicherweise häufiger (als andere Ester wie z. B. Phosphat-Ester) zu Sensibilisierungen führen könnten. Insgesamt ist das Bild aber eher heterogen, und es kann durchaus sein, wie in verschiedenen Studien gezeigt, dass Patienten, die gegen Hydrocortison oder Methylprednisolon eine Allergie entwickelt hatten, die halogenierten Kortikoide Betamethason und Dexamethason vertrugen.

Manche sofort eintretende Symptomatik könnte allerdings auch auf nicht-allergi-

schen Mechanismen beruhen. So könnten pseudo-allergische Reaktionen ähnlich denen nach ASS ablaufen, oder durch Histaminfreisetzung aus Mastzellen hervorgerufen worden sein. Sofort nach Applikation einsetzender Husten oder Bronchospasmus könnten auf einer Reizwirkung bei prädisponierten Personen beruhen.

Spättyp-Reaktionen (nach topischer Applikation).

Deutlich häufiger als Soforttyp-Reaktionen sind die Spättyp-Reaktionen (Typ IV nach Coombs und Gell). Sie werden hervorgerufen durch eine topische Applikation, meist durch die dermale, seltener durch die ophthalmologische oder inhalative Anwendung. Bei der dermalen Applikation bildet sich meist eine Kontaktallergie aus, die wiederum unter verschiedenen klinischen Bildern erscheinen kann (als „klassisches“ Kontaktekzem mit Papulovesikeln, oder als Purpura, Erythema-multiforme-artiges Bild, oder als Ödem). Bei den anderen Lokalisationen manifestiert sich die Reaktion als Konjunktivitis, Ödem der Augenlider, Periorbital- oder Perioral-Ekzem, nasale Congestion oder Sinusitis.

Die Standardmethode zur Diagnostik einer Typ-IV-Allergie ist der Epikutantest („Patch Test“). Hierbei wird das Allergen in einem Vehikel (meist Vaseline, bei den Glukokortikoiden auch Ethanol) mittels einer kleinen etwas 20 µl fassenden Aluminiumscheibe appliziert. Der Test verbleibt für 48 Std. auf der Haut, und wird nach 72 Std. (entsprechend dem Spättyp-Verlauf) „abgelesen“. Eine ekzematöse Reaktion im Testfeld zeigt eine Kontaktallergie an. Als Screening-Substanzen für eine Kontaktallergie gegen Glukokortikoide haben sich Tixocortol-Pivalat (obwohl nicht als Dermatotherapeutikum eingesetzt), Budesonid und gelegentlich auch Hydrocortison-17-Butyrat bewährt. Bei der Formulierung einer Epikutantest-Zubereitung ist die Konzentration des Allergens besonders kritisch. Eine zu niedrige Konzentration führt zu falsch negativen Reaktionen, genauso wie eine zu hohe Konzentration, die die allergische Reaktion pharmakologisch unterdrückt.

Tixocortol wird mit 0,1% oder 1%, Budesonid mit 0,01% oder 0,1% getestet, wobei gelegentlich sogar weitere Absenkungen der Konzentration erforderlich sind.

Patienten mit chronisch-entzündlichen Dermatosen haben ein höheres Risiko einer Glukokortikoid-Allergie. Dabei spielt die prä-existente Entzündung die Rolle eines Trigger-Faktors im Pathomechanismus der Kontaktallergie. Darüber hinaus könnte die geschädigte Hautbarriere eine Permeation in die Haut begünstigen. So sieht man häufiger eine Glukokortikoid-Allergie bei Patienten mit Stasis-Dermatitis, Ulcus cruris, oder perigenito-analem Ekzem. Außerdem deutet die Beobachtung, dass die meisten der Glukokortikoid-Allergiker (~ 80%) Sensibilisierungen gegen andere Kontaktallergene entwickelt haben, auf eine besondere (inhärente) Prädisposition hin. Das Phänomen der ‚Multiplen Sensibilisierung‘ wurde schon als Phänotyp einer (genetisch noch nicht erfassten) erhöhten Empfindlichkeit beschrieben.

Kreuz-Reaktionen mit anderen GC sind häufig. Dabei haben sich bestimmte Muster herausgebildet, so dass die verschiedenen GC fünf Obergruppen zugeordnet werden konnten. Substanzen innerhalb einer Gruppe neigen dann häufiger zur Ausbildung von Kreuzallergien, wobei allerdings gruppenübergreifende Reaktionen nicht ausgeschlossen sind. Die Repräsentanten der einzelnen Gruppen sind (vgl dazu Abb.1)

Gruppe A: Hydrocortison (Keine Substitution am D-Ring, ggf. kurzer Ester an C21 (R3))

Gruppe B: Budesonid (C16, C17 cis Ketal oder diol-Struktur (R und R2), ggf. Seitenkette an C21)

Gruppe C: Betamethason (C16 Methylsubstitution, keine C17-Seitenkette, ggf. C21-Seitenkette)

Gruppe D1: Beclomethason Dipropionat (Methyl-Substitution an C16, Halogen-Substitution (R4), Seitenkette an C17, ggf. C21 Seitenkette)

Gruppe D2: Keine Methylsubstitution an C16, keine Halogen-Substitution, C17 Seitenkette, ggf. C21-Seitenkette.

Die GC der Gruppen C und D1 rufen selten allergische Reaktionen hervor, die von D2 und A sowie Budesonid häufiger. Budesonid ist ein Sonderfall. Dessen R-Isomer reagiert mit den anderen Vertretern der Gruppe B, dessen S-Isomer jedoch auch mit den Vertretern der Gruppe D2.

Selten kann eine Kreuzreaktion mit endogenem Progesteron vorkommen. Eine GC Allergie kann eine Progesteron-Allergie induzieren.

Verschiedene, häufig eingesetzte topische GC weisen in klinischen Populationen (Patienten mit Verdacht auf eine Kontaktallergie) durchaus unterschiedliche Sensibilisierungshäufigkeiten auf, z. B. reagierten 2,6 % der epikutan Getesteten auf Budesonid, und 1,6 % auf Amcinonid. Mittels eines epidemiologischen Modells (Clinical Epidemiology – Drug Utilization Research (CE-DUR)), bei dem die Zahl der landesweit verkauften Epikuntanteste zur Grundlage einer Schätzung auf Bevölkerungsniveau genommen wird (DUR), konnte die Abso-

lutzahl der Sensibilisierten geschätzt werden (z. B. Budesonid: 2082, oder Amcinonid: 1155). Die von der AOK (WidO) erhaltenen Verkaufszahlen in DDD erlaubte es nun, die Morbidität ins Verhältnis zur Verordnungszahl zu setzen (Relative Inzidenz). Im Ergebnis stellten sich folgende allergene Risiken heraus: Budesonid > Amcinonid > Hydrocortison -17-Butyrat >> Dexamethason (als Beispiele).

Sonderfall: „Systemische“ Kontaktallergie.

Im Unterschied zu den o. g. systemischen Soforttyp-Reaktionen handelt es sich bei der „Systemischen Kontaktallergie“ um ein generalisiertes, hämatogenes Kontaktekzem, in der Regel ohne weitere systemische Symptome. Hämatogen bedeutet: Das Allergen gelangt ins Blut und von dort, quasi von der Innenseite, in die Haut. Dort trifft es auf die spezifischen T-Zellen, und es kommt zur kontaktallergischen Reaktion. Dementsprechend wurden hämatogene Kontaktekzeme nach nasaler, oraler, okulärer, vor allem aber dermalen Applikation (und anschließender Permeation) beobachtet.

Interessenkonflikte

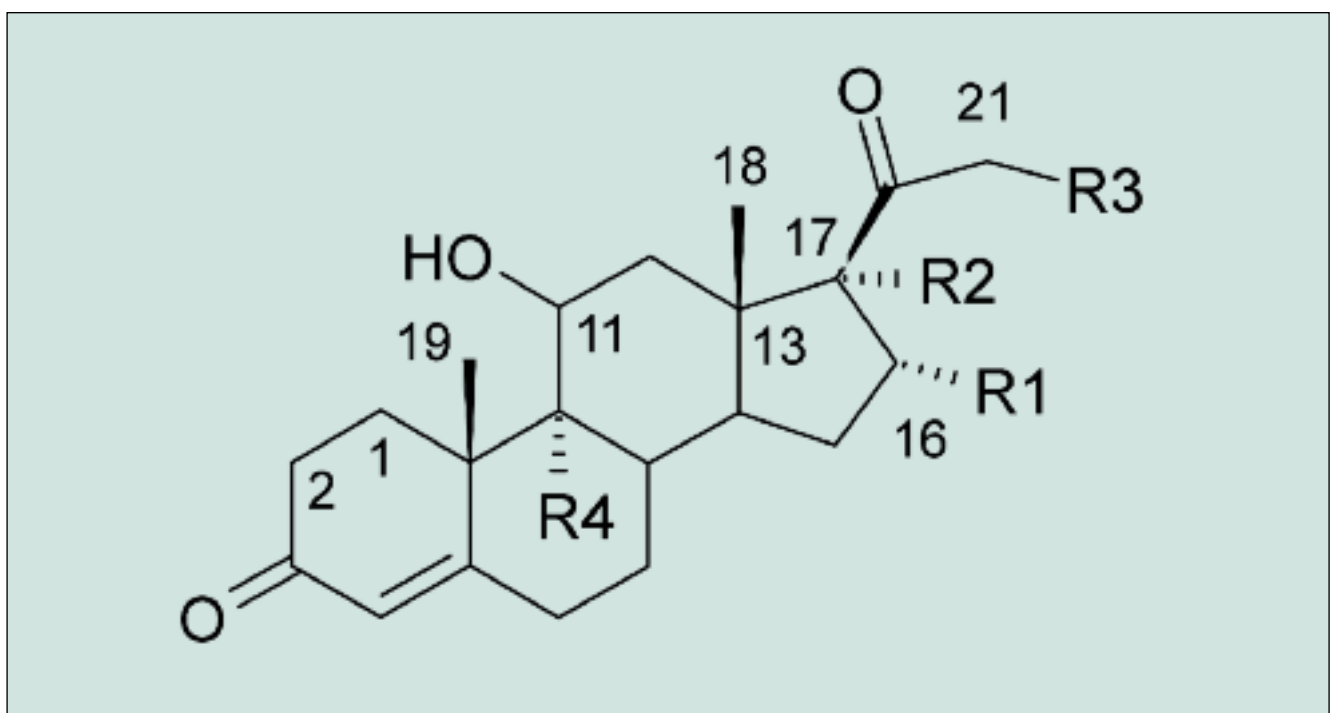
Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Axel Schnuch,
Göttingen
aschnuc@gwdg.de

FAZIT

Bei mangelnder Besserung oder Verschlechterung von Ekzemen oder dem erstmaligen Auftreten von Symptomen allergischer Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Glukokortikoiden (GC) muss eine GC-Allergie ausgeschlossen werden. Dabei müssen wegen möglicher Hilfsstoff-Allergien immer „Aufschlüsselungen“ der Handelspräparate getestet werden. Da Sofort- als auch Spättyp-Allergien gegen mehrere Substanzen dieser Stoffgruppe nicht selten sind, müssen außer dem inkriminierten auch andere GC überprüft werden. Auch Ausweichpräparate, insbesondere zur systemischen (Notfall-)Behandlung können auf diese Weise ermittelt werden.

Abbildung 1: Grundgerüst der Glucocorticoide.



Der Steuerbürger und die Waldheidelbeere (Blaubeere)

Wir kennen die Staatsverschuldung in Deutschland: gut und gern 1,7 Billionen Euro explizit, und bei Einbezug aller Ansprüche gegenüber Pensions-, Renten- und den weiteren Sozialkassen über 6 Billionen Euro.

Wir kennen noch nicht die Waldheidelbeere, auch Blaubeere genannt. Jedenfalls offenbar nicht gut genug. Deshalb hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in seiner sogenannten 15. Förderungsrunde auch die Erforschung der Waldheidelbeere auf seine Fahnen geschrieben. Unter der Überschrift „NatMedics – Pflanzliche Enzym-Inhibitoren zur Verwendung bei Adipositas und bei Diabetes mellitus Typ II –Rostock“ wird eine Entdeckung referiert, dass nämlich Polyphenol-haltige Pflanzenextrakte, z. B. aus der Waldheidelbeere, Enzyme hemmen können. Die Enzyme seien verantwortlich für die Spaltung von Stärke, Fett und Kohlehydraten im menschlichen Körper. Ihre Hemmung durch die besagten Polyphenol-haltigen Pflanzenextrakte „könnten dazu führen, dass bei Fettsüchtigen das Körpergewicht reduziert und das Risiko des Eintretens von Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II vermindert wird. Im Rahmen des Innovationsforums wird auch der Aspekt der Darreichungsform (z. B. Nahrungsergänzungsmittel) eine Rolle spielen.“

Nun drängen sich Fragen auf: Welche Befunde rechtfertigen diese Vermutungen und therapeutischen Hoffnungen? Welche Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Pflanzenextrakt und Enzymhemmung gibt es? Wie wurde sie bestimmt: in vitro oder in vivo? Wie wird dieser Extrakt standardisiert? Polyphenole sind nämlich chemisch labil. Sie polymerisieren rasch zu größeren, oft schwer lös-

lichen Verbindungen. Der Gesetzgeber verlangt (leider) auch keinen Wirksamkeitsnachweis für Nahrungsergänzungsmittel. Diese müssen beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit nur registriert werden. Ein Nachweis der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit wird nicht verlangt.

Wir verstehen zwar durchaus, dass es ein Ziel des Innovationsforums ist, „ein Netzwerk aus Wirtschaftsunternehmen und wissenschaftlichen Partnern zu initiieren, welches sich gemeinschaftlich und nachhaltig für die Weiterentwicklung der gefundenen pflanzlichen Wirkstoffe zu marktfähigen Produkten engagiert.“ Wir verstehen bei solchen Zielen auch, dass die regulatorisch-juristische Kategorie „Nahrungsergänzungsmittel“ dabei plötzlich zu einer Darreichungsform mutiert, auch wenn wir die Nahrungsergänzungsmittel insgesamt als überflüssig und nur für den Umsatz von Drogerieketten als sehr hilfreich erachten. Wir verstehen auch noch, dass Polyphenole Enzyme hemmen. Das haben Polyphenole eben so an sich. Wie sollte man sonst mit Polyphenolen, vulgo Gerbstoffen, Tierhäute als Leder haltbar machen? Wir verstehen auch noch, dass man dafür die Waldheidelbeere ausgesucht hat: durch Bücken im Wald leicht zu ernten, ein kleiner Vorrat zuhause rasch zu trocknen, ein Wasseraufguss schnell herzustellen und bei leicht rötlicher Farbe hübsch anzuschauen. Eichenrinde als Gerbstoff-Alternative ist geschmacklich etwas garstig, politisch vielleicht auch unerwünscht („Deutsche Eiche“?) und Ratanhia-Wurzel zwar sehr gerbstoffreich und im Aufguss spektakulär knallrot, aber die Beschaffung etwas zu kompliziert. Das verstehen wir, wie gesagt, durchaus alles. Aber was wir nicht verstehen, ist die Pressemeldung

Nr. 242/2009 des BMBF vom 25. September 2009 (1). Dort heißt es nämlich unter der Überschrift „Initiativen der 15. Förderungsrunde im Rahmen des BMBF-Programms „Innovationsforen“:

„Die innovativen Allianzen werden über einen Zeitraum von sechs Monaten mit jeweils bis zu 85.000 Euro vom BMBF gefördert. Am 14./15. Oktober 2009 wird bereits das hundertste Innovationsforum mit einem Erfahrungsaustausch aller bisherigen Innovationsforen in Potsdam ausgerichtet.“

Das Waldheidelbeer-Innovationsforum fand mittlerweile am 2. und 3. November 2010 statt.

Gerbstofflösungen können durchaus Übelkeit hervorrufen, vermutlich auch beim Steuerzahler. Und auch beim Bundesrechnungshof?

Literatur

1. Bundesministerium für Bildung und Forschung: Innovationen stärken Regionen in Ostdeutschland: Fünf neue Projekte aus Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und Sachsen für das Programm „Innovationsforen“ des BMBF ausgewählt: <http://www.bmbf.de/press/2685.php>. Pressemitteilung Nr. 242 vom 25. September 2009. Zuletzt geprüft: 19. Januar 2011.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Beck, Rostock
thomas.beck@uni-rostock.de