



## 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 Verlagsgesellschaft mbH,  
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,  
E-Mail: avp@triplempr.de, 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](mailto:abo@akdae.de). Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenanartikeln – 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 2012



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

## Editorial

Zulassungsbehörden in der Kritik Seite 26

## Das aktuelle Thema

Die medikamentöse Behandlung der Endometriose Seite 28

## Therapie aktuell

Thrombozyten-Aggregationshemmer – eine Übersicht Seite 30

Osteoporosetherapie bei verschlechterter Nierenfunktion Seite 34

Sarkoidose – Erkennen und Behandeln Seite 36

Die Behandlung des primären Sjögren-Syndroms Seite 38

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Gibt es neue Erkenntnisse zur Therapie der Arthrose mit Orthokin®? Seite 40

## Neue Arzneimittel

Yervoy® (Ipilimumab) Seite 42

Fampyra® (Fampridin) Seite 44

## Aus der Praxis – für die Praxis

Wie gefährlich sind Rizinussamen? Seite 45

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schluckstörungen unter Neuroleptika Seite 46

Eine „Konjunktivitis“ durch Bisphosphonate Seite 47

## In eigener Sache

Terminankündigung: Symposium „Personalisierte Medizin“ Seite 48

## Zulassungsbehörden in der Kritik

Als im Jahre 2006 der einflussreiche U.S.-Politiker Henry A. Waxman der Federal Drug Administration (FDA) zum 100-jährigen Geburtstag gratulierte, da war dies ein eher bittersüßer Gruß. Dem Lob „Unsere Zulassungsverfahren sind immer der weltweite ‚Goldstandard‘ gewesen.“ folgte wenige Zeilen danach: „Aber heute, am 100. Geburtstag der FDA sehe ich eine ziellose Behörde, (...) Die FDA [...], die einst die Arzneimittelbehörde der Welt mit dem größten Ansehen war, hat in den letzten 5 Jahren einen Verfall ihrer Kraft und einen Absturz ihrer Reputation hinnehmen müssen. Heutzutage steht das Engagement der Behörde für die öffentliche Gesundheit in Frage. Der Abstieg der Behörde hat viele Facetten. Eine Hauptursache ist die Erhebung der Politik über die Wissenschaft. [...] Die Regierung hat wissenschaftliche Erkenntnisse missachtet und verdreht, um vorherbestimmte Ergebnisse zu erzielen.“ (1)

Zulassungsbehörden sind zweifellos keine inerten, apolitischen Institutionen, sondern befinden sich schon wegen der enormen finanziellen Bedeutung einer Arzneimittelzulassung immer an der Nahtstelle zwischen staatlichem Verwaltungsakt, unabhängiger wissenschaftlicher Begutachtung und dem privaten wirtschaftlichen Interesse der Antragsteller.

### Wie sieht es nun mit unserer EMA aus?

Ähnlich wie die FDA vor einigen Jahren scheint jetzt auch die European Medicines Agency (EMA) in das Fadenkreuz der öffentlichen Debatten zu geraten:

- aus der Wissenschaft ist harte Kritik an der Verweigerung des Zugangs zu klinischen Studiendaten durch die EMA laut geworden, ein Zugang, der in einem bekannt gewordenen Fall erst

nach 7 Jahre langen Mühen nur unter Einschaltung des Europäischen Ombudsmannes erreicht werden konnte (2);

- die fachliche Qualität des von der EMA herausgegebenen *European Public Assessment Reports (EPAR)* für Arzneimittel ist in erhebliche Zweifel gezogen worden (3);

- das Europäische Parlament (EP) hat sich „ernsthaft besorgt“ gezeigt „über die Antworten der Agentur auf wesentliche, vom Rechnungshof und vom Internen Auditdienst (IAS) angesprochene Fragen“, nämlich die Verwaltung von Ausschreibungsverfahren, die fehlende Einhaltung von Verfahrensgrundsätzen bei der Feststellung von und zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Personal und bei Sachverständigen sowie bei den Kriterien für die Einstellung von Personal.“ (4)

### EMA und Europäisches Parlament (EP)

#### Interessenkonflikte

Der Haushaltskontrollausschuss hat festgestellt, dass bereits der Interne Auditdienst der EMA „Unzulänglichkeiten“ bei der „wissenschaftlichen Beratung für Humanarzneimittel in der Agentur“ festgestellt habe. Insbesondere hält es der Haushaltskontrollausschuss für „unvertretbar“, dass die EMA bei Interessenkonflikten die entsprechenden Regelungen nicht effektiv anwendet. Dies habe zur Folge, „dass es keine Gewähr dafür gibt, dass die Bewertung von Humanarzneimitteln durch unabhängige Sachverständige vorgenommen wird.“ Bereits aus mehreren früheren jährlichen Prüfberichten des Internen Auditdienstes seien „zwölf ‚sehr wichtige‘ Empfehlungen und eine ‚kritische‘ Empfehlung“, „von denen die meisten die Unabhängigkeit von Sachverständigen betrafen“, im Jahr 2009 noch immer nicht umgesetzt

gewesen, wobei die älteste Empfehlung aus dem Jahr 2005 stamme.

Der Haushaltskontrollausschuss des EP fordert weiter eine Transparenz der Interessenverflechtung bei der Zuweisung durch die EMA von Projektleitern zu Produkten und eine Veröffentlichung von Zuweisungsentscheidungen auf der Website der EMA. Gleichmaßen hielt es der Haushaltskontrollausschuss des EP „für unvertretbar, dass die Zuverlässigkeitserklärung des Exekutivdirektors vom 13. Mai 2010 keinerlei Vorbehalt enthält und dementsprechend nicht die im Verhaltenskodex, der von der Agentur mit Blick auf die Zuverlässigkeitserklärungen des Internen Auditdienstes und des Rechnungshofes angenommen wurde, eingegangene Verpflichtung erfüllt.“

### Der Fall Mediator® und unvollständige Produktunterlagen

Der Haushaltskontrollausschuss des EP hat eine Entlastung der EMA verweigert, bis eine vollständige Klärung der Vorgänge bei der sich über 10 Jahre hinziehenden Marktrücknahme des in Frankreich vertriebenen Appetitzüglers Benfluorex (*Mediator*®) vorliege. Der Haushaltskontrollausschuss des EP war auch nicht bereit hinzunehmen, dass die EMA unvollständige Informationen in Produktunterlagen zu Humanarzneimitteln bereitstellt. Gefordert wurde von der EMA die leichte Zugänglichkeit von Schlüsselinformationen und Beachtung der Leitlinien für das Ablagesystem.

### Gebührensicherungen der Pharmaindustrie und EMA-Haushalt

Der Haushaltskontrollausschuss des EP hat bei der Beurteilung des EMA-Haushaltes betont, dass nur noch 18,7 % des EMA-Haushaltes in Höhe von rund 194

Mill. Euro durch die EU bereitgestellt werden.

Beim kritischen Punkt der Finanzierung der EMA ist man unwillkürlich erinnert an die Vorgänge rund um das DAMA-Errichtungsgesetz in der 15. und 16. Legislaturperiode des Deutschen Bundestages. Die letzte rot-grüne Regierung Schröder wollte zur sogenannten Steigerung der internationalen Konkurrenzfähigkeit eine gebührenfinanzierte „Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukte Agentur“ (DAMA) einführen. Es sollten also die Zulassungsbegehrenden pharmazeutischen Unternehmen durch ihre Gebühren die Zulassungsbehörde weitgehend finanzieren, während die gemeinwohlrelevanten Ausgaben (z. B. BtM-Verkehr, Pharmakovigilanz) auf einen konstanten Sockelbetrag von nur 10,61 Mill. Euro festgeschrieben wurden.

Die Große Koalition aus CDU/CSU und SPD führte dieses Vorhaben zunächst weiter. Erst nach negativer Beurteilung fast aller angehörten Sachverständigen (zu denen auch die AkdÄ gehörte) war auch in den Koalitionsfraktionen keine Unterstützung mehr vorhanden und das Vorhaben wurde nicht weiter verfolgt.

## Mangelnde Transparenz der EPARs

Der *European Public Assessment Report (EPAR)* findet regelmäßig Beachtung als eine Art Referenzinformation über neue Arzneimittel und wird auch in „Arzneiverordnung in der Praxis“ in der Rubrik „Neuzugelassene Arzneimittel“ als Basis für eine „Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ verwendet.

Im *British Medical Journal* haben unlängst drei italienische Wissenschaftler die Qualität des EPAR am Beispiel von Psychopharmaka deutlich in Zweifel gezogen. Anhand der untersuchten EPAR sei eine Beurteilung der klinischen Datengrundlage und damit also der Zulassungsentscheidung kaum möglich (3). Die Autoren kamen nach Auswertung der 70 randomisierten Phase III-Studien von 8 im Zeitraum von 2004 bis 2009 zu-

gelassenen Psychopharmaka zum Ergebnis, dass nur 49 % die Zahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm angaben, nur 27 % nannten die Gründe bei Studienabbruchern, nur 43 % der Studien nannten die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten und nur 13 % die *Efficacy* in absoluten Zahlen. Die Autoren fordern für den EPAR eine klare tabellarische Darstellung jeder einzelnen Phase-III-Studie, die die Patientendaten und die Behandlungsergebnisse zusammen mit eindeutigen Identifikationsnummern der betreffenden klinischen Studien ähnlich der „clinicaltrials.gov“-Website enthält. Das mag aber ein recht frommer Wunsch sein, denn an gleicher Stelle kritisieren Forscher des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die fortbestehenden Mängel des klinischen Studienregisters der EMA (EU Clinical Trials Register, EU-CTR), vor allem eine fehlende funktionale alphanumerische Suchoption und eine nicht vorhandene Synonymsuche (5).

Zweifellos ist es vor allem der Zähigkeit zweier dänischer Forscher vom Nordic Cochrane Center zu verdanken, dass die EMA einen offenen Datenzugang und eine verbesserte Datentransparenz bei klinischen Studiendaten zugesagt hat (6). Gøtzsche und Jørgensen (2) geben detailliert Aufschluss über ihre siebenjährige Odyssee, bei der erst die öffentliche Anschuldigung der EMA durch den EU-Ombudsmann, die EMA leide an *maladministration*, die Herausgabe der

Daten zu Rimonabant und Orlistat bewirkte. Die zuvor vorgebrachten Einwände der EMA gegen die Dateneinsicht lauteten: „protection of commercial interests, no over-riding public interest, the administrative burdens involved“ (2). Durch die EMA unbrauchbar gemachte Datenblätter und das stete Nichtbeantworten der Anfragen des EU-Ombudsmannes ergänzten das wenig attraktive Behördenbild (2).

Übersetzung des englischen Originaltextes durch den Verfasser.

## Literatur

1. Congress of the United States, House of Representatives, Committee on Government Reform: Statement of Rep. Henry A. Waxman: FDA's 100th Anniversary: <http://www.henrywaxman.house.gov/UploadedFiles/fda.pdf>. Washington, 27. Juni 2006. Zuletzt geprüft: 1. Dezember 2011.
2. Gotzsche PC, Jørgensen AW: Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011; 342: d2686.
3. Barbui C, Baschiroto C, Cipriani A: EMA must improve the quality of its clinical trial reports. *BMJ* 2011; 342: d2291.
4. Stavrakakis G: Bericht betreffend die Entlastung zur Ausführung des Haushaltsplans der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das Haushaltsjahr 2009 (C7-0233/2010 . 2010/2173 (DEC)). Plenarsitzungsdokument A7-0153/2011 vom 15. April 2011. Zuletzt geprüft: 1. Dezember 2011.
5. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T: Still waiting for functional EU Clinical Trials Register. *BMJ* 2011; 342: d3834.
6. Pott A: EMA's response to articles. *BMJ* 2011; 342: d3838.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## FAZIT

1. Ein European Public Assessment Report (EPAR) eines Arzneimittels kann deutliche methodische Mängel aufweisen und sollte daher nicht ohne weitere Prüfung als Referenz zitiert werden.
2. Die Fachkreise müssen der Arbeit der Zulassungsbehörden beständige kritische Aufmerksamkeit schenken.
3. Die Zulassungsbehörden müssen Datentransparenz bei ihren Entscheidungen gewährleisten.

# Die medikamentöse Behandlung der Endometriose

## Einleitung und Definition

Endometriose ist eine chronische Erkrankung der Frau, die durch Ansiedlung von Endometriumgewebe außerhalb der Gebärmutter gekennzeichnet ist. Es handelt sich nach der Myomatosis um die zweithäufigste Frauenkrankheit. Etwa 10% der Frauen im reproduktiven Alter leiden an Endometriose. In Deutschland allein erkranken jedes Jahr ca. 40.000 Frauen (1). Mindestens zwei Millionen deutsche Frauen bedürfen derzeit einer chirurgischen und/oder medizinischen Behandlung ihrer Endometriose.

Wegen des Behandlungsaufwands und des häufig resultierenden Arbeitsausfalls hat die Endometriose eine erhebliche volkswirtschaftliche Bedeutung (1). Trotz ihres benignen Charakters kann Endometriose Organgrenzen durchwachsen und z. B. Blase, Darm, Harnleiter oder sogar die Lunge befallen und zu zyklischer Hämaturie, Darmblutungen oder Hämoptysis führen. Die Erkrankung kann bei betroffenen Frauen an vielen Tagen im Jahr zu schmerzbedingter Arbeitsunfähigkeit und häufig zu mehrfachen Operationen führen.

Leitsymptome der Erkrankung sind chronischer Unterbauchschmerz und Sterilität. Allerdings korreliert die Intensität der Beschwerden nicht immer mit dem Stadium der Erkrankung (2).

Eine Behandlung sollte nur bei symptomatischer Endometriose erwogen werden (1). Ziel der Therapie ist es, die Beschwerden zu lindern, eine Progression der Erkrankung zu verhindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Der Evidenzgrad vieler medikamentöser Therapiestrategien ist bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit bisher nur gering, während es andererseits nach alleinigem operativem Eingriff fast regelhaft zum Rezidiv kommt. Daher gilt es, die therapeutischen Optionen unter Berücksichtigung der Stärke der Beschwerden, der Ausbreitung der Erkrankung, des Kinder-

wunschs, des Alters der Patientin, der medikamentösen Nebenwirkungen, der chirurgischen Risiken und der Kosten der Behandlung adäquat zu kombinieren.

## Therapie

Ätiologie und Pathogenese der Endometriose sind nicht geklärt. Eine kausale Therapie ist daher bislang nicht möglich.

Chronischer Unterbauchschmerz ohne Kinderwunsch

Bei der Behandlung dieser chronischen Erkrankung sollte die Indikation zum operativen Eingriff restriktiv gestellt werden, um Patientinnen nicht unnötig mit Wiederholungseingriffen zu belasten. Die medikamentöse Therapie sollte nach Möglichkeit im Vordergrund stehen.

### 1. Schmerztherapie

Frauen mit mäßig starker Dysmenorrhoe werden häufig vor einer definitiven histologischen Sicherung der Erkrankung zunächst empirisch mit Analgetika in Kombination mit oralen Kontrazeptiva, behandelt (2). Am häufigsten zum Einsatz kommen Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) wie Ibuprofen oder Diclofenac.

### 2. Endokrine Therapie

Orthotope wie ektope Endometrium-schleimhaut wird von Östrogen zur Proliferation angeregt, so dass endokrine Therapien, welche den hormonellen Zyklus der Frau beeinflussen, die weitere Ausbreitung der Erkrankung hemmen und bereits existierende Herde verkleinern können.

- Kombinierte orale Kontrazeptiva  
Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate wie z. B. Valette® oder Maxim® führen zu einer Dezidualisierung des Endometriums und der Endometrioseherde. Sie sind jedoch in der Indikation „Endometriose“ nicht zugelassen. Für Frauen, bei denen keine Kontraindikation für die Einnahme einer hormonellen

Kontrazeption besteht, und die eine Verhütung wünschen, ist der Einsatz eines monophasisch kombinierten, oralen Kontrazeptivums die erste therapeutische Wahl. Führt dies nicht zu Beschwerdefreiheit, kann die Umstellung auf eine Langzykluseinnahme über drei bis vier Monate sinnvoll sein (2). Der Vorteil gegenüber den Gestagenmonopräparaten liegt in der besseren Zyklus-Stabilität (3).

Eine Besserung der Symptomatik unter oraler Kontrazeption +/- NSAID ist nur für die Zeit der Anwendung zu erwarten, da nach Absetzen der Therapie die Schmerzen zumeist erneut auftreten.

Kommt es nach 3–6 Monaten unter dieser Kombinationstherapie nicht zu einer entscheidenden Beschwerdebesserung, sollte als Alternative eine Mono-Therapie mit Gestagenen in Betracht gezogen werden. Ist die Diagnose der Endometriose noch nicht gesichert, ist zu diesem Zeitpunkt ein operativer Eingriff indiziert. Bei ihm sollte Material zur Gewinnung einer histologischen Diagnose gewonnen werden. Gleichzeitig besteht unter günstigen Umständen die Möglichkeit einer chirurgischen Sanierung.

- Gestagene

Gestagene hemmen direkt die Proliferation der Endometrioseherde durch eine Dezidualisierung und spätere Atrophie derselben. Zusätzlich unterregulieren sie Östrogenrezeptoren und hemmen zum Teil die Ausschüttung von hypophysären Gonadotropinen. Dadurch wird eine therapeutische Amenorrhoe erreicht, die sich für die Behandlung der Dysmenorrhoe, Dyspareunie und des chronischen Unterbauchschmerzes bei der Endometriose als effektiv erwiesen hat (3).

Eine Therapie mit Gestagenen wird auch häufig nach operativer Behandlung der Endometriose begonnen, um das beschwerdefreie Intervall zu verlängern. Verschiedene Gestagenpräparate und Applikationen stehen zur Verfügung: Orale Gabe, (Cerazette®), Depot-Injektion (Depo-Clinovir®), subkutanes Im-

plantat (Implanon®), Intrauterinpressar (Mirena®). Letzteres ist eine gute Option für die Behandlung von Dyspareunie aufgrund einer Endometriose des Septum rectovaginale, jedoch ebenfalls wie die genannten Medikamente für diese Indikation ein Off-label-Use.

Im Mai 2010 erfolgte für den Wirkstoff Dienogest (Visanne®) die erste Zulassung eines Gestagenmonopräparates für die Behandlung der Endometriose in Deutschland. Es hat sich als effektive, sichere und gut verträgliche Therapieoption für die Langzeitbehandlung der Endometriose erwiesen.

Wird die Gestagentherapie gut vertragen, darf sie für unbegrenzte Zeit verwendet werden. Allerdings führen hochdosierte Gestagenpräparate bei einigen Frauen zu Zwischenblutungen, depressiver Verstimmung und Gewichtszunahme. Diese Nebenwirkungen können ein Absetzen der Therapie notwendig machen. Ein Beschwerderezidiv ist häufig die Folge.

#### • GnRH-Analoga

Agonisten des Gonadotropin-Releasing Hormons (GnRH) hemmen die Produktion von Gonadotropinen in der Hypophyse mit nachfolgender Hypoöstrogenämie, endometrialer Atrophie und Amenorrhoe. Sie sind effektiver als orale Kontrazeptiva oder Gestagene bei der Behandlung von Schmerzen bei fortgeschrittener Endometriose, aber auch nebenwirkungsreicher (klimakterische Beschwerden aller Abstufungen). In diesem Stadium der Erkrankung sind GnRH-Agonisten postoperativ Mittel der Wahl, um die Rezidivrate zu verringern und das beschwerdefreie Intervall zu verlängern (1). Ist die Diagnose der Endometriose noch nicht gesichert, ist vor der Gabe von GnRH-Analoga ein operativer Eingriff zur Histologiegewinnung mit der Möglichkeit einer gleichzeitigen, chirurgischen Sanierung der Endometriose empfehlenswert.

Verschiedene für die Endometriose zugelassene Präparate stehen zur Verfügung: Täglich als Nasenspray (Metrelief®), alle 4 Wochen als subkutanes Implantat (Zoladex-Gyn® Depot) oder als subkutane oder intramuskuläre Injektion (Enantone-Gyn®, Decapeptyl – Gyn®),

auch drei-monatlich möglich. Die empfohlene Dauer der Therapie ist normalerweise auf 6 Monate begrenzt, da die Nebenwirkungen erheblich sein können. Bei starken Nebenwirkungen oder längerdauernder Therapie kann eine protektive Begleitmedikation („add-back“) mit einer niedrig dosierten, kombinierten Hormontherapie sinnvoll sein. So werden Serumöstradiolwerte zwischen 30–45 pg/ml erreicht, die eine ausreichende Knochenprotektion gewährleisten, ohne die Proliferation der Endometriose zu sehr zu stimulieren (2).

Eine Therapie über nur drei Monate ist bezüglich der Schmerzhemmung genau so effektiv, jedoch ist das rezidivfreie Intervall dann kürzer (1). Anschließend kann eine Erhaltungs-Therapie mit Gestagenen oder kombinierter oraler Kontrazeption erfolgen. Eine präoperative GnRH-Analoga-Gabe mit dem Ziel der Verkleinerung der Endometrioseherde und Optimierung der Resektabilität hat sich als nicht hilfreich erwiesen und wird nicht empfohlen (1).

### 3. Andere Therapien

Danazol wurde früher für die Behandlung der Endometriose verwendet. Androgene Nebenwirkungen wie Stimmveränderungen waren nicht selten. Nach Auslaufen der Zulassung ist es seit Jahren in Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

#### Sterilität

Frauen mit Endometriose und Sterilität haben durch endokrine Therapien im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil in Bezug auf die Rate spontaner Schwangerschaften (2). Daher werden diese für die Behandlung der endometriosebedingten Sterilität nicht empfohlen und sollten eine Kinderwunschbehandlung nicht verzögern (1).

#### Chirurgische Indikationen

Grundsätzlich ist die Gewinnung einer Histologie anzustreben. Die Laparoskopie gilt als Goldstandard, um die Diagnose zu stellen und eine Sanierung der Endometriose durchzuführen (1).

In manchen Fällen ist eine primär chirurgische Sanierung der Endometriose angezeigt, beispielsweise bei akuten, schweren Schmerzzuständen, Hinweis auf Endometriosezysten im Ultraschall

## FAZIT

Endometrioseschmerz lässt sich mit endokriner Therapie gut behandeln. Eine Besserung der Symptomatik ist allerdings nur für die Zeit der Anwendung zu erwarten. Bei endometriosebedingter Sterilität bringt die endokrine Therapie keinen Vorteil und sollte eine Kinderwunschbehandlung nicht verzögern. Die Rolle der Chirurgie besteht in der Diagnosesicherung sowie der Therapie der fortgeschrittenen Endometriose mit medikamentös nicht beherrschbaren Beschwerden.

und/oder zur Abklärung bei unklarem Adnextumor.

Nicht alle endometriosebedingten Beschwerden sprechen auf eine medikamentöse Therapie an. Therapierefraktäre Schmerzen müssen unter Umständen operativ behandelt werden.

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV): Diagnostik und Therapie der Endometriose (S1-Leitlinie): <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/045, Stand: 1. Mai 2010. Zuletzt geprüft: 1. Dezember 2011.
2. Giudice LC: Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 2389–2398.
3. Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortman O (Hrsg.): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 4. Aufl.; Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin und den KoautorInnen verneint.

*Dr. med. Barbara de Oriol, München  
Priv.-Doz. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, München  
Univ. Prof. Dr. med. Marion Kiechle, München  
b.oriol@lrz.tum.de*

## Thrombozyten-Aggregationshemmer – eine Übersicht

Acetylsalicylsäure • Clopidogrel • Prasugrel • Ticagrelor • Cangrelor

### 1. Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) wurde 1897 von F. Hoffmann synthetisiert und 1899 von BAYER als Aspirin® vermarktet – in hohen Dosen als Analgetikum. Die Wirkung auf die Thrombozyten wurde 1954 von Bounameaux erkannt. Die selektive Hemmung der Thromboxan (TXA<sub>2</sub>)-Synthese durch niedrige Dosen wurde 1983 von FitzGerald beschrieben. Bereits in der von 1981 bis 1983 durchgeführten Cottbus-Reinfarkt-Studie konnte gezeigt werden, dass 30 mg ASS bei der Reinfarktprophylaxe wirksamer und nebenwirkungsärmer sind als 60 oder 1000 mg/Tag (1). Zwischen 1986 und 1989 wurde demonstriert, dass Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder kleinen Schlaganfällen durch 30 mg ASS/Tag ebenso gut vor neuen vaskulären Ereignissen geschützt wurden wie durch 283 mg/Tag, und dass bei der geringeren Dosis natürlich auch weniger Nebenwirkungen auftraten (2). Als Thrombozyten-Aggregationshemmer ist niedrig dosiertes ASS heute etabliert.

Trotzdem muss man akzeptieren, dass z. B. die Wirkung von 75 mg ASS/Tag im Vergleich zu Placebo im Rahmen der Sekundärprophylaxe nach cerebrovasculären ischämischen Ereignissen im Ergebnis der SALT (Swedish Aspirin Low-dose Trial)-Studie nur mäßig war (3). Der zusammengesetzte primäre Endpunkt (nichttödlicher oder tödlicher Schlaganfall, anderer Todesfall) trat nach 32 Monaten unter Placebo bei 25 % und unter ASS bei 20 % der Patienten auf (ARR = 5 %, NNT = 20). Das hat die Suche nach anderen Thrombozyten-Aggregationshemmern beflügelt.

### 2. Clopidogrel, Prasugrel

Clopidogrel (z. B. *Plavix*®, zugelassen am 15. Juli 1998) und Prasugrel (*Efient*®, zu-

gelassen am 25. Februar 2009) sind irreversible Hemmer der Transmembrandomäne des P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptors. Sie hemmen nicht kompetitiv die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung. Beide Substanzen sind „Prodrugs“, die in der Leber über Cytochromoxidasen (z. B. CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19) erst zu den aktiven Wirkstoffen biotransformiert werden müssen. Das führt zu einem verzögerten Wirkungseintritt, zu einer genetisch bedingten interindividuellen Variabilität der Thrombozytenhemmung und zu einer Vielzahl pharmakokinetisch bedingter Interaktionen (Induktionen, Inhibitionen).

#### 2.1. Clopidogrel

In der zulassungsrelevanten CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Ischaemic Events)-Studie war Clopidogrel (75 mg/Tag) so effektiv wie ASS (325 mg/Tag) (4). Eingeschlossen waren 19.185 Patienten mit ischämischem Hirninfarkt, Herzinfarkt oder symptomatischer arterieller Verschlusskrankheit der Beine. Die Behandlungsdauer betrug zwischen einem Jahr und drei Jahren. Unter ASS traten 1.021 Ereignisse (tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt oder anderer vaskulärer Tod) auf, unter Clopidogrel 939 Ereignisse. Dem entspricht eine jährliche Ereignisrate von 5,83 % bzw. 5,32 % und damit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,51 % (NNT = 196). Industrieabhängige Autoren verweisen gern auf die relative Risikoreduktion (RRR) von 8,7 % (0,51 % von 5,83 %) und auf die statistisch signifikante Differenz  $p = 0,045$ . Beide Aspekte sind jedoch klinisch irrelevant. Da ASS und Clopidogrel aber unterschiedliche Wirkmechanismen haben, könnte die Kombination beider Wirkstoffe hilfreich sein.

Es soll noch einmal explizit darauf verwiesen werden, dass Clopidogrel z. B.

durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C19 biotransformiert und damit aktiviert wird (vgl. auch AVP 2009; 36/5: 109–111). Bei Patienten, die Träger eines funktionsreduzierten CYP2C19-Allels sind (in Europa etwa 30 % der Bevölkerung), muss mit einer verminderten Wirksamkeit von Clopidogrel gerechnet werden.

Patienten (< 45 Jahre, 92 % Männer) erhielten nach einem ersten Herzinfarkt Clopidogrel (75 mg/Tag). Den primären kombinierten Endpunkt (Tod, Herzinfarkt oder koronare Revaskularisation) erlitten 20,5 % der Träger des funktionsreduzierten Allels, während von den Nicht-Trägern nur 5,9 % betroffen waren (5). Eine Hochdosistherapie (initial 600 mg, gefolgt von 150 mg/Tag) ist jedoch einer Standardtherapie (75 mg/Tag) bei Patienten, die einer perkutanen Intervention (PCI) unterzogen wurden, nicht überlegen (6). Neuerdings wurde aber auch beschrieben, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder Vorhofflimmern Clopidogrel (im Vergleich zu Placebo) unabhängig vom CYP2C19-Polymorphismus wirkt (7). Es bleiben also noch manche Fragen offen.

#### 2.2. Clopidogrel plus ASS

Zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurden im letzten Jahrzehnt etwa ein Dutzend großer Studien veröffentlicht. In der Regel war die Kombination ASS plus Clopidogrel etwas wirksamer als die ASS-Monotherapie. Als Beispiel sei die erste einschlägige Studie (8) von 2001 hier aufgeführt: CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) (Tabelle 1).

Die ARR des primären Endpunktes betrug durch die duale Therapie 2,1 %. Das entspricht einem NNT-Wert von 48. Das bedeutet, dass nur bei 1 von 48 behandelten Patienten ein zusätzliches Ereignis

verhindert werden konnte. Dass industrienähe Autoren die relative Risikoreduktion (RRR) von 20 % und den p-Wert < 0,001 herausstellen, ist nachvollziehbar – stellt aber de facto eine Desinformation dar. Nicht überlegen war die duale Therapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie in der COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)-Studie (9) (Tabelle 2).

Es war nahe liegend, nach weiteren Thrombozyten-Aggregationshemmern zu forschen.

### 2.3. Prasugrel

Prasugrel ist zwar auch ein inaktives Prodrug und muss erst zum aktiven Wirkstoff biotransformiert werden, aber das erfolgt rascher und weniger variabel

als bei Clopidogrel. So könnte Prasugrel effizienter sein. Da es ebenfalls – allerdings weniger – über CYP2C19 aktiviert wird, bleibt abzuwarten, in welchem Ausmaß auch die Wirkung von Prasugrel genetisch determiniert ist und ob die Pharmakokinetik eine geringere Rolle spielt.

Bisher gibt es nur eine Studie (10), in der Clopidogrel und Prasugrel direkt verglichen werden: TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction). Die Ergebnisse wurden in Tabelle 3 subsumiert.

In Kombination mit ASS verbessert Prasugrel den zusammengesetzten

primären Endpunkt im Vergleich zu Clopidogrel nur unwesentlich (NNT = 45), was ausschließlich auf eine Vermeidung nicht tödlicher Herzinfarkte zurückzuführen ist. Dieser marginale Vorteil wird durch das erhöhte Risiko schwerer und tödlicher Blutungen durch Prasugrel zusätzlich eingeschränkt, so dass die Indikation für Prasugrel sehr sorgfältig und vorsichtig gestellt werden muss.

In einer nachträglichen Subgruppenanalyse an 3.534 Patienten (26 % der ursprünglichen Kohorte) mit großem Herzinfarkt waren die Ergebnisse im Prinzip identisch: Primärer Endpunkt nach 15 Monaten: ASS + Clopidogrel 12,4 %, ASS + Prasugrel 10,0 %; ARR = 2,4 %, NNT = 41 (11).

Prasugrel wird nicht empfohlen bei Pati-

**Tabelle 1: CURE (modifiziert nach 8)**

12.562 Patienten mit akutem koronarem Syndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris 75 %, Non-Q-Wave-Myocardinfarkt 25 %) in den letzten 24 Stunden. Basistherapie mit ASS (75 – 325 mg/d). Randomisation: Clopidogrel (initial 300 mg, gefolgt von 75 mg/d) versus Placebo. Primärer kombinierter Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall. Behandlungsdauer: 3 Monate bis 1 Jahr (im Mittel 9 Monate).

Ereignis	ASS + Placebo (n = 6.303) %	ASS + Clopidogrel (n = 6.259) %	ARR %	NNT n	NNH n
Primärer Endpunkt (PE)	11,4	9,3	2,1	48	–
PE oder refraktäre Ischämie	18,8	16,5	2,3	43	–
Schwere Blutungen *	2,7	3,7	-1,0	–	100

\* abhängig von der ASS-Dosis und der Dauer der Behandlung  
ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte: Risikosteigerung)  
NNT: number needed to treat      NNH: number needed to harm

**Tabelle 2: COMMIT (modifiziert nach 9)**

45.852 Patienten (61 ± 12 Jahre, 72 % Männer) mit Verdacht auf Herzinfarkt in den letzten 24 Stunden (ST-Streckenhebung oder Linksschenkelblock 93 %, ST-Streckensenkung 7 %). Basistherapie mit ASS (162 mg/d). Randomisation: Clopidogrel (75 mg/d) versus Placebo. Komedikation: Fibrinolyse, Antikoagulation, Nitrate, ACE-Hemmer usw. nach klinischem Ermessen. Behandlungsdauer: 28 Tage.

Ereignis	ASS + Placebo (n = 22.891) %	ASS + Clopidogrel (n = 22.961) %	ARR %	NNT n	NNH n
Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall	10,1	9,2	0,9	111	–
Reinfarkt (tödlich, nicht tödl.)	2,4	2,1	0,3	333	–
Schlaganfall (tödlich, nicht tödl.)	1,1	0,9	0,2	500	–
Gesamtmortalität	8,1	7,5	0,6	167	–
Blutungen, total	0,55	0,58	-0,03	–	3333

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

**Tabelle 3: TRITON-TIMI 38 (modifiziert nach 10)**

13.608 Patienten (im Mittel 61 Jahre, 13 %  $\geq$  75 Jahre, 26 % Frauen) mit akutem koronarem Syndrom (instabile Angina pectoris oder kleiner Infarkt 74 %, großer Infarkt 26 %) und geplanter perkutaner koronarer Intervention (PCI). Basistherapie: ASS (75–162 mg/d). Randomisation: Prasugrel (initial 60 mg, dann 10 mg/d) versus Clopidogrel (initial 300 mg, dann 75 mg/d). Primärer zusammengesetzter Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall. Sicherheitsendpunkt: Starke Blutung. Behandlungsdauer: 6–15 Monate.

Ereignis	ASS + Clopidogrel (n = 6.795) %	ASS + Prasugrel (n = 6.813) %	ARR %	NNT n	NNH / NNK n	P
Primärer Endpunkt	12,1	9,9	2,2	45	–	< 0,001
Tod, kardiovaskulär	2,4	2,1	0,3	333	–	0,31
Herzinfarkt	9,5	7,3	2,2	45	–	< 0,001
Schlaganfall	1,0	1,0	0	$\infty$	–	0,93
Tod, total	3,2	3,0	0,2	500	–	0,64
Notfall-Revaskularisation	3,7	2,5	1,2	83	–	< 0,001
Stent-Thrombose	2,4	1,1	1,3	77	–	< 0,001
Blutung, stark	1,8	2,4	–0,6	–	167	0,03
Blutung, tödlich	0,1	0,4	–0,3	–	333	0,002

ARR: absolute Risikoreduktion

NNT: number needed to treat

NNH: number needed to harm

NNK: number needed to kill

**Tabelle 4: PLATO (modifiziert nach 12)**

18.624 Patienten (im Mittel 62 Jahre, 28 % Frauen), hospitalisiert wegen eines akuten Koronarsyndroms (17 % instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt 42 % ohne ST-Anhebung, 38 % mit ST-Anhebung) innerhalb der letzten 24 Stunden. Basistherapie: ASS (50–100 mg). Randomisation: Ticagrelor (initial 180 mg, dann 90 mg 2 x tgl.) versus Clopidogrel (initial 300–600 mg, dann 75 mg/d) neben kliniküblicher Standardtherapie. Primärer kombinierter Endpunkt: Vaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Behandlungsdauer: 12 Monate.

Ereignis	ASS + Clopidogrel (n = 9.291) %	ASS + Ticagrelor (n = 9.333) %	ARR %	NNT n	NNH n	P
Primärer Endpunkt	11,7	9,8	1,9	53	–	< 0,001
Tod, vaskulär	5,1	4,0	1,1	91	–	0,001
Herzinfarkt	6,9	5,8	1,1	91	–	0,005
Schlaganfall	1,3	1,5	–0,2	–	500	0,22
Tod, total	5,9	4,5	1,4	71	–	< 0,001
Blutung, schwerwiegend	11,2	11,6	–0,4	–	250	0,43
Dyspnoe, total	7,8	13,8	–6,0	–	17	< 0,001
Dyspnoe, Studienabbruch	0,1	0,9	–0,8	–	125	< 0,001

ARR: absolute Risikoreduktion

NNT: number needed to treat

NNH: number needed to harm

enten > 75 Jahre oder < 60 kg Körpermasse. Bei transitorischen ischämischen Attacken oder Schlaganfall in der Anamnese gilt Prasugrel als kontraindiziert.

### 3. Ticagrelor, Cangrelor

Ticagrelor (Brilique®) und Cangrelor sind per se aktive Wirkstoffe (keine Prodrugs), die nicht biotransformiert werden müssen. Sie wirken direkt und binden reversibel am P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptor. Das könnte praktische Vorteile bieten:

Rascher Wirkungseintritt, geringe Variabilität der Wirkung, weniger kinetische Interaktionen, schnell nachlassende Wirkung bei Absetzen der Substanz in Notfällen.

#### 3.1. Ticagrelor

Für die Zulassung von Ticagrelor wurde die PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes)-Studie (prospektiv, doppelblind, aktiv kontrolliert, Phase III) vorgelegt (12). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Der Nutzen von Ticagrelor ist im Vergleich zu Clopidogrel sehr gering (NNT = 53). In der US-amerikanischen Studienpopulation, die mit hohen ASS-Dosen behandelt wurde, war Ticagrelor dem Clopidogrel sogar unterlegen (13). Zu bedenken ist auch: Blutungen traten unter Ticagrelor häufiger auf, ebenso Atembeschwerden. Auch der Anstieg von Harnsäure und Serum-Kreatinin war unter Ticagrelor deutlich höher als unter Clopidogrel.



Zwei Subgruppenanalysen belegen, dass sich an dieser prinzipiellen Aussage nichts ändert, gleichgültig, ob Patienten untersucht wurden, bei denen eine intensive Strategie vorgesehen war (14) oder die einem nicht-invasiven Management unterzogen wurden (15).

Ein wesentliches Problem bei der praktischen Anwendung dürfte die Tatsache sein, dass Ticagrelor auf Grund der reversiblen Bindung an die Thrombozyten und wegen der kurzen Halbwertszeit (7–8 Stunden) zweimal täglich eingenommen werden muss. Im Vergleich zu Clopidogrel sind die Risiken für den Patienten bei Ticagrelor höher als die Chancen.

Trotzdem hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dem Ticagrelor einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ für Patienten mit Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung und für Patienten mit instabiler Angina pectoris bescheinigt.

Ob diese Entscheidung angemessen ist, mag jeder Leser selbst entscheiden. Bei dieser definierten Subgruppe wurde der primäre Endpunkt unter Clopidogrel von 11,8 % und unter Ticagrelor von 9,7 % der Patienten erreicht. Das entspricht einer ARR = 2,1 %, einem NNT = 48 und einem NTN (number treated needlessly) = 47.

### 3.2. Cangrelor

Cangrelor ist der erste direkte, reversible P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonist, der intravenös appliziert werden muss. Die Wirkung tritt unmittelbar nach Applikation eines Bolus ein und ist etwa eine Stunde nach Beendigung der Infusion (bis zu 72 Stunden) wieder abgeklungen. Es muss abgewartet werden, ob der Wirkstoff wirklich gut geeignet ist zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

In zwei CHAMPION (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition)-Studien war Cangrelor dem Clopidogrel oder dem Placebo nicht überlegen.

In CHAMPION PCI wurde Cangrelor (Bolus 30 µg/kg, Infusion 4 µg/kg/min) oder Clopidogrel (600 mg) vor der perku-

## FAZIT

Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung (< 100 mg/Tag) ist ein nützlicher und preiswerter Thrombozyten-Aggregationshemmer bei Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall. Eine Clopidogrel-Monotherapie ist nicht effektiver. Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist nur marginal wirksamer und brachte nicht den erhofften Durchbruch. Eine definitive Bewertung des Nutzens von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel ist noch nicht möglich, da bisher nur die TRITON-TIMI 38-Studie vorliegt, in der keine entscheidenden Vorteile von Prasugrel gezeigt werden konnten.

Der in der PLATO-Studie demonstrierte geringe Nutzen von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel ist ebenfalls noch nicht endgültig zu bewerten. Vor allem sind die „überraschenden“ neuen Nebenwirkungen zu beachten.

Cangrelor befindet sich noch in der Entwicklungsphase.

Die duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mit ASS plus Clopidogrel bleibt solange Goldstandard, bis in weiteren Studien ein relevanter Nutzen von Prasugrel und Ticagrelor belegt wird.

tanen koronaren Intervention appliziert (16). In CHAMPION PLATFORM erhielten die Patienten während der Prozedur entweder Cangrelor- oder Placebo-Infusionen und anschließend entweder Placebo bzw. Clopidogrel (17). Die weitere Entwicklung muss abgewartet werden.

### Literatur

1. Forster W: [Prevention of reinfarction with 100 mg or 30 mg ASS daily?]. *Z Kardiol* 1995; 84: 335–343.
2. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–1266.
3. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991; 338: 1345–1349.
4. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
5. Collet JP, Hulot JS, Pena A et al.: Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309–317.
6. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al.: Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
7. Pare G, Mehta SR, Yusuf S et al.: Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704–1714.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al.: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
11. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al.: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.

12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Brilique™ (Ticagrelor). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 65–67.
14. Cannon CP, Harrington RA, James S et al.: Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283–293.
15. James SK, Roe MT, Cannon CP et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342: d3527.
16. Harrington RA, Stone GW, McNulty S et al.: Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–2329.
17. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM et al.: Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–2341.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Osteoporosetherapie bei verschlechterter Nierenfunktion

Osteoporose und Niereninsuffizienz werden mit zunehmendem Alter häufiger: Je älter der Patient desto größer das Ausmaß der Osteoporose und desto größer die Gefahr von Knochenbrüchen. In ähnlichem Ausmaß steigt mit zunehmendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit für Diabetes und Hypertonie, beides Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung.

In der Praxis steht man daher häufig vor dem Problem, Patienten mit Osteoporose behandeln zu müssen, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist (GFR < 60 ml/Min = Chronische Niereninsuffizienz Stadium 3–5). Über 60 % der Frauen mit Osteoporose haben eine Niereninsuffizienz im Stadium 3 (CKD<sup>1</sup> 3, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 60–30 ml/Min), 23 % Stadium 4 (CKD 4, GFR 30–15 ml/Min). In einem Übersichtsartikel (1) wird der gegenwärtige Wissensstand zusammengefasst.

Osteoporose bedeutet eine Verringerung der Knochendichte (BMD), die Mikroarchitektur der Trabekel ist gestört, Menge und Zusammensetzung verschiedener Eiweiße im Knochen sind verändert. Insgesamt überwiegt der Knochenabbau den Knochenaufbau. Renal bedingte Knochenerkrankungen hängen zusammen mit Veränderungen des Calcium- und Phosphathaushaltes, des Parathormons und des Vitamin D Metabolismus. Renal bedingte Knochenerkrankungen führen zu unterschiedlichen Veränderungen des Knochenumsatzes, der Mineralisation und des Volumens. Sie werden daher knochenhistologisch nach dem Ausmaß dieser Veränderungen eingeteilt (Tabelle 1). Besonders gefürchtet sind renal bedingte Knochenerkrankungen mit niedrigem Knochenumsatz, da diese therapeutisch praktisch nicht beeinflussbar sind und eine sehr hohe Frakturrate bedingen.

Die Osteoporosetherapie zielt darauf ab, die Knochenmasse zu verstärken und das Frakturrisiko zu vermindern, während die Behandlung der renalen Osteopathie darauf ausgerichtet ist, das Zusammenspiel von Parathormon, Vitamin D und den Calcium-Phosphathaushalt zu normalisieren.

### Therapiemöglichkeiten (siehe Tabelle 2)

### Veränderungen des Lebensstils

#### *Körperliche Aktivität*

Selbst Laufen in geringem Tempo kann die Knochendichte verstärken. Muskelaufbautraining kann wahrscheinlich auch bei niereninsuffizienten Patienten sinnvoll sein, wurde dafür aber bei dieser Patientengruppe nicht untersucht. Die Prävention von Stürzen, indem man sturzauslösende Medikamente vermeidet und die Umgebung verändert (Licht, Stolperfallen), ist bei allen Patientengruppen sinnvoll. Mehr als 30 % aller Patienten über 60 stürzen einmal pro Jahr.

**Tabelle 1: Renal bedingte Knochenerkrankungen: Knochenhistologische Einteilung**

Knochenumsatz (T)	Mineralisation (M)	Volumen (V)
Hoch	Normal	Hoch
Normal	Abnormal	Normal
Niedrig		Niedrig

<sup>1</sup> Chronic kidney disease = CKD

**Tabelle 2: Therapiestrategien**

Intervention	Kommentar zur Niereninsuffizienz
<b>Lebensstilveränderungen</b>	
<b>Ernährung</b>	
Phosphatrestriktion	Je nach Grad der Niereninsuffizienz
Calcium und Vitamin-D Ersatz	Alle Stadien
<b>Körperliche Aktivität</b>	
Krafttraining?????	Alle Stadien
Sturzprävention	Alle Stadien
<b>Pharmakotherapie</b>	
<b>Antiresorptiv</b>	
Bisphosphonate	CKD 3-5, Knochenbiopsie vor Einsatz?
Östrogene	Risiko der UAW
Raloxifen	CKD 1-3 mit normalen Laborparametern
Calcitonin	Keine Studien
Alkali Salze	Alle Stadien
Nitrate	Alle Stadien?
<b>Anabole Substanzen</b>	
Teriparatide	CKD 1-3 mit normalen Laborparametern
Testosteron	Keine Studien
Nandrolon	Untersucht bei CKD 3-5 für Osteoporose, nicht in Bezug auf renal bedingte Knochenerkrankungen
Nitrate (ISDN)	Alle Stadien?

**Ernährung**

Eine normale Kalorien- und Eiweißaufnahme ist wichtig für den Erhalt der Muskelmasse und damit auch der Knochenmasse. Für niereninsuffiziente Patienten ist leider häufig eine Phosphatrestriktion notwendig. Dies bedeutet automatisch Eiweißrestriktion und damit Verlust an Muskelmasse und zunehmende Osteoporose.

**Calcium und Vitamin D**

25-Hydroxyvitamin-D-Mangel ist bei niereninsuffizienten Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung. Wird das Vitamin ersetzt, müssen aber nicht nur der Knochenhaushalt sondern bei Nierenkranken auch Gewebescalcificationen beachtet werden. Mögliche pleiotrope Effekte des Vitamin D sind noch nicht durch randomisierte, prospektive Studien gesichert.

Eine adäquate Calciumzufuhr ist wichtig für die Knochenmineralisation. Ob damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko einhergeht, wurde vermutet, ist

aber nicht gesichert. Niereninsuffiziente sollten nicht mehr als 2 g Calcium pro Tag zu sich nehmen.

**Pharmakotherapie**

Die meisten Medikamente zur Therapie der Osteoporose sind für Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 3 (GFR > 30 ml/Min) untersucht. Allerdings nicht bei Vorliegen einer renal bedingten Knochenerkrankung, die leider auch schon bei diesem Grad der Nierenschwäche bestehen kann.

**Antiresorptive Medikamente**

Prinzipiell wird bei Patienten mit CKD 3-5 vor Gabe dieser Medikamente bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer renal Osteopathie eine Knochenbiopsie gefordert. Dieser Verdacht entsteht, wenn laborchemische Veränderungen des Parathormons, Calcium- und/oder Phosphat-haushaltes bestehen. Diese Parameter sollten daher vor der Gabe antiresorptiver Medikamente bestimmt werden.

**Bisphosphonate**

Bisphosphonate werden oral schlecht resorbiert. An den Knochen werden sie mit einer Halbwertszeit von mehr als 10 Jahren gebunden. Der größte Teil nichtgebundenen Medikaments wird glomerulär filtriert und tubulär sezerniert. Oral verabreichte Bisphosphonate sind oberhalb einer GFR von 30 ml/Min wohl nicht nephrotoxisch. Demgegenüber wird bei intravenöser Gabe diese unerwünschte Arzneimittelwirkung durchaus beschrieben. Ibandronat soll etwas weniger nephrotoxisch sein als die übrigen intravenös verabreichbaren Bisphosphonate. Außerdem besteht ein Risiko für Hypocalcämien.

**Östrogene/Hormontherapien**

Die Gabe von Östrogenen kann die Knochendichte vermehren und das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen senken. Demgegenüber muss allerdings das erhöhte Risiko für Brustkrebs, kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall gesetzt werden. Die Medikamentenspiegel bei Niereninsuffizienten für Östrogene sind etwas erhöht und legen eine niedrige Dosierung nahe.

**Selektive Östrogenrezeptorstimulatoren**

Raloxifen wird bei Niereninsuffizienz vermindert ausgeschieden. Dies führt aber nicht zu einer erhöhten Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, behält man die normale Dosis bei. Das durch die Therapie generell erhöhte Risiko für thromboembolische Komplikationen ist jedoch zu beachten.

Calcitonin wurde bei Patienten mit Nierenerkrankungen nicht speziell untersucht.

**Anabole Medikamente**

Teriparatid  
Teriparatid ist ein N-terminales Fragment des menschlichen Parathormons und scheint dessen anabole Eigenschaften zu besitzen. Untersucht wurde es bis zu einer GFR von 30 ml/Min. Bei allen Patienten kam es zu vorübergehenden Erhöhungen des Serumcalciums. Das Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus muss vorher ausgeschlossen werden.

## Testosteron

45 % der Patienten mit CKD 4 und mehr als 60 % der Patienten mit CKD 5 haben niedrig normale oder erniedrigte Testosteronwerte. Da Testosteron nur fraglich auf die Knochendichte wirkt und zu vermehrter Flüssigkeitsretention führen kann, wird man es wohl besser nicht verwenden.

## Nandrolon

Nandrolon ist ein Abkömmling des Testosterons und kann bei CKD 4–5 die Knochendichte verstärken.

## Künftige Therapiemöglichkeiten

### *Korrektur der metabolischen Azidose*

Tierexperimentelle Untersuchungen und Studien an gesunden Patienten und bei Kindern mit distaler renaler tubulärer Azidose zeigen positive Auswirkungen auf den Knochenhaushalt.

### *Nitrate*

In einer kleineren Studie war Isosorbiddinitrat 60 mg/Tag genauso wirksam für die Knochendichte wie Alendronat 70 mg/Woche. Bei chronischer Niereninsuffizienz ist die Wirksamkeit jedoch noch nicht untersucht.

## FAZIT

Patienten oberhalb einer Nierenfunktion von einer GFR > 30 ml/Min und normalem Calcium/Phosphathaushalt und Parathormon können nach Standardvorgaben behandelt werden. Für alle anderen Patienten sind aussagekräftige Studien selten und die Behandlung folgt weitgehend Expertenempfehlungen (2). Liegt die glomeruläre Filtrationsrate um 30 ml/Min oder niedriger, so sollte die Osteoporosetherapie mit der Behandlung der renalen Osteopathie abgestimmt werden, also in der Regel mit dem behandelnden Nephrologen. Bisphosphonate sollten bei CKD 3 nur bei Vorlie-

gen normaler Laborparameter in Bezug auf Parathormon und Calcium- und Phosphathaushalt eingesetzt werden. Alle Patienten mit CKD 3 vor einer geplanten Bisphosphonat-Therapie einer Knochenbiopsie zuzuführen, wird in der Praxis nicht möglich sein. Zu bedenken sind dennoch die sehr lange Halbwertszeit im Knochen sowie die Progressionstendenz der Nierenerkrankung. Gefürchtet ist eine adynamie renale Knochenerkrankung, die praktisch nicht behandelbar ist und evtl. durch Bisphosphonate verstärkt werden kann.

## Literatur

1. Gordon PL, Frassetto LA: Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 941–956.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): <http://www.kdigo.org>. Zuletzt geprüft: 20. September 2011.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Michael Zieschang  
mzieschang@me.com*

# Sarkoidose – Erkennen und Behandeln

Die Sarkoidose ist eine inflammatorische, granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie. Aufgrund des vorwiegenden Befalls von Lunge, Haut und Augen wird eine umweltbedingte Antigenaufnahme mit unkontrollierter zellvermittelter Immunreaktion und Granulombildung angenommen. Als relevante Antigene werden nichtinfektiöse Bestandteile von Mykobakterien und Propionibakterien diskutiert. Die wesentliche zugrundeliegende immunologische Reaktion ist T-Zell-vermittelt.

Die Prävalenz beträgt etwa 10 – 40/100.000, wobei die höchste Prävalenz

und ein eher chronischer Verlauf bei Afroamerikanern zu beobachten ist. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und eine familiäre Häufung ist möglich.

## Manifestationen, Klinik und Erkennung der Erkrankung

Die Symptomtrias aus biläarer Lymphadenopathie, Sprunggelenksarthritis und Erythema nodosum kennzeichnet die akute Sarkoidose und wird auch als Löfgren-Syndrom bezeichnet. Sie macht etwa 10 % bis höchstens 20 % der Sarkoidosen aus und betrifft vor-

nehmlich junge Frauen. Diese Form der Manifestation hat eine gute Prognose mit hoher spontaner Remissionsrate. Eine histologische Sicherung ist in der Regel nicht notwendig, und die Therapie beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen mit Gaben von nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Weitere Manifestationen der Sarkoidose, die sich nicht in dieser akuten Form präsentieren, können prinzipiell jedes Organ betreffen. Ein thorakaler Befall findet sich in 90 % der Patienten mit Sarkoidose, wobei eine bilaterale mediastinale und hiläre Lymphadenopathie mit

nahezu 98–100 % praktisch immer vorhanden ist. Ein zusätzlicher Befall des Lungenparenchyms lässt sich mittels transbronchialer Biopsie histologisch mit epitheloidzelligen Granulomen in mehr als 50 % der Fälle nachweisen, ohne dass dies radiologisch (Röntgenstadium II) auffällig sein muss. Lungenfunktionell sind dementsprechend eine Einschränkung der Diffusionskapazität und eine restriktive Ventilationsstörung kennzeichnend, wenngleich sich jedoch auch gelegentlich obstruktive Ventilationsstörungen finden lassen. Eine pulmonale Hypertonie kann in fortgeschrittenen Fällen bei schwerer Hypoxämie oder bei Einbezug der pulmonalarteriellen Strombahn auftreten. Ein kutaner Befall, sei es isoliert oder multifokal, meist nodulär oder makulo-papillär, ist in mindestens 30 % der Fälle vorhanden. Da diese Lokalisation für eine Biopsie mit histologischer Sicherung naturgemäß am einfachsten zugänglich ist, ist eine sorgfältige Hautinspektion bei einem entsprechenden Verdacht obligat. Mit einem Augenbefall ist in ca. 25 % der Fälle zu rechnen, wobei eine chronische anteriore Uveitis die häufigste okuläre Manifestation ist und der allgemeinen Manifestation und Diagnosestellung über lange Zeit vorausgehen kann. Daher ist eine ophthalmologische Untersuchung mit gezielter Fragestellung bei entsprechendem Verdacht ebenfalls obligat. Eine kardiale Beteiligung der Sarkoidose findet sich autoptisch in wenigstens 25 % der Sarkoidosefälle. Klinisch stehen meist Herzrhythmusstörungen im Vordergrund. Man muss also den Patienten genau befragen. Ein Ruhe- und Langzeit-EKG ist angezeigt. Umgekehrt sollte eine nichtischämische Kardiomyopathie, einhergehend mit Rhythmusstörungen, an eine Sarkoidose denken lassen. Unter den bildgebenden Verfahren ist in diesem Zusammenhang die kardiale MRT mit einer vergleichsweise guten Spezifität einsetzbar. Die PET zeigt die höhere Sensitivität. Dieses Verfahren eignet sich, wie neuere Daten zeigen, generell auch gut zum Nachweis okkult er anderweitiger inflammatorischer Organbeteiligungen der Sarkoidose. Ein Befall des Nervensystems findet sich zumindest in Obduktionsstudien in bis zu 25 %, klinisch in 10–17 % auch

ohne anderweitige Organmanifestation. Eine Beteiligung der Hirnnerven, insbesondere von Fazialis- und Optikusnerven, ist am häufigsten. Das gesamte Krankheits-Spektrum bis hin zu Depression und neuropsychiatrischen Symptomen ist möglich. Dementsprechend schwierig gestalten sich manchmal die Diagnostik und die ursächliche Zuordnung.

Aufgrund der geschilderten möglichen Organmanifestationen, ergibt sich, dass immer zunächst eine genaue Anamnese und körperliche Untersuchung notwendig sind. Die Diagnose ist dann zu stellen, wenn typische klinische und/oder radiologische Befunde vorliegen zusammen mit dem histopathologischen Nachweis von nichtverkäsenden Granulomen. Andere granulomatöse Erkrankungen, insbesondere eine Tuberkulose müssen ausgeschlossen werden. Da in den allermeisten Fällen eine pulmonale Beteiligung vorliegt, kommt dem konventionellen Röntgen-Thorax-Bild eine besondere Bedeutung zu, ggf. ergänzt durch eine Computertomographie. Finden sich anderweitig (Haut, periphere Lymphknoten) keine geeigneten Biopsiestellen, muss bronchoskopiert und biopsiert werden. Bei broncho-alveolärer Lavage findet sich dann bei einer erhöhten Gesamtzellzahl eine deutliche Lymphozytose. Ein erhöhter CD4/CD8-Quotient  $> 3,5$  ist hoch spezifisch bei allerdings nur mäßiger Sensitivität. Ergänzt wird die bronchoskopische Untersuchung bei Nachweis von mediastinalen bzw. hilären Lymphknotenvergrößerungen durch den endobronchialen Ultraschall mit gezielter Punktion und Nachweis von nichtverkäsenden epitheloidzelligen Granulomen. Die Mediastinoskopie ist heute meist entbehrlich. Zu den labortechnischen Untersuchungen gehört die Bestimmung des Serum-Kalziums, der Nieren- und Leberwerte. Das in den aktivierten Makrophagen gebildete Calcitriol steigert die enterale Kalziumresorption.

### Verlauf, Prognose und Therapie

Generell ist die Sarkoidose eine prognostisch gutartige Erkrankung, und die Mehrzahl der Patienten benötigt keine

spezielle Therapie. Bei mehr als der Hälfte der Sarkoidosepatienten ist innerhalb von drei Jahren nach Diagnosestellung eine Remission zu beobachten und innerhalb von zehn Jahren bei immerhin zwei Dritteln, und dies ohne relevante Funktionseinbuße. Lediglich bei einem Drittel der Patienten ist ein chronisch progredienter Verlauf zu verzeichnen. Die Mortalität beträgt etwa 5 %, wobei dies dann auf eine chronisch respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertonie, kardiale oder neurologische Beteiligung zurückzuführen ist.

Kortikosteroide sind nach wie vor die Therapie der Wahl, falls eine Therapieindikation besteht. Diese wird im Allgemeinen gesehen bei einem kardialen und renalen Befall sowie bei einer Beteiligung des zentralen Nervensystems. Bei einem okulären Befall ist in der Regel eine topische Therapie ausreichend. Gleiches gilt für den kutanen Befall. Bei pulmonaler Sarkoidose bestehen kein genereller Konsensus oder durch größere Studien abgesicherte Empfehlungen, für welche Subgruppen eine Therapieindikation gegeben ist. Als Richtschnur kann jedoch gelten, dass bei progredienter Funktionseinbuße (Lungenfunktion bzw. Diffusionskapazität) ggf. in Kombination mit entsprechender Symptomatik (Belastungsdyspnoe) die Indikation zur systemischen Kortikosteroidtherapie besteht, seltener bei anderweitig nicht behandelbarer Hustensymptomatik. Keinesfalls ist der radiologische Befund allein bei Diagnosestellung Anlass zur Therapieentscheidung. Ist die Entscheidung zur systemischen Therapieeinleitung gefallen, so beträgt die Dosis initial zwischen 30–40 mg Prednison/d mit Dosisreduktion um 5 mg/Tag in 14-tägigen Abständen bis zur Erhaltungsdosis von 10–20 mg/Tag über eine Gesamttherapiedauer von 6–9 Monaten unter entsprechender klinischer und funktioneller Kontrolle. Bei einer begleitenden Behandlung mit Vitamin D und Kalzium ist auf eine initiale Hyperkalzämie zu achten.

Als mögliche Alternative zur Kortikosteroidtherapie, als steroidsparende Alternative und als Verstärkung der Therapie bei geringem Ansprechen kann Aza-

thioprin in einer Tagesdosis von 2–3 mg/kg Körpergewicht gegeben werden. Mit Methotrexat besteht eine weitere Alternative. Diese Substanz kann einen antiinflammatorischen Effekt durch TNF-Suppression haben. Wenngleich aus diesen theoretischen Überlegungen der Einsatz spezieller TNF-Inhibitoren wie z. B. Infliximab durch ihren Angriffspunkt im Entzündungsprozess und damit der granulomatösen Reaktion sinnvoll und begründet erscheint, so ist die Datenlage hierzu derzeit noch unzureichend. Eine generelle Alternative zur Steroidtherapie ist hiermit noch nicht gegeben. Weitere Ergebnisse bleiben abzuwarten. Etanercept und Cyclosporin A werden als ineffektiv angesehen.

## Literatur

1. Iannuzzi MC, Fontana JR: Sarcoidosis: clinical presentation, immunopatho-

Die Sarkoidose, eine inflammatorisch-granulomatöse Multisystemerkrankung unklarer Ätiologie, befällt vorwiegend die Lunge und mediastinale Lymphknoten, kann aber auch Herz, Nieren, Augen und das zentrale Nervensystem erfassen. Histopathologisches Korrelat ist der Nachweis nichtverkäsender Granulome. Die Diagnosestellung erfordert jedoch auch immer den Ausschluss anderer granulomatöser Erkrankungen (M. Wegener, Tuberkulose u. a.). In der Auf-

## FAZIT

klärung der Immunpathogenese wurden Fortschritte gemacht: die zentrale Rolle der CD4-T-Zellen und Zytokinaktivierung wurde erkannt. Dennoch existieren keine prognostischen Biomarker. Weiterhin sind Kortikosteroide die Therapie der Wahl bei gegebener Indikation. Der Großteil der Patienten bedarf keiner Therapie bei einer spontanen Remissionsrate von bis zu zwei Dritteln innerhalb von zehn Jahren.

genesis, and therapeutics. JAMA 2011; 305: 391–399.

2. Morgenthau AS, Iannuzzi MC: Recent advances in sarcoidosis. Chest 2011; 139: 174–182.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. H. Schäfer, Völklingen  
h.schaefer@vk.shg-kliniken.de*

# Die Behandlung des primären Sjögren-Syndroms

## Definition und Prävalenz

Henrik Sjögren war ein schwedischer Ophthalmologe und lebte von 1899–1986. Das von ihm beschriebene Syndrom (SS) wird definiert durch ein autoimmunallergisch verursachtes „Sicca-Syndrom“ an Schleimhäuten, das besonders als trockenes Auge durch Versiegen der Tränenproduktion und als Mundtrockenheit durch Versiegen der Speichelproduktion vorkommt. Aber auch an anderen Stellen kann ein Sjögren-Syndrom auftreten und sich mit weiteren immunallergischen Krankheitsbildern kombinieren. Rheumatische Erkrankungen, Lymphome, sowie neurologische Manifestationen können beispielsweise komplizierend hinzutreten. Als primäres Sjögren-Syndrom wird beschrieben, wenn die Erkrankung bei zuvor gesunden Patienten auftritt. Von einem sekundären Sjögren-Syndrom spricht man, wenn es im Rahmen einer anderen Autoimmunerkrankung auftritt

beispielsweise einer Rheumatoiden Arthritis. Das Sjögren-Syndrom gilt als eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen. In den USA sollen 0,5 bis 3 Millionen Erkrankte leben. Betroffen sind meist postklimakterische Frauen (Männer zu Frauen 1:9 bis 1:20) (1;2). Für Deutschland wird eine Prävalenz von 0,2 % in der erwachsenen Normalbevölkerung angegeben (2). Behandelt wird es von Hausärzten, Internisten, Augen- und HNO-Ärzten und häufig von Rheumatologen.

## Systematische Übersicht über gesicherte Therapiemaßnahmen

Da derzeit die Therapie des primären SS meist auf einer Mischung von persönlichen Erfahrungen, Expertenmeinungen und einzelnen Studienberichten basiert und entsprechende Leitlinien fehlen, haben Ramos-Casals et al. eine systematische Recherche in MEDLINE und EM-

BASE durchgeführt (1) mit dem Ziel, evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen zu formulieren. Sie fanden dabei 37 kontrollierte englischsprachige Studien und 19 prospektive Kohortenstudien zur medikamentösen Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem primären SS, die zwischen Januar 1986 und April 2010 durchgeführt worden waren.

### Ergebnisse:

Insgesamt fanden die Autoren nur einen sehr geringen Evidenzgrad für die Mehrzahl der angewandten medikamentösen Behandlungen des primären Sjögren-Syndroms, zumal nur weniger als 10 % der Studien mit Vergleichen unterschiedlicher Medikamente durchgeführt worden waren. Sie formulierten trotzdem aufgrund der von ihnen gefundenen Studienergebnissen und Beobachtungen Behandlungsvorschläge für die folgenden Hauptsymptome:

**Xerophthalmie** (Trockenes Auge durch Epithelstörungen an Bindehaut und Hornhaut):

Behandelt wurde tagsüber mit Tränenersatzmittel ohne Konservierungsstoffe und nachts mit Gleitsalben. In kontrollierten Studien wurde bei Fällen mit schwerwiegendem trockenem Auge außerdem 2x täglich 0,05 % Pilocarpin angewendet. Allerdings waren gerade die größten Studien nicht vorrangig an Patienten mit primärem SS durchgeführt worden. Dabei wurde in einer Studie trotz 6-monatiger Anwendung von Pilocarpin keine Besserung gesehen. Bei schwerer therapierefraktärer Xerophthalmie wurde gelegentlich die zusätzliche Anwendung von lokalen NSAIDs oder Glukokortikoiden erforderlich, jedoch wegen der Nebenwirkungen nur für eine möglichst kurze Dauer.

**Xerostomie** (Trockenheit der Mundhöhle):

Bei mildem oder nur mäßigem Befund konnten Behandlungen mit Speichelerersatz-Präparaten und die Anwendung von zuckerfreien Kaugummis helfen. Alkoholgebrauch und Tabakrauchen sollten gemieden werden, eine optimierte Mundhygiene wurde als essentiell angesehen. Bei Patienten, die erhebliche Störungen ihrer Speicheldrüsenfunktion entwickelt hatten, waren orales Pilocarpin und Cevimeline (ein parasymphomimetischer Muskarin-Agonist, in den USA: Evoxac<sup>®</sup>) die Therapie der Wahl (in Deutschland Salagen<sup>®</sup> / Pilocarpin mono). Allerdings wurde die Wirksamkeit dieser beiden Stoffe nicht gegeneinander verglichen. Die beste Dosis beim Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkung war für Pilocarpin 5 mg alle sechs Stunden und für Cevimeline 30 mg alle acht Stunden. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen diese beiden Stoffe oder mit Intoleranz gegenüber Muskarin-Agonisten wurde als Alternative die Anwendung von N-Acetylcystein erprobt.

**Allgemeine Symptome** (wie Muskel-, Gelenkschmerzen, Müdigkeit):

Bei allgemeinen Symptomen des primären SS konnte kein eindeutiger Nutzen von Hydroxychloroquin (Quensyl<sup>®</sup>) gesehen werden. Es handelte sich um kontrollierte und prospektive Studien,

## FAZIT

In den letzten drei Dekaden basierte die Behandlung des primären Sjögren-Syndroms auf der Substitution des Sicca-Syndroms (tagsüber Tränenersatz, zur Nacht Gleitmittlersatz am Auge, im Mund künstlicher Speichel) und der Anwendung von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva bei schwereren Fällen sowie bei extraglandulären Krankheitsbildern.

Die Anwendung neuer Immunsuppressiva und Biologika hat die Beherrschbarkeit in lebensbedrohlichen Situationen verbessert. Aber nach wie vor fehlt es an

eindeutigen Daten für die Behandlung therapieresistenter Fälle. Als zukünftig aussichtsreich wird besonders Rituximab (inzwischen mit Berichten von über 100 Fällen) angesehen. Außerdem könnten möglicherweise auch Hemmer von B-Zell-aktivierenden Substanzen aus der Familie der Tumor-Nekrose-Faktoren-alpha zukünftige Therapien verbessern.

Hierzu und zu den Anwendungsgefahren sind aber nach den Autoren dieser systematischen Recherche zunächst weitere Untersuchungen erforderlich (1).

die alle nur klein waren. Ein Erfolg wurde nur in retrospektiven Studien gesehen.

**Extraglanduläre Symptome** (wie Vaskulitis, Neuropathie, Glomerulonephritis, Arthritis):

Es fand sich nur eine begrenzte Evidenz für die Anwendung von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva, da die kontrollierten und prospektiven Studien klein waren und speziell auf Erfolge hauptsächlich beim Sicca-Syndrom hin durchgeführt worden waren. Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) hatte in einer kontrollierten Studie bei Vaskulitis und in drei unkontrollierten Studien (mit Fällen von Vaskulitis, Neuropathie, Glomerulonephritis und Arthritis) Symptomlinderung gezeigt. Da jedoch nach Meinung der Autoren erst größere Studien abgewartet werden sollten, empfehlen sie, Rituximab vorerst nur als Reservemedikament bei therapierefraktären Patienten einzusetzen.

**Lebensbedrohliche Situationen** (beim schnell progressiven extraglandulären SS wie z.B.

bei Glomerulonephritis, Neuropathie, interstitieller Lungenerkrankung oder Myelitis):

Solche Fälle wurden nur selten beschrieben. Es fanden sich nur vereinzelte retrospektive Studien und isolierte Fallberichte. Die spärlichen Evidenzen hierzu,

die meist zusammen mit Expertenmeinungen formuliert worden waren, lassen vermuten, dass hierbei Stossbehandlungen mit Methylprednisolon und Cyclophosphamid, auch möglicherweise mit Plasmaaustausch bei Patienten mit rasch progredienten extraglandulären Erscheinungen der SS (wie Glomerulonephritis, Neuropathie, interstitieller Lungenerkrankung, Myelitis oder einer schweren systemischen Vaskulitis) sinnvoll angewendet werden können. Rituximab wird inzwischen zunehmend bei lebensbedrohlichen Situationen und auch bei Fällen von B-Zell-Lymphom angewendet.

## Literatur

1. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al.: Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA 2010; 304: 452–460.
2. Westhoff G, Zink A: [Epidemiology of primary Sjögren's syndrome]. Z Rheumatol 2010; 69: 41–49.

## Interessenkonflikte:

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Klaus Ehrental, Hanau  
Dr.KlausEhrental@gmx.de*

### Gibt es neue Erkenntnisse zur Therapie der Arthrose mit Orthokin®?

Seit mehr als zehn Jahren wird Orthokin® zur intraartikulären Therapie der Arthrose eingesetzt. Dabei findet die Therapie mit Orthokin® eine hohe öffentliche Beachtung. Die Suchmaschine Google findet mehr als 38.000 Einträge. Bei Orthokin® handelt es sich um ein aus Eigenblut hergestelltes Serum, das einen erhöhten Gehalt an Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1Ra) und weiteren, antiinflammatorisch wirksamen Zytokinen haben soll. Diese Individualarznei soll somit bei der Volkskrankheit Arthrose antiphlogistisch und analgetisch wirken, wobei zusätzlich die Progression der Knorpelzerstörung gehemmt werden soll. Wir berichteten bereits im Jahr 2006 ausführlich über die Therapie der Arthrose mit Orthokin® (1). Hierbei war ein wesentlicher Kritikpunkt, dass es keine nachvollziehbaren Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus kontrollierten klinischen Studien gibt (1).

Seit 2008 gibt es mittlerweile 2 klinische Studien, die beide in der renommierten orthopädischen Fachzeitschrift „Osteoarthritis and Cartilage“ publiziert wurden (2;3). Bei der in Düsseldorf durchgeführten Studie handelt es sich um eine qualitativ gute, prospektive, randomisierte, doppelblinde und Placebo- und Hyaluronsäure-kontrollierte Studie, an der 376 Patienten mit einer Kniearthrose teilnahmen (2). Danach entfaltete, über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten statistisch signifikant, die 6-malige intraartikuläre Injektion von Orthokin® bei Patienten mit relativ starken Knieschmerzen (VAS > 50 mm) eine klinisch relevante, mindestens 20 %ige Linderung der Symptome wie Schmerz, Gelenksteifigkeit und Funktionsverlust. Diese wurden mit Hilfe des Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)-Scores sowie eines VAS-Schmerzscore ermittelt. Auch verbesserten sich, jedoch etwas schwächer ausgeprägt, die Symptome

bei Patienten, die nur dreimal intraartikulär Hyaluronsäure oder ein Placebo injiziert bekommen hatten. Da nur Patienten mit relativ starken Knieschmerzen in die Studie eingeschlossen wurden, lassen sich die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Patienten mit geringen Arthroseschmerzen übertragen. Die Injektionshäufigkeit kann jedoch einen erheblichen Einfluss auf das Studienergebnis gehabt haben, sofern man in Betracht zieht, dass bei jeder intraartikulären Injektion zunächst Synovialflüssigkeit samt Knorpeldetritus und Entzündungsmediatoren aspiriert und verworfen wird, bevor Orthokin®, Hyaluronsäure bzw. das Placebo injiziert wurde. Hinzu kommt, dass bei einer unvollständigen oder sogar fehlenden Aspiration von Synovialflüssigkeit diese durch die intraartikuläre Injektion verdünnt wird, wodurch die Konzentration an inflammatorisch wirksamen Bestandteilen gesenkt wird. So liegt die Halbwertszeit von Orthokin®, Hyaluronsäure und Placebo in den Kniegelenken vermutlich im Bereich von Stunden, wobei jedoch die Wirkung über Wochen bis Monate selbst in der Placebogruppe anhält. Dies deutet auf einen zusätzlichen, möglicherweise durch die Aspiration bzw. Verdünnung von arthrotischer Synovialflüssigkeit bedingten Effekt hin. Die unter Orthokin®-Therapie doppelt so häufig durchgeführte Aspiration bzw. Verdünnung von noch vorhandenen oder neu synthetisierten Entzündungsmediatoren kann somit möglicherweise für den beobachteten besseren Therapieerfolg von Orthokin® verantwortlich gemacht werden.

Eine weitere Studie aus den Niederlanden, die 2009 in demselben Journal publiziert wurde und bei der Patienten mit ähnlich starken Knieschmerzen (Visuelle Analogskala (VAS) > 40 mm) Orthokin® erhielten, kommt jedoch nur zu einem enttäuschenden Ergebnis, obwohl der Titel viel verspricht (3). 167 Pa-

tienten erhielten über einen Zeitraum von drei Wochen sechs intraartikuläre Injektionen von 2 ml Orthokin® oder 2 ml physiologischer Salzlösung. Das nach 3, 6, 9 und 12 Monaten gemessene Hauptzielkriterium, nämlich die Verbesserung des die Arthrosesymptome erfassenden WOMAC-Scores um klinisch relevante 30 % wurde nicht erzielt, dagegen zeigten zwei andere Scores eine statistisch signifikante Verbesserung. Diese sind jedoch gering und wahrscheinlich klinisch nicht oder wenig relevant. Seltsam erscheint, dass diese Erkenntnis die Autoren in ihrem letzten Satz im Abstract („...although the improvement in symptomatology seems not clinically relevant.“) auch als Schlußfolgerung ziehen, aber einen Titel auswählten, der dem völlig widerspricht („Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis...“).

Eine Reihe von Untersuchungen hat bereits gezeigt, dass nur ein sehr hoher Überschuss von IL-1Ra in der Lage ist, die Wirkung von IL-1 zu antagonisieren. Von Anakinra (Kineret®), einem weiteren, jedoch rekombinant hergestellten und zugelassenen IL-1-Ra, ist aus in vitro-Untersuchungen bekannt, dass es die Bindung von IL-1 an seinen Rezeptor ähnlich stark hemmt wie der natürliche, glykosylierte IL-1Ra, der auch im Orthokin® im pg-Bereich vorhanden sein soll. Jedoch wurde mit 50 mg oder 150 mg Anakinra in einer randomisierten, doppelblind und placebokontrollierten klinischen Studie nach vier Wochen im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Verbesserung der Arthrosesymptome, die mit Hilfe des WOMAC-Scores erfaßt wurden, gefunden (4). An dieser Multicenterstudie nahmen 170 Patienten teil, wobei diese einmalig intraartikulär entweder Placebo oder Anakinra (Kineret®) in das arthrotische Kniegelenk appliziert bekamen (4).



Angesichts des mittlerweile großen Arsenals an preislich wesentlich günstigeren Analgetika und Antiphlogistika ist besonders bei Arthrose die Frage von Bedeutung, inwiefern ein Arzneistoff eine strukturmodifizierende (chondroprotektive) und somit basistherapeutische Wirkung besitzt. Unter einer strukturmodifizierenden Wirkung versteht man einen Arzneistoff, der in der Lage ist, beim Menschen die fortschreitende Zerstörung des Gelenkes zu verlangsamen, aufzuhalten oder sogar rückgängig zu machen (5). Die Individualarznei Orthokin® wäre aufgrund ihres postulierten IL-1-Ra-Antagonismus ein möglicher Kandidat für eine derartige strukturmodifizierende Wirkung. Jedoch fehlen entsprechende klinische Untersuchungen, so dass jegliche theoretisch hergeleitete, plausibel klingende Assoziationen zum jetzigen Zeitpunkt völlig spekulativ sind. Angesichts der Volkskrankheit Arthrose wäre die Durchführung derartiger Studien wünschenswert.

## Literatur

1. Steinmeyer J: Orthokin® zur Therapie der Arthrose – eine kritische Betrachtung eines Eigenblutpräparates. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 39–40.
2. Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, Krauspe R: Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 152–160.
3. Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER et al.: Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 498–505.
4. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD et al.: Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 344–352.
5. Steinmeyer J, Kontinen YT: Oral treatment options for degenerative joint disease – presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 168–211.

## FAZIT

Seit 2008 gibt es zwei randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien zu Orthokin®, die widersprüchlich sind. Obwohl in einer dieser beiden klinischen Studien eine statistisch signifikante Symptomlinderung nach intraartikulärer Injektion von Orthokin® gegenüber Placebo gemessen wurde, kann diese Wirkung auch auf der doppelt so häufigen intraartikulären Injektion von Orthokin® im Vergleich zu Placebo und somit auf einem falschen Studiendesign beruhen. In beiden Studien wurden nur Patienten mit relativ starken Knieschmerzen eingeschlossen. Da diese Patienten nicht die große Gruppe aller

Arthrosepatienten repräsentieren, ist eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse nicht zulässig. Untersuchungen, die eine mögliche strukturmodifizierende (chondroprotektive) Wirkung beschreiben, existieren derzeit nicht, sodass eine derartige Wirkung zwar theoretisch denkbar, aber zum jetzigen Zeitpunkt völlig spekulativ wäre. Angesichts der hohen Kosten, die der Patient selbst zu tragen hat, und des enormen volkswirtschaftlichen Schadens, den die Arthrose erzeugt, wären entsprechende Studien mit korrektem Studiendesign von besonderem Interesse.

atment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 152–160.

3. Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER et al.: Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 498–505.
4. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD et al.: Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 344–352.

5. Steinmeyer J, Kontinen YT: Oral treatment options for degenerative joint disease – presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 168–211.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

*PD Dr. med. J. Kordelle, Gießen,  
Prof. Dr. J. Steinmeyer, Gießen  
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de*

## Neue Arzneimittel

### Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

# Yervoy® (Ipilimumab)

## Indikation

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.

## Bewertung

Yervoy® (Ipilimumab) in Kombination mit einem experimentellen Impfstoff verlängerte das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom gegenüber alleiniger Impfstoff-Behandlung um ca. 4 Monate. Eine zusätzlich eingereichte Studie mit anderen Einschlusskriterien und Behandlungsregimen zeigte einen Überlebensvorteil von ca. 2 Monaten. Die Überlebensverlängerung muss gegen die häufigen und schweren Nebenwirkungen abgewogen werden.

## Pharmakologie und klinische Studien

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper. Er wirkt über eine Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort. Es wird angenommen, dass Ipilimumab das zyto-toxische T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA-4) blockiert und so zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumoren und damit zum Tumorzelltod führt.

Für die Zulassung wurde eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie (MDX010-20) an 676 Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom (ausgenommen okuläre Melanome) im Stadium III oder IV vorgelegt. Es wurden ausschließlich HLA-A2\*0201-positive Patienten eingeschlossen, da im Vergleichsarm ein experimenteller Impfstoff (gp100) eingesetzt wurde, der ein auf diesen HLA-Marker restringiertes Protein enthält. Patienten mussten mindestens mit einem Zyklus eines oder mehrerer der Wirkstoffe Interleukin-2, Dacarbazin (DTIC), Temozolomid, Fote-

mustin oder Carboplatin vorbehandelt worden sein und hatten entweder ein Rezidiv nach erfolgtem Ansprechen erlitten, hatten nicht angesprochen oder die Behandlung wegen Nebenwirkungen nicht vertragen. Patienten erhielten eine Induktionstherapie (alle 3 Wochen, bis zu 4 mal) und hatten die Möglichkeit weiterer Re-Induktionstherapien (mit jeweils 4 Dosen):

- Ip + gp: Ipilimumab 3 mg/kg plus experimenteller Peptid-Impfstoff (gp100); n = 403
- Ip: Ipilimumab 3 mg/kg plus Placebo-Impfstoff; n = 137
- gp: Placebo-Ipilimumab plus gp100; n = 136

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) unter Kombinations- (Ip + gp) verglichen mit Impfstoff-Therapie (gp); als sekundäre Endpunkte wurden weitere Gruppenvergleiche und die krankheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ausgewertet. Bei Auswertung waren die 151 noch lebenden Studienteilnehmer über einen Zeitraum von im Median mindestens 17 Monaten beobachtet worden (Ip + gp = 21, Ip = 28, gp = 17 Monate). Das mediane Überleben betrug 10,0 Monate unter Kombinations- (Ip + gp), 6,4 Monate unter Impfstoff- (gp) und 10,1 Monate unter Ipilimumab-Therapie (Ip). 5,7 % der Ip+gp-Gruppe hatten eine Re-Induktionstherapie erhalten versus 0,7 % der gp-Gruppe. Der Unterschied von Ip+gp versus gp war signifikant (Hazard Ratio [HR] 0,68; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,55–0,85; p-Wert Log-Rank-Test 0,0004).

Die Ip-Behandlung ging mit erheblichen – v. a. immunvermittelten – UAW einher und 17 % der Sicherheitspopulation hatte unter einer Dosierung von 3 mg/kg schwerwiegende behandlungsbedingte UAW erlitten. Ob das unter Ip+gp versus gp um 3,6 Monate verlängerte OS unter Beibehaltung der HRQoL erreicht werden konnte, ist dem EPAR nicht zu entnehmen. Da Ip in der Zulassungsstudie nicht gegen Placebo getestet wurde und

der mögliche Effekt des Komparators gp auf das Überleben nicht untersucht ist, bleibt die Größe des Behandlungseffektes von Ip verglichen mit einer Scheinbehandlung unklar.

Daten aus einer weiteren doppelblinden RCT (CA184024) an Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium III oder IV, die nicht vorbehandelt und deren HLA-Status unbekannt blieb, wurden ebenfalls vorgelegt. Die Wirkung von Ip 10 mg/kg + DTIC (n = 250) versus Placebo + DTIC (n = 252) gefolgt von einer Erhaltungstherapie wurde verglichen. Ip + DTIC verlängerte das OS um 2,1 Monate, und betrug 11,2 Monate verglichen mit 9,1 Monaten unter DTIC (HR 0,72; 95 % CI 0,59–0,87; p = 0,0009).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Ausschlag, Pruritus, Appetitminderung, Müdigkeit, Fieber.

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Lymphopenie, Hypopituitarismus, Hypothyreose, Hypokaliämie, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspnoe, Kolitis, gastrointestinale Blutungen, Leberfunktionsstörungen, Dermatitis, Vitiligo, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Schüttelfrost.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): septischer Schock, Meningitis, paraneoplastisches Syndrom, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Depression, Guillain-Barré-Syndrom, Synkope, Ataxie, Myoklonie, Dysarthrie, Uveitis, Glaskörperblutung, Iritis, Arrhythmie, Vorhofflimmern, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Pneumonitis, gastrointestinale Perforation, Peritonitis, Pankreatitis, Enterokolitis, Ileus, Leberversagen, Hepatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Vaskulitis, rheumatische Polymyal-

gie, Arthritis, Nierenversagen, Glomerulonephritis, multiples Organversagen, Infusionsreaktionen.

Häufigkeit < 1/100: Myokarditis, Kardiomyopathie, autoimmune Nephritis/Hepatitis/Thyroiditis, Hyperpituitarismus, Hypoparathyreoidismus, Blepharitis, Arteriitis temporalis, Psoriasis.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Verwendung systemischer Kortikosteroide vor Behandlungsbeginn könnte die Wirksamkeit von Yervoy® beeinträchtigen und sollte vermieden werden.

**Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Warnhinweise:** Schwerwiegende und lebensbedrohliche immunvermittelte UAW können – auch Monate nach letzter Dosis – auftreten. Eine systemische, hochdosierte Kortikosteroid-Therapie (ggf. mit anderen Immunsuppressiva) kann dann erforderlich sein.

Immunvermittelte leichte und/oder mäßige UAW bei denen eine Yervoy®-Dosis ausgesetzt werden muss: z. B. Diarrhö, Kolitis, Erhöhung Transaminasen/Gesamtbilirubin, Hautausschlag/starker Pruritus, schwere Störungen endokriner Organe (z. B. Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere), Neuropathie, Muskelschwäche.

Schwere und/oder lebensbedrohliche UAW bei denen Yervoy® dauerhaft abgesetzt werden muss: z. B. Diarrhö, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, Erhöhung Transaminasen/Gesamtbilirubin, Zeichen von Hepatotoxizität, lebensbedrohliche Hautausschläge, starker beeinträchtigender Pruritus, Neu-diagnose/Verschlechterung Neuropathie, Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, Myokarditis.

Bei schweren aktiven Autoimmunerkrankungen ist Yervoy® zu vermeiden, bei schweren infusionsbedingten Reaktionen muss die Behandlung abgebro-

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Yervoy® (Ipilimumab)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassungen empfohlen.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Yervoy® bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Sollte nicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Bei Patienten mit Transaminasen $\geq 5 \times$ ULN (upper limit of normal) oder Bilirubin $\geq 3 \times$ ULN zu Therapiebeginn muss Yervoy® mit Vorsicht eingesetzt werden.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren vor. Sollte nicht angewendet werden, außer es ist eindeutig indiziert.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Yervoy® in die Muttermilch übergeht. Unter Behandlung sollte nicht gestillt werden.

## Dosierung und Kosten

Yervoy® (Ipilimumab)			
Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Induktionsregime (4 Dosen) [€] <sup>2,3</sup>	
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3 mg/kg KG alle 3 Wochen <sup>4</sup>	teilmengen-genaue: 87.182,26	auf Packungs-größe bezogen: 105.256,60

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person; <sup>4</sup>als 90-minütige i.v. Infusion.

chen werden, bei schweren Augenentzündungen kann ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet werden. Inhalte einer Informationsbroschüre für den Arzt und für den Patienten sind zu beachten.

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) Yervoy® vom 25.07.2011.

Stand: 28.11.2011

# Fampyra® (Fampridin)

## Indikation

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung zugelassen (EDSS 4–7).

## Bewertung

Fampridin kann bei einigen MS-Patienten die Gehgeschwindigkeit verbessern. Gemessen wurde dieser Effekt über eine kurze Strecke von 7,6 Metern. Unsicherheit besteht darüber, ob der Effekt über längere Gehstrecken anhält, inwieweit er mit einer besseren Gehqualität einhergeht und welche Risiken Fampridin in Subpopulationen besitzt. Die Zulassung wurde nur unter der Einschränkung erteilt, dass die Verordnung zunächst auf 2 Wochen beschränkt bleibt und nur bei auch von Patienten berichteter Besserung fortgeführt wird.

## Pharmakologie und klinische Studien

Fampridin ist ein selektiver Kaliumkanalblocker. Durch Blockade des Ausstroms von Kaliumionen verlängert es die Repolarisationszeit und soll die Aktionspotentialbildung im demyelinisierten Axon verstärken.

Für die Zulassung wurden zwei randomisierte, doppelblinde Studien vorgelegt. Patienten mit einer MS (McDonald-Kriterien), die beim Screening zweimalig den 25-Fuß-Gehtest (T25FW<sup>1</sup>) in einer durchschnittlichen Zeit von 8–45 Sekunden absolviert hatten, wurden eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren u. a. Krampfanfälle, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, die Behandlung mit Kortikosteroiden, Cyclophosphamid oder Mitoxantron, eine kürzliche Exazerbation sowie der Beginn einer immunmodulatorischen MS-Therapie. Krankheitsdauer und MS-Verlaufsform wurden nicht berücksichtigt. Patienten erhielten Fampridin SR<sup>2</sup> 10 mg 2 x täglich oder Placebo.

Primärer Endpunkt war die *Ansprechrate im Gehtest (T25FW)* in der ITT-Population. Responder waren definiert als Patienten, die in drei von vier Kontrollen eine *höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern* zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Unter den sekundären Endpunkten waren Skalen, die die *subjektive Gehfähigkeit (MSWS-12<sup>3</sup>)*, die Muskelkraft, den Muskeltonus und die subjektiv (SGI<sup>4</sup>) und objektiv (CGI<sup>5</sup>) empfundene Veränderung erhoben.

In Studie MS-F203 erhielten Patienten Fampridin (n = 224) oder Placebo (n = 72) über 14 Wochen (doppelblinde Behandlungsphase; Studiendauer 21 Wochen). In Studie MS-F204 erhielten Patienten Fampridin (n = 119) oder Placebo (n = 118) über 9 Wochen (doppelblinde Behandlungsphase; Studiendauer 14 Wochen).

*Ansprechraten* waren unter Fampridin signifikant höher als unter Placebo (F203: Fampridin 34,8 % vs. Placebo 8,3 %; F204: 42,9 % vs. 9,3 %; p < 0,001). Um zu prüfen, ob die zu Grunde liegende statistisch signifikante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit auch in einem *klinisch relevanten* Ausmaß erzielt wurde, sah der Auswertungsplan vor, Veränderungen der Gehfähigkeit (MSWS-12) von Respondern und Non-Respondern (Ergebnisse nicht im EPAR, Vorgehen wurde vom CHMP methodisch kritisiert) sowie der Gehgeschwindigkeit (T25FW) von Fampridin-Respondern und Patienten unter Placebo zu vergleichen. Die Unterschiede in der Gehgeschwindigkeit waren gering. 7,6 Meter wurden in der Placebo-Gruppe in 11,6/11,5 Sekunden (F203/F204) und in der Fampridin-Gruppe in 10,8/10,2 Sekunden zurückgelegt. Für die Strecke benötigten Fampridin-Responder 9,8 Sekunden, Non-Responder 12,0 und Patienten mit Placebo 11,7.

Hinsichtlich des *sekundären Endpunkts* „Verbesserung der Gehfähigkeit“ (MSWS-12) zeigte sich eine numerische Überlegenheit von Fampridin gegenüber

Placebo in Studie F203 (Placebo –0,08; Fampridin –2,84; p = n. s.) und eine statistisch signifikante Überlegenheit in Studie F204 (Placebo 0,87; Fampridin –2,77; p = 0,006). Das Ausmaß der Veränderungen wurde vom CHMP zunächst in seiner klinischen Relevanz angezweifelt.

Vom CHMP wurde initial angeführt, dass die vorgelegten Ergebnisse im T25FW, inklusive der gewählten Responder-Analysen die Frage nicht beantworteten, inwieweit die gering verbesserte Gehgeschwindigkeit klinisch relevant sei, über größere Distanzen anhielte und mit einer verbesserten Gehqualität (MSWM-12) einherginge. Das CHMP kam daher zunächst zu einer negativen Nutzen-Risiko-Beurteilung von Fampridin.

In der Re-Evaluation der Daten kam das CHMP dann zu der Auffassung, dass ein 20-prozentiger Unterschied in der Gehgeschwindigkeit (T25FW) wahrscheinlich klinisch relevant sei. Dieses Responser-Kriterium erfüllten 31 % mit Fampridin- und 13 % mit Placebo-Behandlung. Zudem präsentierte der Hersteller Daten zur Korrelation der Skalenwerte (0,4) für die Gehgeschwindigkeit (T25FW) und die Gehfähigkeit (MSWM-12), aufgrund derer das CHMP zu der Einschätzung kam, dass Veränderungen im T25FW Aussagen über die Gehfähigkeit erlauben.

Eine konditionale, positive Beurteilung wurde unter Formulierung von Kriterien für eine Verordnung erteilt (initiale Verschreibung auf 2 Wochen beschränkt, Evaluierung des Therapieerfolgs mittels T25FW empfohlen, Weiterverordnung nur bei – auch vom Patienten bestätigten – Therapieerfolg).

Die Behandlung mit Fampridin geht mit einem (dosisabhängig) erhöhten Risiko für Infektionen und Krampfanfälle einher. Unsicherheit besteht hinsichtlich der längerfristigen Sicherheit und Si-

1 Timed 25 Feet Walking Test

2 slow release

3 12-Item MS Walking Scale

4 Subject's Global Impression

5 Clinical Global Impression

cherheit bei kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfanfällen, leichter Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Harnwegsinfekte.

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Schwindel, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörung, Parästhesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Angst, Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Asthenie.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Krampfanfälle.

## Kontraindikationen, Warnhinweise

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Fampridin oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Fampridin (4-Aminopyridin) enthalten und mit Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OTC2; Transporter für aktive Ausscheidung von Fampridin), wie z. B. Cimetidin. Patienten mit Krampfanfällen (in der Vorgeschichte) oder mit Niereninsuffizienz.

**Warnhinweise:** Vorsicht bei: Faktoren, die die Krampfschwelle herabsetzen können; bei gleichzeitiger Verordnung von Arzneimitteln, die OTC2-Substrate sind (z. B. Carvedilol, Propanolol, Metformin); bei kardiovaskulären Risikofaktoren und Erregungsleitungsstörungen.

Fampridin sollte von einem Arzt verschrieben und überwacht werden, der

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Fampyra® (Fampridin)	
Ältere Patienten	Vor Beginn und während der Behandlung sollte die Nierenfunktion kontrolliert werden.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte, mittelschwere und schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 80$ ml/min): Kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten bei Schwangeren vor. Fampyra® sollte nicht angewendet werden. Es gibt Hinweise auf Reproduktionstoxizität (tierexperimentell).
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Fampridin in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung wird nicht empfohlen.

## Dosierung und Kosten

Fampyra® (Fampridin)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 2 Wochen [€] <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
Retardtabletten	2 x 10 mg	274,18	7027,17

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat);

<sup>3</sup>Kostenberechnung für erstes Behandlungsjahr.

Erfahrung in der MS-Behandlung besitzt. Wenn nach zwei Wochen keine Besserung eingetreten ist, sollte Fampyra® abgesetzt 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) Fampyra® vom 04.08.2011.

Stand: 30.11.2011

## Aus der Praxis – Für die Praxis

### Wie gefährlich sind Rizinussamen?

In einer der letzten Fallbesprechungen der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen, (AGATE), wurde von einem Patienten berichtet, in dessen Schrank einige

Beutel mit Rizinussamen gefunden wurden. Nach Angaben des Patienten beabsichtigte er, die Samen zum Suizid zu verwenden.

#### Was sind „Rizinussamen“?

Hierbei handelt es sich um die Samen von *Rizinus communis*, der Rizinusstaude, auch Wunderbaum oder Christuspalme (*Palma Christi*) genannt, ein Strauch

aus der botanischen Familie der Euphorbiaceae, der Wolfsmilchgewächse. Die in den Subtropen beheimatete Pflanze ist bekannt aufgrund der laxierenden Wirkung des aus ihren Samen gewonnenen Öles, des Rizinusöls. Sie wird heute weltweit als Zierpflanze kultiviert und findet sich in vielen privaten Gärten. Die graubraun marmorierten bohnenförmigen Samen sind in einer stacheligen Samenkapsel zu finden. Im Unterschied zum Rizinusöl sind die Samen der Pflanze tatsächlich extrem giftig.

### Giftwirkung

Die Toxizität der Rizinussamen beruht auf dem in der Samenschale enthaltenen Glykoprotein Rizin, eines der stärksten Gifte im Pflanzenreich. Wird es in eine Körperzelle aufgenommen, kommt es zum Tod der Zelle (Apoptose) (1).

Bereits *ein* zerkauter Samen kann schwerwiegende Krankheitszeichen hervorrufen. Zur typischen Symptomatik zählen nach Angaben der Giftzentrale Bonn (2): Allgemeines Unwohlsein mit Blässe, Fieber und Zittern, Bauchschmerzen, Übelkeit und Brechreiz. In schwerwiegenden Fällen kommt es zu Bewusstseinsverminderung, Krampfanfällen, Herzrhythmusstörungen und Tod. Bis zum Auftreten der ersten Sym-

ptome können mehreren Stunden vergehen. Der Tod tritt langsam und schleichend erst nach einigen Tagen als Folge eines Nieren- oder Leberversagens ein.

Beim Pressen der Samen zur Gewinnung des Rizinusöls verbleibt das giftige Rizin in den Samenschalen und gelangt nicht in den Presssaft, sondern bleibt im Pressrückstand. So ist zu erklären, dass Rizinusöl im Unterschied zu den Samen, aus denen es gewonnen wird, keine eigene Giftwirkung besitzt. Derzeit existiert weder ein Antidot noch eine andere effektive Therapie zur spezifischen Behandlung einer Vergiftung mit Rizinussamen (3).

### Literatur

1. Horrix C, Raviv Z, Flescher E et al.: Plant ribosome-inactivating proteins type II induce the unfolded protein response in human cancer cells. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 1269–1281.
2. Informationszentrale gegen Vergiftungen Bonn: <http://www.meb.uni-bonn.de/giftzentrale>. Zuletzt geprüft: 1. Dezember 2011.
3. Audi J, Belson M, Patel M et al.: Ricin poisoning: a comprehensive review. *JAMA* 2005; 294: 2342–2351.

## FAZIT

Die Rizinusstaude, eine mittlerweile beliebte Zierpflanze in unseren Gärten, ist aufgrund der hohen Toxizität eine Gefahrenquelle für Kinder. Wegen ihrer auffälligen Färbung und den stacheligen Samenkapseln kann sie einen großen Anziehungseffekt ausüben.

### Interessenkonflikte

Prof. Haen gibt an: Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfarzt an klinischen Studien im Auftrag von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier, Südmedica GmbH.

Andrea Lamecker hat keine Kontakte, aus denen mögliche Interessenskonflikte entstehen könnten.

*cand. rer. nat. Andrea Lamecker, Regensburg*

*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Regensburg  
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg*

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Schluckstörungen unter Neuroleptika

Schlucken ist eine elementar lebenswichtige Funktion. Bereits geringe Störungen können nicht nur zu subjektiven Beschwerden führen, sondern sie erhöhen auch das Risiko für lebensbedrohliche Ereignisse (Aspirationspneumonie, Bolustod). Sowohl die Anatomie als auch die Physiologie des Schluckaktes sind sehr komplex.

In der unabhängigen Zeitschrift *Revue Prescrire* (1) ist kürzlich eine Übersichtsarbeit zum Thema „Neuroleptika und Störungen des Schluckens“ erschienen. Das Thema ist nicht nur theoretisch interessant, sondern auch praktisch

wichtig: Neuroleptika/Antipsychotika werden häufig eingesetzt sowohl bei endogen-psychotischen Erkrankungen als auch bei Verwirrheitszuständen im Senium – hier oft als Off Label Use. Hierbei wird die Möglichkeit, dass Schluckstörungen durch diese Medikamente hervorgerufen werden können, oft nicht bedacht. Die Erkenntnisse über den Zusammenhang von Neuroleptika und Schluckstörungen stammen aus epidemiologischen Daten und aus gut recherchierten Fallberichten.

Trifirò et al (2) konnten in einer populationsbasierten Fall-Kontrollstudie zei-

gen, dass Neuroleptika das Risiko für ambulant erworbene Pneumonien erhöhen. Das relative Risiko oder die odds ratio (OR) für atypische Neuroleptika beträgt 2,61 (95 % CI: 1,48–4,61), und für typische Neuroleptika 1,76 (95 % CI: 1,22–2,53). Lediglich für atypische Neuroleptika ließ sich zusätzlich eine Risikoerhöhung für tödliche Pneumonien nachweisen (OR 5,97; 95% CI: 1,49–23,98).

Ruschena et al (3) zeigten, dass das Risiko für den Bolustod sowohl durch die psychiatrische Grundkrankheit (Schizophrenie, hirnorganisches Psychosyn-

drom) erhöht wird, als auch durch verschiedene Psychopharmaka (in dieser Studie insbesondere Thioridazine als Neuroleptikum (OR: 92,1) und Lithium (OR: 31,2). Antidepressiva, Anxiolytika und Hypnotika hingegen erhöhten das Risiko lediglich um das 2–3 fache.

In einer Vielzahl von Einzelfallberichten zeigt sich, dass Neuroleptika (typische und atypische) an Schluckstörungen beteiligt sind und dass Absetzen, Dosisreduktion oder Wechsel auf ein anderes Neuroleptikum innerhalb weniger Tage die Schluckstörung zum Verschwinden bringen können. Diese Störung – aber auch ihre Reversibilität durch eine Änderung der Medikation – wurde nicht nur klinisch, sondern auch durch verschiedene andere Verfahren (röntgenologische Untersuchung des Schluckaktes, fiberoptische Endoskopie, Ösophagusmanometrie) objektiviert, z. B. (4–6).

Die pathophysiologischen Mechanismen für den Zusammenhang zwischen Neuroleptika und Schluckstörungen sind offensichtlich heterogen. Zu nennen sind:

- Extrapyramidale Nebenwirkungen, d.h. indirekte Effekte auf die quergestreifte Mund- und Schlundmuskulatur (Frühdyskinesien, Parkinsonismus, tardive Hyperkinesen)
- Nebenwirkungen auf zentrale und periphere Anteile des vegetativen Nervensystems mit Auswirkungen auf die glatte Muskulatur des Ösophagus, aber auch auf die Speicheldrüsen (anticholinerge Wirkungen mit Austrocknung des Mundes ebenso wie Sialorrhoe durch Alpha-2-Blockade)

- Sedation als globaler, das Aspirationsrisiko erhöhender Faktor

Diagnostisch relevant ist die Tatsache, dass Ösophagus-Motilitätsstörungen auch ohne wesentliche Sedation und ohne gleichzeitige extrapyramidale Nebenwirkungen an der Mund- und Schlundmuskulatur auftreten können. Von Bedeutung ist weiterhin, dass atypische Neuroleptika, die im Allgemeinen als besser verträglich als typische Neuroleptika gelten, im Hinblick auf Schluckstörungen sogar gefährlicher sind, z. B. (6).

Wenn eine tardive Dyskinesie, d. h. eine Spätnebenwirkung der langfristigen Neuroleptika-Gabe, an der Schluckstörung beteiligt ist, besteht das therapeutische Dilemma, dass eine Reduktion des eingesetzten Neuroleptikums die tardive Störung zumindest für einige Zeit verschlechtern kann.

### Literaturverzeichnis

1. Neuroleptics: swallowing disorders. *Prescribe Int* 2011; 20: 15–17.
2. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF et al.: Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 418–440.
3. Ruschena D, Mullen PE, Palmer S et al.: Choking deaths: the role of antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 446–450.
4. Dzielas R, Warnecke T, Schnabel M et al.: Neuroleptic-induced dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia* 2007; 22: 63–67.

### FAZIT

1. Neuroleptika können Schluckstörungen mit ernsten und tödlichen Folgen verursachen.
2. Absetzen, Dosisreduktion, aber auch Wechsel des Neuroleptikums sind oft in der Lage, in wenigen Tagen die Störung zu beenden.
3. Insbesondere bei hirnorganisch veränderten Patienten im höheren Lebensalter ist die Indikation zum Einsatz von Neuroleptika (insbesondere der atypischen Neuroleptika) besonders streng zu stellen.
4. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen können an den pharmakogenen Schluckstörungen beteiligt sein.

5. Stewart JT: Dysphagia associated with risperidone therapy. *Dysphagia* 2003; 18: 274–275.
6. Maddalena AS, Fox M, Hofmann M, Hock C: Esophageal dysfunction on psychotropic medication. A case report and literature review. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 134–138.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel, Berlin  
dr.vogel-berlin@t-online.de*

## Eine „Konjunktivitis“ durch Bisphosphonate

Kanadische Autoren (1) berichten über eine Patientin, bei der unter Alendronat, wöchentlich eine Tablette, eine Erkrankung auftrat, die wie eine Konjunktivitis aussah.

Alendronat ist das in Deutschland mit Abstand am häufigsten eingesetzte Bis-

phosphonat. Laut Arzneiverordnungsreport wurde es 2010 mit 138,8 Mio. DDD verordnet (2). Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Alendronat gehören abdominelle Beschwerden, Muskel- und Skelettschmerzen sowie Kopfschmerzen und Schwindel. In der Datenbank des deut-

schen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank vom BfArM und der AkdÄ, Stand November 2011) sind insgesamt 552 Verdachtsmeldungen zu Alendronat erfasst. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind Osteonekrosen des Kiefers und gastrointestinale Erkrankungen. Über unerwünschte Wirkungen am

Auge wird in 25 Meldungen berichtet, dabei werden allgemein Sehverschlechterung (6x), gefolgt von Uveitis (3x), Netzhautablösung und Konjunktivitis (je 2x) am häufigsten genannt.

Im vorliegenden Fall (1) handelt es sich um eine 65 Jahre Patientin, die fünf Monate nach Behandlungsbeginn mit 70 mg Alendronat pro Woche über Brennen und ein Fremdkörpergefühl in beiden Augen klagte, sodass zunächst eine Konjunktivitis vermutet wurde. Eine topische Behandlung mit Tobramycin und Dexamethason brachte zunächst Besserung, nach Absetzen der Medikamente kehrten die Symptome jedoch zurück. Unter der Annahme einer allergischen Konjunktivitis wurde entsprechend behandelt, jedoch ohne Erfolg. 19 Monate nach Beginn der Alendronat-Behandlung verreiste die Patientin und vergaß ihre Alendronat-Tabletten. 10 Tage nach der letzten Einnahme verschwand die „Konjunktivitis“. Wieder zu Hause angekommen setzte sie die Therapie mit Alendronat fort und die Symptome am Auge traten erneut auf. Auch unter Be-

handlung mit Risedronat und Etidronat kam es zu Beschwerden am Auge, sodass auf eine Behandlung der Osteoporose mit Bisphosphonaten verzichtet wurde.

Die Autoren geben einen Überblick über bekannt gewordene UAW von Bisphosphonaten am Auge wie Uveitis, Episkleritis, Skleritis und Keratitis. Das höchste Risiko eines langfristigen Sehverlusts geht mit einer Skleritis und einer Keratitis einher. In der Fachinformation von Alendronat werden entzündliche Veränderungen am Auge (Uveitis, Skleritis, Episkleritis) als „gelegentlich“ auftretend ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) aufgeführt (3). Die kanadischen Autoren bedauern, dass im beschriebenen Fall erst vier Ärzte konsultiert werden mussten, bis ein Apotheker auf die richtige Spur kam und den Hausarzt informierte. Wie immer ist das „Daran-Denken“ der entscheidende Punkt.

#### Literatur

1. McKague M, Jorgenson D, Buxton KA: Ocular side effects of bisphosphonates:

## FAZIT

Bisphosphonate können zu entzündlichen Veränderungen am Auge führen. Bei jeder „Konjunktivitis“ eines älteren Menschen sollte nach der Einnahme von Bisphosphonaten gefragt werden.

A case report and literature review. *Can Fam Physician* 2010; 56: 1015–1017.

2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Fosamax® 10 mg Tabletten“. Stand: Oktober 2011.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt*  
*Dr. med. Th. Stammschulte, Berlin*  
*dhoeffler@t-online.de*

## In eigener Sache

### Terminankündigung

#### 118. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

### Symposium der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Personalisierte Medizin“

<b>Termin</b>	Samstag, 14. April 2012, 14.00–15.30 Uhr
<b>Veranstaltungsort</b>	Museum Wiesbaden, Friedrich-Ebert-Allee 2, 65185 Wiesbaden (gegenüber Rhein-Main-Hallen)
<b>Vorsitzende</b>	Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin; Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg
<b>Moderation</b>	Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin
<b>Programm</b>	Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Personalisierte Medizin in der Onkologie <i>Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen, Vorstandsmitglied der AkdÄ</i> Personalisierte Medizin in der Kardiologie <i>Prof. Dr. med. Feraydoon Niroomand, Mülheim</i> Neue Arzneimittel 2011/2012 – eine kritische Bewertung <i>Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg, Mitglied der AkdÄ</i>
<b>Auskunft</b>	Karoline Luzar, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, E-Mail: karoline.luzar@akdae.de; Telefon: 030 400456-500; Fax: 030 400456-555