



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 42 – Ausgabe 4

Oktober 2015

DAS AKTUELLE THEMA

Alles Cipro? Unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden heute anders behandelt 145

THERAPIE AKTUELL

Empirische Antibiotikatherapie in der ersten Stunde der Diagnosestellung reduziert die Mortalität bei schwerer Sepsis und septischem Schock: Ergebnisse eines leitlinienbasierten Leistungsverbesserungsprogramms 152

Die Reisediarrhoe – was gibt es Neues? 154

Neuroleptika führen zu Hirnatrophie 157

Arzneimitteltherapiesicherheit: Myopathie-Risiko durch Statine 162

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit 165

Spirolacton und Dialyse 170

Sollen Dialysepatienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden? 172

Neue Kaliumsenker braucht das Land? 174

IMPROVE-IT – The lower, the better? 176

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Erfundene Krankheiten? Zur aktuellen Problematik des Disease Mongering 178

Marktrücknahmen im Zuge des AMNOG: Verlust an Behandlungsoptionen oder Vereinfachung von Therapieentscheidungen – das Beispiel Lurasidon 184

WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL

Influenza – welche Impfstoffe gibt es? 187

Prophylaxe der Höhenkrankheit mit Acetazolamid (Diamox®) 192

IN EIGENER SACHE

Verleihung der Ernst-von-Bergmann-Plakette an Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 194

In Memoriam: Professor Dr. med. Walter Rummel (1921–2015): Kritisches Engagement für eine rational begründete Pharmakotherapie 196

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ: Herbst 2015 198



Das aktuelle Thema

Alles Cipro? Unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden heute anders behandelt

Zunehmende Probleme mit Resistenzentwicklungen haben zu neuen Empfehlungen (1-11) zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen geführt. Die Zeiten, in denen sehr häufig mit Ciprofloxacin behandelt wurde und nur die Therapiedauer unterschiedlich war, sind endgültig vorbei.

Zieschang, M.
Walter, S.

Definition der unkomplizierten Harnwegsinfektion

In der ursprünglichen Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen (HWI) waren nur prämenopausale gesunde Frauen ohne Schwangerschaft, ohne urologische Anomalien, Nierenfunktionsstörungen oder Begleiterkrankungen eingeschlossen (6).

In Europa hat sich in letzter Zeit eine praxisorientierte erweiterte Bestimmung des Begriffes durchgesetzt, die zusätzlich auch gesunde schwangere Frauen, Frauen in der Postmenopause, jüngere Männer und Patienten mit Diabetes und stabiler Stoffwechsellage einbezieht (12). Unkomplizierte HWI werden weiter unterteilt in untere (Zystitis; ZY) und obere HWI (Pyelonephritis; PY). Symptome der unteren HWI sind Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse. 95 % aller Patientinnen mit einer HWI haben mindestens eines dieser Symptome. Patienten mit oberer HWI klagen über Flankenschmerzen, klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Temperatur > 38°C, Übelkeit, Erbrechen. Diese Einteilung nach Symptomen lässt zwar keine zwingenden Rückschlüsse auf die Lokalisation der Infektion zu, ist aber dennoch wichtig für die Auswahl der Antibiotika-Wirkstoffgruppe.

Bei Frauen muss differenzialdiagnostisch an eine Urethritis, eine Vaginitis, eine Salpingitis oder eine Adnexitis gedacht werden. Bei Männern spielt vor allen Dingen die Prostatitis als Differenzialdiagnose eine Rolle.

Häufigkeit und Risikofaktoren der „unkomplizierten HWI“

Junge Frauen im Teenager-Alter erleiden 0,7 HWI pro Jahr mit einem Rezidivrisiko von 25 % innerhalb von sechs Monaten. Postmenopausale Frauen bekommen nur noch 0,07 HWI pro Jahr. Risikofaktoren für HWI sind Geschlechtsverkehr, die Verwendung von Spermiziden, ein vorangegangener Harnwegsinfekt, ein neuer Sexualpartner im letzten Jahr und weibliche Verwandte 1. Grades mit HWI.

Asymptomatische Bakteriurie

Bei unteren HWI ist von der symptomatischen Infektion eine **asymptomatische Bakteriurie** abzugrenzen, die nur in zwei Ausnahmefällen einer antibiotischen Behandlung bedarf:

1. Bei Schwangeren, da in bis zu 30 % der Fälle eine Pyelonephritis folgt und dieses Risiko um 77 % gesenkt werden kann. Am Ende des ersten Trimenons wird daher regelhaft ein Urinscreening durchgeführt. Eine asymptomatische Bakteriurie gilt dann als gesichert, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Urinproben derselbe Keim mit der Zahl von mindestens 10^5 gefunden wird.
2. Vor urologischen, schleimhautschädigenden Eingriffen: Keinesfalls sollten postmenopausale Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie, also nur aufgrund von Urinbefunden, antibiotisch behandelt werden (13).

Diagnostik

Urinstreifentest: Der Nachweis von Leukozyten oder Nitrit hat eine hohe Sensitivität, erlaubt aber keinen Ausschluss bei negativem Ergebnis und ergibt auch nur gemeinsam mit Symptomen die Diagnose eines HWI.

Urinkultur: Nimmt man die signifikante Bakteriurie (also 10^5 Keime) als Grenze (14;15), werden 30–50 % der Zystitiden übersehen. In 75–95 % wachsen E. coli. Enterokokken und Streptokokken sind oft eine Kontamination, der Nachweis von drei und mehr bakteriellen Spezies immer.

Eintauchnährböden: Koloniezahlen $< 10^4$ sind mit 24-stündiger Inkubation nicht sicher nachweisbar.

Urinmikroskopie: Ausschluss eines HWI möglich bei fehlendem Nachweis von Bakterien und Leukozyten, ist aber zeitaufwändig.

Als Erreger sind in 70–80 % der Urinproben E. coli nachweisbar; der Nachweis von anderen Enterobakterien wie Proteus spp. oder Klebsiella spp., von Staphylokokken und anderen Erregern inkl. Hefepilzen liegt im einstelligen Prozentbereich und unterscheidet sich kaum zwischen Zystitis und Pyelonephritis bei unkomplizierten HWI (1-3).

Bei einer Zystitis ist neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung eine weitere Diagnostik nicht zwingend notwendig, beim Rezidiv sind jedoch zumindest ein Urinstreifentest und eine Urinkultur obligat und bei einer Pyelonephritis sollte zusätzlich eine Sonografie durchgeführt werden.

Therapie der unkomplizierten HWI

Untere HWI (Zystitis)

War früher die Kurzzeittherapie mit Ciprofloxacin oder Cotrimoxazol für ein bis drei Tage Standard, so wird dies jetzt unter zunehmenden Resistenzentwicklungen differenzierter gesehen.

30–50 % aller unteren HWI heilen spontan innerhalb einer Woche aus, nur in 2 % der Fälle ist ein Aufsteigen der Erreger und somit eine Pyelonephritis zu befürchten. Daher sieht die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) in den ersten Tagen ein abwartendes Verhalten mit Steigerung der Trinkmenge als eine Option (16). Dagegen spricht jedoch die rasche Linderung der oft stark belastenden Symptome bei adäquater antibiotischer Therapie.

Antibiotika, gegen die Erreger in mehr als 20 % der Fälle resistent sind, sollten bis auf Weiteres nicht zur kalkulierten Antibiotikatherapie der Zystitis eingesetzt werden: Somit scheidet Amoxicillin und Cotrimoxazol (TMP/SMX) bzw. Trimethoprim (TMP) aus. Unter Kenntnis der aktuellen, lokalen Resistenzlage wäre laut DEGAM noch die Gabe von Trimethoprim möglich. In eigenen Untersuchungen zur Versorgungsforschung geht die DEGAM von einer deutlich geringeren Resistenzrate gegen TMP aus und empfiehlt es daher noch mit zur Erstlinientherapie auch ohne vorherige Testung. Gyrasehemmer und Cephalosporine sind wegen der rasch zunehmenden Resistenzen für obere und komplizierte HWI reserviert.

Somit kommen auch ältere Antibiotika wieder zum Einsatz: Nitrofurantoin 2 x 100 mg für fünf Tage oder einmalig Fosfomycin-Trometamol 3 g. Sollten Cotrimoxazol oder besser noch Trimethoprim eine Option sein, wird die Therapie mit 2 x 160/800 mg bzw. 2 x 200 mg für drei Tage empfohlen.

Tabelle 1: Therapie der unkomplizierten unteren Harnwegsinfektionen

Fosfomycin	3 g oral einmalig
Pivmecillinam*	2 x 400 mg für 3 Tage
Alternativ:	
Nitrofurantoin RT	2 x 100 mg für 5 Tage (nur Frauen)
Fluorchinolone (für 3 Tage, bevorzugt Norfloxacin)	
Norfloxacin	2 x 400 mg
Ciprofloxacin	2 x 250 mg
Ciprofloxacin RT	1 x 500 mg
Levofloxacin	1 x 250 mg
Ofloxacin	2 x 200 mg
Cephalosporine (Gruppe 2/3 für 3 Tage)	
Cefuroxim	2 x 200 mg
Cefpodoxim	2 x 100 mg
Cefixim	2 x 200 mg
Ceftibuten	1 x 400 mg
Trimethoprim (TMP)	2 x 200 mg für 5 Tage
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	2 x 160/800 mg für 3 Tage

*in Deutschland nicht erhältlich

Dabei muss bedacht werden, dass Nitrofurantoin eine klare Zulassungsbeschränkung besitzt: Es darf nur eingesetzt werden, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika nicht einsetzbar sind. Außerdem darf es in Deutschland nur oberhalb einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 60 ml/min verordnet werden. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) erlaubt die Gabe bis zu einer GFR von 45 ml/min und bei multiresistenten Erregern für drei bis sieben Tage auch bei einer GFR bis 30 ml/min. Auch sollte

zudem vor der Verordnung von Nitrofurantoin die Leberfunktion des Patienten überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktion mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Ein weiteres Risiko bei der Gabe von Nitrofurantoin ist das Auftreten interstitieller Pneumonien oder Lungenfibrosen. Somit bleibt eigentlich nur Fosfomycin-Trometamol zur Ersttherapie dieser Indikation (unkomplizierte Zystitis) übrig, dieses ist aber gelegentlich wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen schlecht verträglich. Unterhalb einer GFR von 20 ml/min darf es laut Fachinformation nicht mehr eingesetzt werden. Nitrofurantoin und Fosfomycin-Trometamol sind auch weitgehend wirkungslos bei systemischen Infektionen, das heißt sie sollten bei oberen HWI oder bei Männern (Prostatitis s. u.) nicht angewendet werden.

Nitroxolin wird ebenfalls zur Zeit einer kritischen Überprüfung unterzogen, ob es auch zur Erstlinientherapie gegeben werden kann (17). Leider muss es dreimal täglich gegeben werden.

Als Alternative werden Cephalosporine der zweiten (z. B. Cefuroxim) oder dritten Generation (z. B. Cefpodoxim, Cefixim, Ceftributen) oral (18), insbesondere bei einem Rezidiv innerhalb von ein bis zwei Wochen, oder Gyrasehemmer empfohlen. Bei einem Rezidiv dieser HWI (innerhalb von sechs Monaten) sollten andere Erstempfehlungen gelten.

Obere HWI (Pyelonephritis)

Für die Therapie der leichten und/oder moderaten Verlaufsform unkomplizierter oberer HWI werden Ciprofloxacin oder Levofloxacin für sieben bis zehn Tage oder als 2. Wahl und klinisch gleicher Wirksamkeit Cefpodoxim oder Ceftributen für zehn Tage empfohlen. Auch hier kann bei ausgetestetem Erreger eine Behandlung mit Cotrimoxazol oder Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden, dann jedoch über 14 Tage.

Tabelle 2: Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis (leichte bis moderate Verlaufsform) (nach (1))

Ciprofloxacin	2 x 500 mg für 7–10 Tage
Levofloxacin	1 x 500 mg für 7–10 Tage oder 1 x 750 mg für 5 Tage
Alternativ (2. Wahl):	
Cefpodoxim	2 x 400 mg für 10 Tage
Ceftributen	1 x 400 mg für 10 Tage
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	2 x 160/800 mg für 14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure	2 x 875/125 mg für 14 Tage oder 3 x 500/125 mg für 14 Tage

Bei der schweren Verlaufsform sollten ebenfalls Ciprofloxacin oder Levofloxacin an erster Stelle eingesetzt werden, an 2. Stelle gefolgt von Cephalosporinen der 3. Generation; Betalactamase-Inhibitor-Kombinationen, Aminoglykoside oder Carbapeneme sollten allerdings zunächst parenteral für sieben bis vierzehn Tage appliziert werden. Gutes Ansprechen und bekannte, empfindliche Erreger vorausgesetzt, kann bei möglicher Sequenztherapie auf orale Applikation umgestellt werden.

Tabelle 3: Therapie der akuten, unkomplizierten Pyelonephritis (schwere Verlaufsform) (nach (1))

Ciprofloxacin	2 x 400 mg i.v.
Levofloxacin	1 x 500 mg i.v. oder 1 x 750 mg i.v.
Alternativ (2. Wahl):	
Cefepim	2 x 1–2 g
Ceftazidim	3 x 1–2 g
Ceftriaxon	1 x 1–2 g
Cefotaxim	3 x 2 g
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g
Amikacin, Gentamicin, Carbapeneme	

Besondere Indikationen

Rezidivierende HWI

Rezidivierende HWI liegen bei mehr als zwei symptomatischen Infektionen pro Halbjahr oder mehr als drei symptomatischen Infektionen pro Jahr vor (6;19). Als vorbeugend wirk-same Verhaltensregeln gelten (ohne mögliche Wertung) die folgenden Maßnahmen:

- regelmäßig viel trinken (z. B. 2–3 l/d),
- Analhygiene,
- Vermeidung übertriebener Genitalhygiene,
- sexuelle Enthalt-samkeit,
- Miktion nach Koitus,
- Vermeidung von Spermiziden,
- eventuell Einsatz topischer Östrogene postmenopausal.

Durch Studien belegt ist eine antibiotische Minimalprophylaxe. Sie soll maximal über sechs Monate mit der abendlichen Gabe von Cotrimoxazol, Trimethoprim, Nitrofurantoin oder Cephalexin durchgeführt werden. Auch hierbei sollte Nitrofurantoin nur dann gegeben werden, wenn risikoärmere Antibiotika nicht einsetzbar sind, sowie keinesfalls über einen längeren Zeitraum (maximal sechs Monate). Fosfomycin-Trometamol einmal alle zehn Tage ist zwar auch in dieser Indikation untersucht, sollte aber zum Schutz vor Resistenz nach unserer Ansicht der Therapie vorbehalten bleiben.

Die fallweise Selbstbehandlung und die postkoitale Gabe eines Antibiotikums bei gesi-cherem Zusammenhang mit einer HWI stellen mögliche Alternativen dar.

Tabelle 4: Antibiotische Prophylaxe (nach (2))

Postkoital:	
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	80/400 mg
Trimethoprim (TMP)	100 mg
Nitrofurantoin	50–100 mg
Cephalexin	250 mg
Minimalprophylaxe (zur Nacht) für 6 Monate:	
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	40/200 mg (auch 3 x pro Woche)
Trimethoprim (TMP)	100 mg
Nitrofurantoin	50–100 mg
Cephalexin	125–250 mg
Fosfomycin	3 g alle 10 Tage

Schwangere

Mittel der Wahl sind Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3. Oft verwendet wird auch Fosfomycin-Trometamol. Dies ist zwar laut Fachinformation bei strenger Indikationsstellung möglich, Untersuchungen in dieser Indikation liegen aber nicht vor.

Männer

Bis auf wenige Ausnahmen muss man hier eine komplizierte HWI annehmen, insbesondere bei Fieber > 38°C ist in über 90 % der Fälle die Prostata beteiligt. Abweichend zur sonstigen Therapie unkomplizierter HWI werden aus diesem Grunde Fluorchinolone für sieben bis zehn Tage empfohlen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit

Fosfomycin-Trometamol als Einmalgabe ist 2015 bis auf weiteres Mittel der ersten Wahl bei der unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau. Kann dies nicht gegeben werden, wird Nitrofurantoin für fünf Tage unter

den angeführten Kautelen empfohlen. Ciprofloxacin und Cefpodoxim sollten in dieser Indikation nur als Alternative zum Einsatz kommen.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Dr. med. Siegbert Walter, Berlin

Der Artikel wurde am 16. Juli 2015 vorab online veröffentlicht.

Literatur

- 1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034; Stand: Juni 2010. Zuletzt geprüft: 13. Juli 2015.
- 2 Naber KG, Schito G, Botto H et al.: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175.
- 3 Wagenlehner FM1, Wagenlehner C, Savov O et al.: Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. *Urologe* 2010; 49: 253-261.
- 4 Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Watermann D et al.: Unkomplizierte Harnwegsinfektion – Leitlinienkonforme Behandlung. *Aktuel Urol* 2011; 42: 33-37.
- 5 Hecker MT, Fox CJ, Son AH et al. Effect of a stewardship intervention on adherence to uncomplicated cystitis and pyelonephritis guidelines in an emergency department setting. *PLoS One* 2014; 9: e87899.
- 6 Hooton TM: Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-1037.
- 7 Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD et al.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.
- 8 Nicolle LE: Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 3: 23.
- 9 Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen. *Dtsch Arztebl* 2012; 109: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 2/2012, Ergänzung: 13. August 2014.
- 10 Bodman KF, Grabein B, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG): Empfehlung zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2010. *Chemother J* 2010; 19: 179-255.
- 11 Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE: Guidelines on urological infections: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR.pdf. European Association of Urology, 2014. Zuletzt geprüft: 13. Juli 2015.
- 12 Johansen TE, Botto H, Cek M et al.: Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38 (Suppl): 64-70.
- 13 Moody L, Juthani-Mehta M: Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014; 311: 844-854.
- 14 Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE: Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; 369: 1883-1891.
- 15 Donnenberg MS: Uncomplicated cystitis - not so simple. *N Engl J Med* 2013; 369: 1959-1960.
- 16 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1. Düsseldorf: Omikron Publishing; 2009.
- 17 Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G: Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 628.
- 18 Scholz H, Naber KG, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG): Einteilung der Oralcephalosporine. *Chemotherapie Journal* 1999; 8: 227-229.
- 19 Recurrent uncomplicated cystitis in women: allowing patients to self-initiate antibiotic therapy. *Prescrire Int* 2014; 23: 47-49.

Therapie aktuell

Empirische Antibiotikatherapie in der ersten Stunde der Diagnosestellung reduziert die Mortalität bei schwerer Sepsis und septischem Schock: Ergebnisse eines leitlinienbasierten Leistungsverbesserungsprogramms

Adam, D.

Spätestens seit den Arbeiten von Kumar et al. (1) ist bekannt, dass die Mortalität bei schwerer Sepsis oder septischem Schock durch eine frühzeitige empirische Antibiotikagabe deutlich reduziert werden kann. In der vorliegenden retrospektiven Analyse (2) wurden im Rahmen der sogenannten „Surviving Sepsis Campaign“ (SSC) die Daten von insgesamt 28.150 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock von 165 Intensivstationen in der EU, den USA und Südamerika von Januar 2005 bis Februar 2010 ausgewertet. Es handelt sich damit um die größte bisher erfasste Patientenzahl mit dieser Diagnose.

Die Verzögerung des Beginns einer empirischen Antibiotikatherapie wurde dabei als ein erheblicher Mortalitätsrisikofaktor erkannt. Im Rahmen der Auswertung der SSC-Daten sollte die Relation zwischen dem Zeitpunkt der Antibiotikagabe und der Sterberate untersucht werden. Die Auswertung des Datenmaterials erfolgte retrospektiv.

Insgesamt 17.990 Patienten erhielten nach der Sepsisdiagnose Antibiotika. Die Sterberate lag für die gesamte Kohorte bei 29,7 %. Es fand sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Sterberate vom Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe. Je mehr Stunden nach Diagnosestellung vergangen waren, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, die Sepsis nicht zu überleben. Die Sterberate in der Klinik, angepasst an diverse Parameter wie Sepsis Score, Herkunftsregion des Patienten und andere, stieg eine Stunde nach nicht erfolgter Antibiotikagabe kontinuierlich an.

Die Ergebnisse der Analyse einer derart großen Patientenpopulation mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigt eindeutig, dass eine Verzögerung der erstmaligen Antibiotikagabe mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Zusätzlich gab es für jede weitere Stunde der Verzögerung eine weitere Erhöhung des Sterberisikos. Patienten, die kein Antibiotikum in den ersten sechs Stunden erhielten ($n = 457$) oder von welchen der Zeitpunkt der Gabe nicht bekannt war ($n = 832$), oder solche, die schon vor der Sepsis ein Antibiotikum bekommen hatten ($n = 8871$), wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Alle Patienten, die erst nach sechs Stunden ein Antibiotikum erhielten (12 %), wurden in einer Gruppe zusammengefasst. Die Sterberate lag in der Gruppe derjenigen Patienten, die in der ersten Stunde Antibiotika erhielten bei 32 %, fiel dann auf 28,1 % in der zweiten Stunde ab, um danach kontinuierlich auf 39,6 % bei denjenigen Patienten anzusteigen, die Antibiotika erst sechs Stunden nach Diagnosestellung bekommen hatten. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$).

Der mittlere Sepsis-Schweregrad-Score (SSS) war bei allen Patienten am höchsten in der ersten Stunde. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen sinkt in den ersten drei Stunden bei solchen Patienten deutlich ab, die ein Antibiotikum bekommen haben und steigt an, wenn das Antibiotikum erst nach vier Stunden gegeben wurde. Kumar (1) konnte in seiner früheren Studie mit wesentlich geringerer Patientenzahl bereits zeigen, dass das Mortalitätsrisiko in den ersten sechs Stunden ohne Antibiotikagabe pro Stunde um 7,6 % ansteigt. In der vorliegenden Studie ging es nicht um die Kontrolle einer adäquaten Auswahl der Antibiotika, sondern ausschließlich um die Frage des Zeitpunktes der Gabe. Im Rahmen der SSC-Leitlinien wurde jedoch die Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika empfohlen. Auch die Gründe für eine verspätete Antibiotikagabe und die Bewertung eines späteren mikrobiologischen Befundes waren nicht Gegenstand der Untersuchung bzw. Auswertung.

Persönlicher Kommentar des Autors

Der sorglose Umgang mit Antibiotika wird allenthalben zu recht angeprangert. Bakterielle Infektionen, die mit gebräuchlichen Antibiotika nicht mehr behandelbar sind, nehmen weltweit und hierzulande zu. Leider werden Antibiotika sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin häufig falsch und unnötigerweise eingesetzt. Bei schwerer Sepsis und septischem Schock sind sie allerdings durch umgehenden Einsatz auch ohne Erregernachweis lebensrettend. Um uns diese Möglichkeit möglichst lange zu erhalten, sollten wir bei einfachen Infektionen auf sie verzichten oder nur nach Erregernachweis und Resistenztestung einsetzen.

Fazit

Nach den Ergebnissen dieser Studie erscheint es dringend ratsam, sofort nach der Diagnosestellung schwere Sepsis oder septischer Schock Breitspektrum-Antibiotika

in adäquater Dosierung (ggf. angepasst an die lokale Resistenzlage) zu verabreichen.

Literatur

- 1 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596.
- 2 Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al.: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749-1755.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dr. Dieter Adam, München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen

Die Reisediarrhoe – was gibt es Neues?

Höffler, D.

Eine Autorengruppe (1), die bereits in vergangenen Jahren die vorhandenen Daten zur Reisediarrhoe zusammengestellt hatte, arbeitete die zwischen 2012 und 2014 zu diesem Thema neu erschienenen Arbeiten auf. Es waren 2976 (!) Artikel, von denen 37 in diese neue Zusammenfassung eingingen.

Weltweit gehen die Erkrankungszahlen zurück. Sie sind dem Einkommen der Menschen eines Landes invers korreliert. Teilt man die Welt in solche Regionen mit einer Erkrankungsinzidenz von < 8 %, 8–20 % und > 20 %, so ergibt sich, dass die USA und weite Teile Europas in die Gruppe 1 fallen. In Gruppe 2 sind weite Teile Südamerikas, die Balkanländer, China und viele Länder der ehemaligen UDSSR zu finden. In Gruppe 3 fallen einige südamerikanische Länder, ganz Mittelamerika sowie weite Teile Afrikas und Asiens. Definiert ist das Leiden als eine Durchfallerkrankung, die am Ort der Reise auftritt und mit mehr als drei durchgängigen Stühlen/24 Stunden einhergeht. Das Risiko ist bei Kindern und Jugendlichen erhöht. Immunsupprimierte Patienten scheinen nicht häufiger an akuter Reisediarrhoe zu erkranken. Allerdings treten chronische Infektionen durch Lamblien und Amöben bei ihnen vermehrt auf. Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung haben darüber hinaus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen infektgetriggerten Erkrankungsschub zu erleiden. Wenn auch die Masse der Infektionen folgenlos ausheilt, ist ein postinfektiöses Reizdarmsyndrom mit 3–17 % häufig, bei schwer verlaufender Reisediarrhoe sogar bis 30 % (2). Diese Spannweite könnte mit dem Erreger zusammenhängen, aber auf dieses Problem gehen die Autoren nicht näher ein. Bei einiger Mühe seitens des Mikrobiologen lässt sich in 50–94 % der Fälle der Erreger identifizieren. Deren Häufigkeit gibt Tabelle 1 wieder.

Tabelle 1: Häufigkeit der Erreger

Organismus	Berichteter Keim (%)			
	Lateinamerika und Karibik	Afrika	Südasien	Südostasien
E. coli mit Enterotoxinen (ETEC)	> 35	25–35	15–25	5–15
E. coli Enteroaggregative (EAggEC)	25–35	< 5	15–25	keine Daten
Campylobacter	< 5	< 5	15–25	25–35
Salmonella	< 5	5–15	< 5	5–15
Shigella	5–15	5–15	5–15	< 5
Norovirus	15–25	15–25	5–15	< 5
Rotavirus	15–25	5–15	5–15	< 5
Giardia	< 5	< 5	5–15	5–15

Man erkennt, dass die verschiedenen E. coli-Stämme zusammen mit den Salmonellen und Shigellen den höchsten Anteil an den Erregern haben (Ausnahme Südost-Asien). Insofern kann kaum verwundern, dass Ciprofloxacin in vielen Ländern als Mittel der Wahl gilt, nicht aber in Südostasien, wo Azithromycin bevorzugt wird.

Wie kann sich der Reisende schützen? Die alte Regel der britischen Kolonialoffiziere „boil it, cook it, peel it or forget it“ ist zweifellos die beste Anweisung, doch kaum einer hält sich daran. Immerhin sollten besondere Gefahrenquellen wie Salatbuffets und Eiswürfel in Getränken gemieden werden. Einer **medikamentösen Prophylaxe** mit Ciprofloxacin (oder Azithromycin in Südostasien) stehen die UAW dieser Substanzen und die durch sie bewirkte Resistenzentwicklung entgegen. Die Wirksamkeit der medikamentösen Prophylaxe wird auf 90 % geschätzt. Sie sollte aber nicht länger als zwei bis drei Wochen dauern. Sie kann indiziert sein bei besonders gegenüber einer Dehydratation gefährdeten Menschen wie insulinabhängigen Diabetikern und Menschen, die wiederholte Transitorische ischämische Attacken (TIA) durchgemacht haben. Auch kann sie erwogen werden bei Personen, die sich nur kurz in einem hoch gefährdeten Gebiet aufhalten und unter keinen Umständen für Tage ausfallen können, z. B. Künstler mit geplanten Auftritten. Gegen das Rotavirus kann man impfen (3), gegen Noroviren bisher leider nicht.

Zur („blinden“) **Behandlung** wird Ciprofloxacin 1–2 x tgl. 500 mg oder Azithromycin für drei Tage je 500 mg oder einmalig 1000 mg empfohlen. In den USA ist Wismut-Subsalicylat sehr beliebt, ist aber deutlich weniger wirksam. Wichtig ist der Flüssigkeitsersatz, insbesondere bei kleinen Kindern und älteren Personen. Eine Besserung unter antibiotischer Behandlung sollte schon am zweiten Tage einsetzen. Symptomatisch kann Loperamid gegeben werden, das aber nie als alleinige Medikation eingesetzt werden sollte, da man die Retention von Toxinen im Darm durch Toxinbildner befürchtet. Gegen den Brechreiz kann Ondansetron, Promethazin, Metoclopramid (MCP) oder Domperidon versucht werden. Domperidon und MCP werden als Dauermedikation in der Summe nicht mehr als positiv bewertet.

Von einer **komplizierten Reisediarrhoe** spricht man, wenn Fieber und/oder blutiger Stuhl auftreten. Als Ursache kommen Shigellen, Salmonellen, Campylobacter und Yersinien infrage. Auch Infektionen mit Noroviren können Fieber bewirken. In diesen Fällen sind die genaue bakteriologische Untersuchung des Stuhls und ein Test auf Noroviren angezeigt. Der Mikrobiologe sollte nicht mit der Anforderung „Untersuchung auf pathogene Keime“ abgespeist werden, vielmehr ist eine genaue Information des Kollegen über das Krankheitsbild, dessen Dauer und den vermuteten Ort der Ansteckung erforderlich. Hält die Erkrankung mehr als 14 Tage an, ist an Protozoen wie Giardia, Cryptosporidium oder Amöben zu denken und der Fall mit dem Mikrobiologen zu besprechen.

Fazit

Die Reisediarrhoe ist in vielen Ländern noch sehr häufig. Der Masse der Infektionen liegt E. coli zugrunde, außer in Südostasien, wo Campylobacter eine große Rolle spielt. Folglich ist die Behandlung mit Ciprofloxacin, in Südostasien mit Azithromycin angezeigt. Zur Linderung der Symptome sind Loperamid und Antiemetika geeignet. Die beste vorbeugende Maßnahme

(„boil it, cook it, peel it or forget it“) wird eher selten eingehalten, immerhin sollten die stärksten Gefahrenquellen wie Salatbuffets und Eiswürfel in Getränken gemieden werden. Eine medikamentöse Prophylaxe ist nur in besonderen Fällen indiziert. Komplizierte Fälle (Fieber, blutiger Stuhl, Dauer über 14 Tage) sollten mit dem Mikrobiologen besprochen werden.

Literatur

- 1 Steffen R, Hill DR, DuPont HL: Traveler's diarrhea: a clinical review. JAMA 2015; 313: 71-80.
- 2 Layer P, Andresen V, Pehl C et al.: S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Z Gastroenterol 2011; 49: 237–293.
- 3 Schneeweiß B: Orale Impfung gegen Rotaviren wird in England in den Impfkalender aufgenommen. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2013; 40: 160.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Neuroleptika führen zu Hirnatrophie

Kritischer Kommentar zu einem Artikel in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung

Am 26.01.2015 erschien in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (FAZ) ein Artikel unter dem Titel „Neuroleptika – Wenn Psychopillen das Gehirn schrumpfen lassen“. In diesem Artikel wurde eine Hirnatrophie als Folge (langfristiger) Neuroleptika-Einnahme und möglicherweise damit verbundene kognitive Defizite beschrieben. Es wurde auf die Wichtigkeit von alternativen Behandlungsmöglichkeiten und die Notwendigkeit, die kleinstmögliche (initiale Behandlungs-, aber auch Erhaltungs-)Dosis einer antipsychotischen Medikation zu wählen, verwiesen.

Nordhues, P.
Bschor, T.

Neuroleptika

Neuroleptika, auch Antipsychotika genannt, sind die einzige Medikamentengruppe, die auf psychotische Symptome wie zum Beispiel Halluzinationen oder Wahn wirken. Ihnen gemeinsam ist eine antagonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren, worüber sie vermutlich die antipsychotische Wirkung entfalten. Die meisten Substanzen dieser Medikamentengruppe beeinflussen darüber hinaus zahlreiche weitere Neurotransmitter. Auch jenseits der hier diskutierten Hirnatrophie haben sie ernste unerwünschte Wirkungen, zum Beispiel in Form extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, eines metabolischen Syndroms mit kardiovaskulären Folgen, Herzrhythmusstörungen, sexueller Dysfunktion, depressiver Syndrome und Anhedonie und Blutbildveränderungen.

Neuroleptika finden breiten Einsatz bei häufigen Erkrankungen wie Schizophrenie (Lebenszeitprävalenz: 1 %) oder schizoaffektiver Psychose, werden aber inzwischen auch bei bipolar affektiver Erkrankung und unipolarer Depression eingesetzt. Angesichts dieses sehr breiten Indikations- und Zulassungsgebiets und des Anstiegs der Verordnungen (von 234 Mio. definierter Tagesdosierungen (DDD) zulasten der GKV im Jahr 2004 auf 321 Mio. DDD 2013)(1) sind die Risiken dieser Substanzgruppe noch ernster zu nehmen und noch kritischer zu beleuchten.

Nach einer Ersterkrankung empfiehlt die S3-Leitlinie Schizophrenie eine einjährige Behandlung mit einem Neuroleptikum ab Remission, anschließend kann ein ärztlich begleiteter Ausschleichversuch erwogen werden. Bei Krankheitsrezidiven wird aktuell eine zwei- bis fünfjährige medikamentöse Erhaltungstherapie bzw. Rückfallprophylaxe empfohlen (2).

Neuroleptika verursachen Hirnatrophie

Die FAZ liegt richtig. Mittlerweile kann als gesichert angenommen werden, dass Neuroleptika-Einnahme zu einer Gehirnvolumenminderung führt. Ho et al. legten hierzu 2011 eine hochwertige und anspruchsvolle Studie vor, in der sie 211 an Schizophrenie erkrankte Patienten, die kaum oder gar nicht neuroleptisch vorbehandelt waren, über bis zu 14 Jahre (im Mittel: 7,2 Jahre) mit regelmäßigen cerebralen MRT untersuchten. Es zeigten

sich ein Rückgang des Gesamthirnvolumens und eine Vergrößerung der Liquorräume über die Zeit, was zunächst auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnte. Bekannt ist, dass schizophrene Erkrankte im Mittel geringere Hirnvolumina aufweisen als Gesunde. Allerdings war die Abnahme des Hirnvolumens (graue und weiße Substanz) deutlich mit der Kumulativdosis der über die Beobachtungszeit eingenommenen Neuroleptika assoziiert, auch wenn statistisch für Krankheitsschwere und komorbide Suchterkrankungen korrigiert wurde (3).

Eine tierexperimentelle Studie, in der Makaken (Affen) über 17 bis 27 Monate Haloperidol, Olanzapin oder Placebo verabreicht wurde (in Dosierungen, die zu Plasmakonzentrationen führten, wie sie bei Patienten vorliegen), zeigte, dass die Affen in den beiden Neuroleptikagruppen hoch signifikant ein um 8 bis 11 % geringeres Hirnvolumen aufwiesen als die mit Placebo behandelten Affen (4). Die Verbindung der Ergebnisse beider Studien erlaubt, den Zusammenhang von Hirnschrumpfung und kumulativer Neuroleptikadosis in der klinischen Studie von Ho et al. als kausal zu betrachten.

Eine aktuelle Metaanalyse (5) über 30 longitudinale MRT-Studien bei insgesamt 1046 schizophrenen erkrankten Patienten und 780 gesunden Kontrollen bestätigt die Befunde, indem sie zeigte, dass die Patienten zwar schon zu Studienbeginn signifikant geringere Hirnvolumina und erweiterte Seitenventrikel aufwiesen, aber nur bei den mit Neuroleptika behandelten Patienten im Studienverlauf eine weitere Vergrößerung der Seitenventrikel sowie eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz auftrat. Diese war signifikant korreliert mit der kumulativen Neuroleptikadosis.

Das Review von Aderhold et al. (6), auf das in dem FAZ-Artikel Bezug genommen wird, liefert ebenfalls einen umfassenden Überblick über die relevanten Studien zu diesem Thema und bestätigt die Befunde. Insgesamt ist allerdings auch zu beachten, dass die in dem Artikel begutachteten Studien zu teilweise sehr uneinheitlichen, in ihrer Heterogenität schwer zu erklärenden Ergebnissen kommen.

Interpretation

Das komplexe Thema erfordert eine differenzierte Betrachtung. Welche Folgen die Gehirnatrophie hat, und was das für die Verschreibung von Neuroleptika bedeutet, ist noch unklar. Die bloße Annahme „Je weniger Hirn, desto schlechter“ greift hier sicherlich zu kurz. Möglicherweise ist die Hirnvolumenminderung zumindest teilweise reversibel und nicht Ausdruck eines unwiederbringlichen Substanzverlustes, sondern der Rückbildung dopaminergischer Projektionsbahnen und Synapsen, solange neuroleptisch die Dopamin-Transmission geblockt ist. Das Gehirn ist fortwährenden Veränderungen seiner Plastizität je nach aktuellen Anforderungen und Beeinflussungen unterworfen. Die beobachtete Hirnvolumenminderung könnte somit den Wirkmechanismus der Neuroleptika darstellen: So gab es Hinweise darauf, dass eine Reduktion der Hirnmasse im Frontalhirn mit einer Reduktion von produktiv psychotischen Symptomen einherging (6).

Einheitliche Studienergebnisse, dass die Volumenminderung auch mit kognitiven Defiziten einhergeht, gibt es nicht. So existieren in einigen Studien Hinweise auf eine Korrelation zwischen dem Abbau von Hirnsubstanz und dem Verlust von kognitiven Fähigkeiten, jedoch zeigten sich andernorts auch kognitive Defizite, die nicht mit der Medikamenten-

einnahme korrelierten und auch Fälle, in denen eine Hirnvolumenminderung keine kognitiven Defizite mit sich zu bringen schien.

Soeben erschien eine Fall-Kontroll-Querschnittsstudie mit Patienten mit schizophrener Ersterkrankung in JAMA Psychiatry. Auch in dieser Studie war die Hirnrinde in verschiedenen Regionen in einer medizierten Patientengruppe (n = 23) signifikant verschmälert im Vergleich zu einer unmedizierten Patientengruppe (n = 22), während sich die unmedizierten Patienten diesbezüglich nicht von gesunden Kontrollen (n = 37) unterschieden. Die Gruppe der neuroleptisch behandelten Patienten schnitt allerdings in neuropsychologischen Tests teilweise besser ab als die Gruppe der unmedizierten Patienten und wies in der funktionellen Bildgebung (fMRT) in einigen Regionen des präfrontalen Kortex eine höhere Aktivität auf als die nicht medizierten Patienten. Die Autoren schlussfolgern, dass rein morphologische Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind (7).

Die gleich zu Beginn des FAZ-Artikels geäußerte Aussage, dass die Prognose einer Schizophrenie durch Absetzen der Medikation (auch gegen ärztlichen Rat) verbessert würde, kann in dieser Vereinfachung nicht durch Studien bestätigt werden. Die Autoren der von Aderhold im Nervenarzt diesbezüglich zitierten Studie, dass Absetzen einer Neuroleptik zu einer mehr als doppelt so hohen Genesungsrate führen würde, drücken sich in ihrer Bewertung eher zurückhaltend aus: „Only a limited number of patients can be successfully discontinued. High relapse rates do not allow a discontinuation strategy to be universal practice.“ („Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten kann die Medikamente erfolgreich absetzen. Hohe Rückfallraten verhindern, dass das Absetzen eine übliche Praxis wird.“) (8).

Die niedrigste mögliche Dosis zu verordnen, wie im FAZ-Artikel gefordert, ist eine medizinische Selbstverständlichkeit. Für alle Medikamente gilt, dass die minimale Dosierung gewählt werden sollte, die noch eine ausreichende Besserung der Symptomatik bzw. einen ausreichenden Rückfallschutz gewährleistet. Eine höhere Dosierung würde lediglich das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Dieses wird so auch in der (mittlerweile abgelaufenen und in Aktualisierung befindlichen) nationalen S3-Leitlinie Schizophrenie aus dem Jahre 2005 gefordert: „Die Dosierung der Antipsychotika ist grundsätzlich so niedrig wie möglich zu wählen. Hochdosierungen sind Standarddosierungen nicht überlegen. Eine optimale Dosierung ist dann anzunehmen, wenn eine gute Wirkung auf das gesamte Spektrum der psychotischen Symptome mit differenziellem Schwerpunkt in der jeweiligen Krankheitsphase bei geringen Nebenwirkungen erreicht wird.“ (2).

Auch sollte unabhängig von der Diskussion um Hirnatrophie, wenn immer möglich, eine antipsychotische Monotherapie verordnet werden, da es keine Evidenz für die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gibt (9;10). Ebenso ist uneingeschränkt zu befürworten, dass nichtmedikamentöse Therapieoptionen (Psychotherapie, Soziotherapie) gleichrangig verordnet und das Angebot an solchen Therapien ausgebaut werden soll. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt dies: „Die Pharmakotherapie sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss allgemeiner und spezieller psychotherapeutischer, soziotherapeutischer und ergotherapeutischer Maßnahmen und psychiatrischer Behandlungspflege in Abhängigkeit von einer differentiellen Indikation eingebettet sein.“ (2).

Hinsichtlich der Aussage des FAZ-Artikels, dass die sogenannten atypischen Neuroleptika

kein besseres Nebenwirkungspotenzial aufweisen würden, ist festzuhalten, dass zwar in der Summe tatsächlich nicht gezeigt werden konnte, dass diese Medikamente weniger Nebenwirkungen haben. Jedoch haben sie sehr wahrscheinlich weniger extrapyramidal motorische Nebenwirkungen und verursachen vermutlich auch weniger Spätdyskinesien. Über diese Nebenwirkung schreibt der Artikel „Diese äußern sich in unwillkürlichen Zuckungen, Tics und auffälligen Bewegungsanomalien an der Zunge, im Gesicht sowie im Bereich von Hals- und Rumpfmuskeln. Sie können ein solches Ausmaß annehmen, dass die Betroffenen allein deswegen schon stigmatisiert werden.“ Eine Reduktion dieser Nebenwirkungen ist von großer Bedeutung für die Betroffenen. Es wäre also zu kurz gegriffen, zu behaupten, dass sich die Neuroleptika untereinander wenig unterscheiden. Dies wurde 2013 durch eine von Leucht et al. im Lancet veröffentlichte, methodisch hochwertige Metaanalyse klar untermauert, in welche die Daten von mehr als 40.000 Patienten aus mehr als 200 verblindeten Studien gingen: „Antipsychotics differed substantially in side-effects“ („Die Antipsychotika unterschieden sich erheblich in ihren Nebenwirkungen“) (11).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Neuroleptika wirksam sind und ein Krankheitsrezidiv verhindern (bspw. (12)). Eine Schizophrenie oder anderweitige Psychose ist eine schwere Erkrankung, unter der die Patienten schwer leiden, die eine akute Gefährdung für den Patienten und/oder Andere bedeuten und bei der jedes Krankheitsrezidiv gravierende psychosoziale Folgen haben kann (z. B. Verlust des Arbeitsplatzes, Zerschlagen einer Beziehung). Wie bei allen anderen (psychiatrischen und somatischen) Therapien muss auch bei Neuroleptika eine sorgfältige Abwägung von Vor- und Nachteilen erfolgen. Neben der Gehirnatrophie sind dies vor allem extrapyramidal motorische, kardiale und metabolische Nebenwirkungen. Diese Abwägung sollte gemeinsam mit dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung geschehen.

Interessenkonflikte

P. Nordhues verneint einen Interessenkonflikt.

T. Bschor hat seit April 2014 alle finanziellen Beziehungen zu pharmazeutischen Herstellern beendet. Zuvor hatte er Vortragshonorare der Firmen Lilly, BMS, esparma (Aristo), Servier, AstraZeneca, Sanofi und Lundbeck sowie eine Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse und Reise- und Übernachtungskosten durch die Firmen Lundbeck und AstraZeneca angenommen. Weitere Interessenkonflikte verneint er.

Fazit

Eine Gehirnatrophie ist eine gravierende Nebenwirkung einer antipsychotischen Medikation, wenngleich nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, inwieweit diese mit Funktionseinbußen korreliert, und inwieweit die Atrophie nach Absetzen reversibel ist. Diese wie auch andere Nebenwirkungen sind bei der Verschreibung im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung gemeinsam mit dem Patienten zu beurteilen. Hieraus folgt, dass Neuroleptika

nur bei eindeutiger Indikation und Überwiegen der Vor- über die Nachteile zu verordnen sind und dass möglichst eine Monotherapie eines Neuroleptikum in der geringsten wirksamen Dosis erfolgen sollte. Die Empfehlung zu einem generellen Verzicht auf oder ein sehr frühzeitiges Absetzen von Neuroleptika kann hieraus nicht pauschal abgeleitet werden.

Literatur

- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungslinien Schizophrenie. Darmstadt; Steinkopff Verlag, 2006.
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al.: Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2011; 68: 128-137.
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al.: The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medications on Brain Size before and after Tissue Fixation: A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys. Neuropsychopharmacology 2005; 30:1649–1661.
- Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al.: Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37:1680-1691.
(Zitate 6–12 siehe folgende Seite.)

Dr. med. Philipp Nordhues,
Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor,
Berlin
psychiatrie@schlosspark-klinik.de

- 6 Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, Heinz A: Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika? *Nervenarzt* 2015; 86: 302-323.
- 7 Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al.: A Multimodal Analysis of Antipsychotic Effects on Brain Structure and Function in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 226-234.
- 8 Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S et al.: Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 654-661.
- 9 Barbui C, Nosè M, Mazzi MA et al.: Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 355-362.
- 10 Pandurangi AK, Dalkilic A: Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 2008; 14: 345-367.
- 11 Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-962.
- 12 Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-2071.

Arzneimitteltherapiesicherheit: Myopathie-Risiko durch Statine

Farker, K.

Statine sind effiziente Medikamente zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Im Jahr 2013 wurden in Deutschland insgesamt 1707 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) von Statinen verordnet (1). Damit setzt sich der stetig steigende Anstieg der Verordnungen der letzten Jahre fort. An der Spitze der Verordnung steht Simvastatin, der Hauptanteil des Zuwachses entfällt auf Atorvastatin. Mit Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin sind derzeit sieben Wirkstoffe mit gleichem Wirkungsmechanismus, aber teilweise erheblichen Unterschieden in der Pharmakokinetik auf dem deutschen Markt. Unterschiede in der Metabolisierung sind für das Interaktionspotenzial der Statine von großer Bedeutung. Darauf ist zu achten, wenn der Patient weitere Medikamente einnimmt, um das Risiko einer Statin-induzierten Myopathie zu minimieren. Muskeltoxizitäten sind eine klinisch bedeutende unerwünschte Wirkung der Statine. Eine Statin-assoziierte Myopathie mit einer signifikanten Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) ist eine seltene, aber schwere Nebenwirkung der Statine (1 pro 1000 bis 1 pro 10.000 Menschen mit Standardstatindosis) (2). Statin-assoziierte Muskelsymptome mit normaler oder leicht erhöhter CK wurden mit einer Prävalenz von 7–29 % in Register- und Beobachtungsstudien beschrieben (2). Eine Myopathie und Rhabdomyolyse tritt selten unter einer Statinmonotherapie (Standarddosis) auf, das Risiko steigt allerdings mit steigender Dosis und interagierenden Medikamenten.

Um auf eine Statinmyopathie durch Arzneimittelinteraktionen insbesondere bei Patienten mit gleichzeitiger Antibiotika-/Antimykotikatherapie schnell und praktikabel im klinischen Alltag aufmerksam zu machen, steht am Universitätsklinikum Jena jetzt ein Flyer als Informationsquelle für alle am Medikationsprozess Beteiligten zur Verfügung (siehe nächste zwei Seiten). Auch die Beteiligung des Patienten ist für die Arzneimitteltherapiesicherheit von Bedeutung. Dieser sollte seine Medikation kennen und über Nebenwirkungen aufgeklärt sein.

Neben dem unterschiedlichen Metabolismus der Statine wird bei CYP3A4-Substraten über wichtige Begleitmedikation mit CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika und Azol-Antimykotika im Rahmen der Interaktionen auf dem Flyer informiert. Gleichzeitig werden daraus abgeleitet Empfehlungen zum praktischen Vorgehen der Therapieführung als Orientierungshilfe angeführt. Dieser Flyer ersetzt in keiner Weise die entsprechenden Informationen aus den Fachinformationen der Statine, er gibt lediglich einen ersten, schnellen und groben Überblick zur Interaktionsproblematik der Statine.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Literatur

- 1 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- 2 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; 36: 1012-1022.

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena
katrin.farker@med.uni-jena.de

Der Artikel wurde am 31. August 2015 vorab online veröffentlicht.



ARZNEIMITTELTHERAPIESICHERHEIT

Myopathie-Risiko durch Statine

Statine sind effiziente Medikamente zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Ihre Anwendung kann allerdings mit unerwünschten Wirkungen für den einzelnen Patienten verbunden sein (wie Entwicklung eines Diabetes mellitus, Erhöhung von Leberenzymen sowie insbesondere Statin-assoziierte Myopathien). Bekommt ein Patient mit einer Statintherapie eine bakterielle Infektion oder Mykose, werden Statine mit Antibiotika oder Antimykotika kombiniert. Eine solche Komedikation kann über mögliche Interaktionen zu einem erhöhten Risiko für Myopathien oder sogar zur Rhabdomyolyse führen und den Patienten stark gefährden. Neben der Begleitmedikation gilt es weitere Risikofaktoren für eine Statin-assoziierte Myopathie zu beachten.

Risikofaktoren für eine Statin-assoziierte Myopathie (Auswahl modifiziert nach 1):

- hohe Statin-Dosis
- fortgeschrittenes Alter (> 80 Jahre)
- Frauen > Männer
- Niedriges Körpervolumen und Gebrechlichkeit
- Einschränkung der Nieren-, Leberfunktion
- Begleiterkrankungen wie akute Infektionen, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Vitamin-D-Mangel
- Organtransplantiertes Patient
- Ko-/Multimedikation → Arzneimittelinteraktionen
- Genetische Faktoren
- ...

Metabolismus der Statine

Der Metabolismus der Statine ist nicht einheitlich, zum Teil unterscheidet sich der Stoffwechsel erheblich (Tabelle 1). Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin sind Substrate von CYP3A4 und werden darüber vorrangig metabolisiert. Wird eines dieser Statine gleichzeitig mit einem Hemmstoff des CYP3A4 eingesetzt, erhöht sich durch den gehemmten Abbau der Statinspiegel und damit auch das Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse. Die Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren ist für Simvastatin und Lovastatin kontraindiziert und sollte für Atorvastatin vermieden werden. Aufgrund einer relativ CYP3A4-unabhängigen Verstoffwechslung von Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin ist ein signifikanter Einfluss durch CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten. Eine Komedikation mit einem Hemmstoff des CYP3A4 ist bei diesen Wirkstoffen möglich, sollte aber auch vorsichtig und unter Überwachung auf mögliche Symptome einer Myopathie erfolgen.

Tabelle 1: Metabolismus der Statine und Begleitmedikation mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (modifiziert nach 2,3)

Wirkstoff	Metabolismus	Begleitmedikation mit potenten CYP3A4-Inhibitoren
Simvastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Lovastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Atorvastatin	CYP3A4	vermeiden/kontraindiziert
Pravastatin	Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450	mit Vorsicht
Fluvastatin	CYP2C9 und andere CYP-Enzyme (nur wenig über CYP3A4)	mit Vorsicht
Pitavastatin	nur minimale Metabolisierung über CYP-System [CYP2C9 (und in geringeren Umfang CYP2C8)]	mit Vorsicht
Rosuvastatin	Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450 [begrenzte Metabolisierung (ca.10%), hauptsächlich CYP2C9]	mit Vorsicht

Version 1, Stand März 2015 | Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr

Interaktionen mit Statinen

Gefährlichen Wechselwirkungen von Statinen mit Fibraten, Ciclosporin oder HIV-/Hepatitis C-Proteaseinhibitoren sind jedem Arzt bekannt und unterliegen einem strengen Monitoring. Genauso wichtig ist aber auch auf die oft kurzzeitige Therapie mit Makrolidantibiotika oder Azol-Antimykotika zu achten, die als Komedikation zu Statinen schwerwiegende Interaktionen verursachen können. Die Makrolidantibiotika Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin sind potente Hemmstoffe des CYP3A4, so dass potentielle Interaktionen mit CYP3A4-Substraten (Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin) berücksichtigt werden müssen. Auch die Azol-Antimykotika Itraconazol, Ketoconazol und Posaconazol hemmen den CYP3A4-abhängigen Metabolismus von Arzneistoffen und können eine vielfach erhöhte Exposition mit Statinen verursachen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe und anderer potenter Hemmstoffe des CYP3A4 (Tabelle 2) mit Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin ist deshalb kontraindiziert beziehungsweise sollte vermieden werden (Atorvastatin).

Tabelle 2: Auswahl relevanter Arzneistoffgruppen und ihr Ausmaß einer Interaktion mit Statinen (nach ^{2,3})

Arzneigruppe	Wirkstoff	Ausmaß der Interaktion mit Statinen (nach ⁴)	Begleitmedikation mit CYP3A4-abhängigen Statinen
Makrolidantibiotika	Erythromycin	stark	Kontraindikation
	Clarithromycin	stark	Kontraindikation
	Telithromycin	stark	Kontraindikation
	Azithromycin	nicht vorhanden	ggf. mit Vorsicht
	Roxithromycin	nicht vorhanden	ggf. mit Vorsicht
Azol-Antimykotika	Itraconazol	stark	Kontraindikation
	Ketoconazol	stark	Kontraindikation
	Posaconazol	stark	Kontraindikation
	Voriconazol	moderat	mit Vorsicht
	Fluconazol	moderat	mit Vorsicht
HIV- /Hepatitis C-Therapeutika	Proteaseinhibitoren	stark	Kontraindikation
Andere	Ciclosporin	moderat bis stark	mit Vorsicht
	Diltiazem	moderat	mit Vorsicht
	Fibrate	moderat bis stark	mit Vorsicht
	Verapamil	moderat	mit Vorsicht

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen

Interaktionspotential abschätzen, wenn Therapie mit CYP3A4-Inhibitoren zusätzlich zu Statintherapie unumgänglich ist.

Kurzfristige Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor

→ Statingabe vorübergehend pausieren

Längerfristige Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor

→ Umstellung auf ein alternatives Statin, das nicht über CYP3A4 metabolisiert wird (Möglichkeit prüfen)

Gleichzeitige Therapie mit moderaten CYP3A4-Hemmstoff

→ gegebenenfalls kann Dosisreduktion des Statins ausreichend sein (siehe Fachinformation)

Generelles Management

- Indikation für Medikamentengabe und /oder Dosis überprüfen
- Kontraindikationen/Wechselwirkungen beachten
- Patient und Laborparameter überwachen, Kreatinkinase (CK) monitoren
- Patient für Symptome einer Myopathie/Rhabdomyolyse (wie Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder dunkler Urin (cave: Myoglobinurie) sensibilisieren

→ **Fachinformationen beachten**

Quellen: ¹ Eur Heart J. 2015 Feb 18; ² KBV FORUM 9/2013; ³ nach Fachinformationen; ⁴ nach Fachinformationen bzw. nach Clinical Pharmacology, Indiana University <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit

Nalmefen (Selincro®): für wen es zur Verfügung steht

Nalmefen (Selincro®) ist ein Opioidrezeptorantagonist und seit Februar 2013 in der EU zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Der Wirkstoff ist nicht neu; er wurde bereits im Jahr 1995 zur Behandlung der Opioidüberdosierung als Revex™ von der FDA lizenziert.

Ujeyl, M.

Die EMA hat Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums zugelassen. Diese Zulassung beschränkt sich jedoch auf Patienten mit einem sogenannten hohen Risikoniveau, ohne körperliche Entzugserscheinungen, für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Als hoher Konsum wird bei Männern eine Menge von > 60 g Alkohol/Tag (entspricht z. B. > 1,5 l Bier/Tag) und bei Frauen > 40 g Alkohol/Tag, (entspricht z. B. > 1 l Bier/Tag), bezeichnet. Zudem soll Nalmefen nur in Verbindung mit einer psychosozialen Unterstützung verordnet werden, die das Ziel der Therapieadhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums verfolgt, und auch nur dann, wenn der Alkoholkonsum zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung immer noch hoch ist (1).

Nalmefen unterliegt Verordnungseinschränkungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Laut dieser Richtlinie kommt ein „Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit“ nur dann in Frage, wenn es mit dem Ziel eingesetzt wird, auf eine Abstinenztherapie hinzuwirken, die aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung steht. Ferner darf die Verordnung nur zeitlich begrenzt (drei bis maximal sechs Monate) und nur durch einen Arzt erfolgen, der in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahren ist (2).

Patienten sollten Nalmefen 18 mg Tabletten einmal täglich bei Bedarf einnehmen; etwa ein bis zwei Stunden bevor sie sich gefährdet fühlen, Alkohol zu trinken. Im Falle einer Behandlung wird empfohlen, das Ansprechen auf das Arzneimittel regelmäßig (z. B. monatlich) zu kontrollieren, und in Abhängigkeit davon über die Fortsetzung der Therapie zu entscheiden (1).

Tabelle 1: Nalmefen auf einen Blick: zugelassen und verordnungsfähig

Patienten (laut Zulassung) <ul style="list-style-type: none"> mit Alkoholabhängigkeit Konsum von $\geq 60/40$ g Alkohol/Tag, der auch nach einer initialen Untersuchung seit mindestens zwei Wochen in dieser Höhe fortbesteht ohne Entzugserscheinungen 	Beginn der Therapie (laut AM-RL) <ul style="list-style-type: none"> nur wenn abstinenzorientierte Therapie nicht zeitnah zur Verfügung steht nur mit begleitender psychosozialer Unterstützung nur durch Arzt mit entsprechender Erfahrung
	Fortführung der Therapie (laut AM-RL/Hersteller) <ul style="list-style-type: none"> wenn nach regelmäßiger Kontrolle des therapeutischen Erfolges eine Fortsetzung notwendig erscheint über maximal sechs Monate (AM-RL)

Therapeutisches Spektrum

Anders als die auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel (Acamprosat® (3)) und Naltrexon (Adepend®,(4)) wird Nalmefen nicht mit dem Ziel eingesetzt, Abstinenz aufrechtzuerhalten bzw. das Rückfallrisiko zu senken. Vielmehr soll es die Alkoholaufnahme reduzieren, indem es bei Bedarf eingenommen wird.

Ob Nalmefen damit das erste Arzneimittel ist, das bei fortdauerndem Alkoholkonsum zur Verfügung steht, wird unterschiedlich interpretiert. So hat der G-BA in seiner Frühbewertung den Opioidrezeptorantagonisten Naltrexon als Vergleichstherapie bestimmt, während bspw. das NICE zu dem Schluss kommt, dass Nalmefen als einziges Arzneimittel bei nicht alkoholabstinenten Patienten eine Zulassung besitzt (vgl. (5–7)).

Auch das therapeutische Konzept der Trinkmengenreduktion wird kritisch diskutiert. Von Befürwortern wird argumentiert, dass die Konsumreduktion ein Zwischenziel auf dem Weg zur Abstinenz darstellt, das für diejenigen Patienten von Vorteil ist, die nicht direkt zur Abstinenztherapie motiviert werden können. Ferner soll mit der Konsumreduktion eine Verringerung alkoholbedingter Gesundheitsschäden erreicht werden.

Was wir über Nalmefen wissen

In den Zulassungsstudien ESENSE 1, (8), ESENSE 2, (9) und SENSE (unveröffentlicht), wurde geprüft, ob Nalmefen plus psychosoziale Unterstützung (Teilnahme an BRENDA, (10)) die Trinkmenge (g Alkohol/Tag) oder Trinkhäufigkeit (Anzahl der schweren Trinktage/Monat) besser reduziert als Placebo plus psychosoziale Unterstützung. Relevante Studien, die Nalmefen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit verglichen hätten, gibt es nicht (11).

Nach Markteinführung hat der G-BA Nalmefen einer „frühen Nutzenbewertung“ unterzogen (6). Hierzu lagen die Ergebnisse derjenigen Teilpopulationen vor, die bei Screening und Randomisierung einen hohen Alkoholkonsum aufwiesen. Sie sollen noch am besten diejenige Population widerspiegeln, für die das Arzneimittel letztlich zugelassen wurde.

Für die Subgruppen lag zu Studienbeginn die Trinkhäufigkeit in den Behandlungssarmen zwischen ca. 19 bis 23 Tagen pro Monat. 24 Wochen später hatte sie mit Nalmefen um rund 10 bis 13 Tage und unter Placebo um rund 7 bis 10 Tage abgenommen. Die Trinkmenge lag zu Beginn zwischen 99 und 113 g Alkohol/Tag und nahm unter Nalmefen um rund 57–70 g und unter Placebo um rund 40–60 g Alkohol ab. Die Differenz zwischen Nalmefen und Placebo betrug somit zwischen 10 und 18 g Alkohol/Tag, was in etwa einer kleinen (250 ml) bzw. großen (500 ml) Flasche Bier entspricht.

Die Auswertung der Subgruppen markiert dabei eine eher großzügige Beurteilung der Wirksamkeit von Nalmefen, da Patienten mit geringerem Konsum und solche, die ihren Alkoholkonsum bereits in Erwartung einer Studienteilnahme reduziert und von Nalmefen weniger profitiert hatten, post-hoc von den Analysen ausgeschlossen wurden. Am Beispiel der Veränderung der Trinkmenge illustriert Tabelle 2 dies für die Studien ESENSE 1 und 2. Da die Abbruchraten in den Studien hoch waren (Nalmefen: 38–54 %, Placebo: 32–38 %), kamen zudem unterschiedliche Berechnungsmodelle zum Einsatz, die teilweise ebenfalls kleinere Therapieeffekte ermittelten (12).

Tabelle 2: Veränderung der Trinkmenge in den Zulassungsstudien ESENSE 1 und 2

	Trinkmenge zu Baseline in g Alkohol/Tag, MW (±SD)	Veränderungen nach 24 Wochen in g/Tag, MW (±SE)	Differenz in g/Tag NMF vs. PBO (95 % CI)
ESENSE 1			
Gesamtgruppe (n=579)	NMF: 84 (± 42) PBO: 85 (± 42)	NMF: -50,7 (±2,4) PBO: -39,7 (± 2,2)	-11,0 (-16,8; -5,1; p = 0,003)
Subgruppe (n=338)	NMF: 102,2 (± 42,9) PBO: 98,7 (± 40,5)	NMF: -58,3 (± 4,1) PBO: -39,9 (± 3,9)	-18,3 (-26,9; -9,7; p < 0,0001)
ESENSE 2			
Gesamtgruppe (n=655)	NMF: 93 (± 46) PBO: 89 (± 48)	NMF: -59,0 (± 2,9) PBO: -54,1 (± 2,2)	-4,9 (-10,6; -0,7; p = 0,088)
Subgruppe (n=303)	NMF: 113,0 (± 48,0) PBO: 108,0 (± 47,4)	NMF: -70,5 (± 4,0) PBO: -60,1 (± 4,0)	-10,3 (-20,2; -0,5; p = 0,0404)

CI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, n = Anzahl zu Baseline, NMF = Nalmefen, PBO = Placebo, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Die Unterschiede zwischen Nalmefen und Placebo hinsichtlich der Trinkmenge und Trinkhäufigkeit waren damit deutlich geringer als die Effekte, die bereits durch die Studienteilnahme und Anwendung psychosozialer Unterstützung im Placeboarm erzielt werden konnten. Für eine ausführlichere Information sind eine Reihe von Dokumenten frei verfügbar, siehe z. B. (a) die AkdÄ Stellungnahme zu Nalmefen (13), (b) die IQWiG: Dossierbewertung A14-30 Nalmefen (6), (c) das Dossier des Herstellers zur Nutzenbewertung von Nalmefen Modul 4A (14) oder (d) die NICE technology appraisal guidance 325: „Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence“ (15).

Unter den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren unspezifische Beschwerden wie Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen und Kopfschmerzen am häufigsten. Übelkeit und Schwindel traten dabei zumeist relativ früh nach Behandlungsbeginn auf, waren aber im Verlauf deutlich rückläufig. Psychiatrische Störungen wie etwa Verwirrtheit traten bei knapp 3 % der Patienten unter Nalmefen auf, und waren damit dreimal häufiger als unter Placebo (12).

Was wir über Nalmefen (noch) nicht wissen

Dass eine moderate Verringerung von Trinkmenge und Trinkhäufigkeit über einen begrenzten Zeitraum von drei bis sechs Monaten die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass alkoholabhängige Patienten Abstinenz erreichen, ist bisher nur eine Vermutung. In welchem Ausmaß eine moderate Reduktion des Alkoholkonsums über einige Monate mit einer relevanten Verringerung alkoholbedingter Gesundheitsschäden einhergeht, ist ebenfalls nicht bekannt. Der Großteil der Patienten in den Studien ESENSE 1 und 2 hatte bisher noch keine Behandlung der Alkoholabhängigkeit erhalten und Patienten mit psychischen und schweren körperlichen Erkrankungen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Damit ist unsicher, wie gut die Ergebnisse auf diejenigen Patienten übertragen werden können, für die der größte Bedarf besteht: Patienten, die trotz mehrfacher adäquater Behandlungsversuche nicht abstinent werden können.

Kosten

Tabelle 3: Kosten einer täglichen Einnahme von Nalmefen über die Dauer von vier Wochen

Darreichungsform	Dosis pro Tag	Kosten [€] pro Tag	Kosten [€] für 4 Wochen
Selincro® 18 mg Filmtabletten	1 Tablette bei Bedarf max. Tagesdosis: 1 Tablette	5,77	161,60

Stand Lauertaxe: 01.03.2015. Dosierung gemäß Fachinformation. Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Off-Label-Use

Die Wahrscheinlichkeit erscheint hoch für eine Off-label-Anwendung in Form eines Einsatzes bei Patienten, die nicht die Schweregradkriterien erfüllen, die gar nicht auf eine abstinentenorientierte Therapie warten, die das Arzneimittel ohne begleitende psychosoziale Therapie einnehmen oder die die Einnahme nicht auf den zugelassenen Zeitraum beschränken.

Fazit

Die Wirksamkeit von Nalmefen in der Reduktion von Trinkmenge und Trinkhäufigkeit ist, im Verhältnis zu den Effekten, die mittels der Studienteilnahme bereits im Placeboarm erzielt werden konnten, allenfalls moderat ausgeprägt. Sie muss gegen die möglichen, zu meist unspezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) abgewogen werden.

Da die Studienpatienten nicht diejenigen Patienten widerspiegeln, für die am ehesten ein Bedarf besteht, ist

die Übertragbarkeit der bisher verfügbaren Ergebnisse auf den Alltag mit Unsicherheit behaftet. Zudem erscheint das Potenzial für einen Off-Label-Gebrauch von Nalmefen hoch. Inwieweit die moderaten Effekte auch im klinischen Alltag erzielt werden können, ist daher auch davon abhängig, ob das Arzneimittel gemäß der Zulassung und Empfehlungen eingesetzt wird. Der abstinentenorientierten Therapie sollte – wann immer möglich – Vorrang eingeräumt werden.

Literatur

- H. Lundbeck A/S: Fachinformation "Selincro® 18 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2013.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Berlin, 13. Mai 2014.
- Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Campral®, magensaftresistente Tablette". Stand: Juni 2013.
- Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH: Fachinformation "Adepend® 50 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Evidence summary: new medicine – ESNM29: Alcohol dependence: nalmefene: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm29/resources/non-guidance-alcohol-dependence-nalmefene-pdf>. Manchester, Dezember 2013. Zuletzt geprüft: 18. November 2014.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nalmefen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/135/>. Beschlussfassung: 19. Februar 2015. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2015.
- Nalmefene for alcohol dependence. *Drugs and Therapeutics Bulletin* 2014; 52: 54-57.
- Mann K, Bladstrom A, Torup L et al.: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene (inclusive supplementary information). *Biol Psychiatry* 2013; 73: 706-713.
- Gual A, He Y, Torup L et al.: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence (inclusive supplementary material). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1432-1442.
- Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR: The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract* 2006; 12: 80-89.
(Zitate 11–15 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Mariam Ujeyl, Berlin
Mariam.Ujeyl@akdae.de

- 11 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nalmefen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr. 257: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01_Nalmefen_Nutzenbewertung_IQWiG.pdf. Köln, Auftrag: A14-30, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 257, Stand: 26. November 2014. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2015.
- 12 European Medicines Agency (EMA): Selincro® – Nalmefen: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002583/0000, Doc.Ref.: EMA/78844/2013. London, 13. Dezember 2012. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2015.
- 13 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Nalmefen, Nr. 257, A14-30, Version 1.0. 26.11.2014: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Nalmefen/index.html>. Berlin, 22. Dezember 2014. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2015.
- 14 Lundbeck GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Nalmefen (Selincro®). Modul 4A. Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-614/2014-08-28_Modul4A_Nalmefen.pdf. Stand: 28. August 2014. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2015.
- 15 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence. NICE technology appraisal guidance 325: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta325>. November 2014. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2015.

Spironolacton und Dialyse

Höfler, D.

Hämodialyse(HD)-Patienten unterliegen einem hohen kardiovaskulären Risiko. Etwa jeder zweite Dialysepatient stirbt an kardiovaskulären Komplikationen. Dass die Gabe von Angiotensin-II-Blockern („Sartanen“) protektiv wirkt, ist bekannt. Eine Autorengruppe (1) stellte sich nun die Frage: Wenn Angiotensin II die Peripherie engstellt und gleichzeitig zu einer vermehrten Freisetzung von Aldosteron führt, weshalb dann nicht an diesem ansetzen, das seinerseits auch zu einer Engstellung der Peripherie führt? Die sonst bei Nierengesunden zu befürchtende Hyperkaliämie kann ja bei HD-Patienten keine große Rolle spielen, denn Aldosteron wirkt auf die Tubuluszellen, und diese hat ein HD-Patient kaum noch.

Untersucht wurden 157 Patienten im Alter > 30 Jahre im Zeitraum von drei Jahren, die mindestens zwei Jahre hämodialysepflichtig waren, dreimal wöchentlich für vier Stunden dialysiert wurden und bisher ohne auffallende Hyperkaliämie waren. Ausschlusskriterien waren u. a. Hypotonie und ein Krebsleiden. Die Studie war prospektiv, randomisiert und kontrolliert, nicht aber blind. Die eine Hälfte erhielt 25 mg Spironolacton täglich. Bei ihnen wurde zweimal monatlich der Kaliumspiegel gemessen. Die andere Hälfte der Patienten diente als Kontrolle. Eine vor der Untersuchung begonnene Therapie mit einem anderen den Kaliumspiegel beeinflussenden Medikament wie etwa einem Sartan, ACE-Hemmer oder Schleifendiuretikum wurde nicht verändert.

Als primärer Endpunkt (primary outcome) wurde der Tod kardiovaskulärer und unklarer Ursache, Neuauftreten einer Herzinsuffizienz, die durch Dialyse nicht zu beheben war, Herzinfarkt, Angina pectoris, ventrikuläre Tachykardien, dissezierendes Aortenaneurysma, Schlaganfall oder TIA oder die stationäre Aufnahme wegen eines kardiovaskulären Ereignisses angesehen. Als sekundärer Endpunkt (secondary outcome) zur Beurteilung des Ergebnisses wurde die Gesamtsterblichkeit (Tod aus welchem Grund auch immer) angesehen. Die Randomisierung ergab bezüglich der meisten relevanten Kriterien keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Die Ergebnisse sind der Tabelle 1 zu entnehmen und zeigen sowohl für den primären als auch den sekundären Endpunkt bei einer NNT (number needed to treat) von 15 bzw. 8 einen deutlichen Vorteil der Spironolacton-Therapie. Welche andere Arzneimitteltherapie kann diese hervorragenden Zahlen schon für einen Dreijahreszeitraum für sich beanspruchen?

Tabelle 1: Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung

	Spironolacton 25 mg, 1 x tgl.	Kontrollen	p	NNT
N	157	152		
Primärer Endpunkt	9 (5,7 %)	19 (12,5 %)	0,017	15
Sekundärer Endpunkt	10 (6,4 %)	30 (19,7 %)	0,002	8

An UAW wurden eine schwere Hyperkaliämie (1,9 %) und eine Gynäkomastie (10,2 %) beobachtet. Dies entspricht einer NNH (number needed to harm) von 53 und 10.

Der Kommentar (2) geht auf das Problem ein, dass das starke Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei HD-Patienten bisher nicht überzeugend erklärt werden kann. Die Autoren geben einen lesenswerten Überblick über die bisher hierzu diskutierten Aspekte und weisen darauf hin, dass alle diesbezüglichen Therapieansätze fehlschlügen. Nach einer großen Datenbasis für HD-Patienten entfallen bei den Herztodesfällen 62 % auf den plötzlichen Herztod (unbekannter Ursache) und Arrhythmien. Die Aldosteronblockade könnte die starke Stimulation der Mineralokortikoidrezeptoren herabsetzen und so Arrhythmien vorbeugen. Sie gehen nicht auf die (für den Referenten naheliegende) Überlegung ein, dass die günstige Wirkung auf die Senkung des peripheren Widerstandes zumindest mit zurückzuführen sein könnte. Als Begrenzung ihrer Studie nennen die Autoren die kleine Zahl untersuchter Patienten.

Fazit

In einer randomisierten prospektiven Studie erhielten 157 Hämodialyse(HD)-Patienten 25 mg Spironolacton täglich, 152 HD-Patienten dienten als Kontrollen. Die Gesamtsterblichkeit wurde eindrucksvoll gesenkt. Auf eine Hyperkaliämie ist zu achten, mit einer Gynäko-

mastie muss bei jedem 10. Patienten gerechnet werden. Bevor die Gabe von Spironolacton zum Behandlungsstandard werden kann, muss allerdings eine Bestätigung dieser positiven Effekte an größeren Fallzahlen gefordert werden.

Literatur

- 1 Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S et al.: Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 528-536.
- 2 Pitt B, Rossignol P: Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 537-538.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Sollen Dialysepatienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden?

Höfler, D.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Vorhofflimmern ist der präventive Nutzen der Antikoagulation groß und unbestritten. Gilt dies aber auch für Dialysepatienten? Die Untersuchungen zum Nutzen der Statine bei Dialysepatienten haben eindeutig gezeigt, dass das, was für „normale“ Patienten gilt, für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end stage renal failure, ESRF) nicht zu gelten braucht (1).

Eine Arbeitsgruppe um Shah et al. (2) stellte nun die Frage neu, ob bei dialysebedürftigen ESRF-Patienten mit Vorhofflimmern eine Antikoagulation sinnvoll ist. Sie gehen davon aus, dass Dialysepatienten ohnehin einem Blutungsrisiko unterliegen, einmal wegen des allgemein erhöhten Risikos bei ESRF, zum anderen wegen der Heparin-gabe bei der Hämodialyse. Sie führten eine retrospektive Kohortenstudie an 1626 Patienten durch, die über 65 Jahre alt und dialysebedürftig waren sowie Vorhofflimmern aufwiesen. Die Daten bezogen sie aus einem Datenpool des kanadischen Gesundheitssystems. Eine Angabe, wie viele Patienten hiervon eine Peritoneal- und wie viele eine Hämodialyse erhielten, wird nicht gemacht. Auch Angaben zur Frage, wie gut oder schlecht die Patienten mit Warfarin eingestellt waren, finden sich nicht. So hätte ja beispielsweise die Frage interessiert, wie viele Patienten eine Selbstkontrolle durchführten.

756 Patienten hatten Warfarin bekommen. Dieses wird in den USA verordnet und entspricht in etwa unserem Phenprocoumon (Marcumar®). Die andere Gruppe (870 Patienten) hatte keine Antikoagulation erhalten. Bekanntlich haben Dialysepatienten und gar solche mit Vorhofflimmern meist viele weitere Diagnosen wie Diabetes, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz u. a. Hier war eine Differenz zwischen den beiden Gruppen nicht feststellbar. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 1 und 2.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie nach (2): Schlaganfälle

	Anzahl der Schlaganfälle*	Häufigkeit pro 100 Patientenjahre
Bei allen Patienten	107	3,12
Patienten mit Warfarin	52	3,37
Patienten ohne Warfarin	55	2,91**

* Als Schlaganfall wurde definiert: eine stationäre Aufnahme wegen eines ischämischen zerebralen Ereignisses, einer TIA oder eines Retina-Infarktes. ** Differenz nicht signifikant mit $p = 0,44$.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie nach (2): Blutungen

	Anzahl der Blutungen*	Häufigkeit pro 100 Patientenjahre
Bei allen Patienten	275	8,89
Patienten mit Warfarin	149	10,88
Patienten ohne Warfarin	126	7,31**

* Als Blutung war definiert: stationäre Aufnahme wegen einer intrazerebralen Blutung, einer gastrointestinalen Blutung, einer Hämaturie oder einer Blutung ohne spezifizierte Lokalisation. ** Differenz signifikant mit $p < 0,001$.

Die Ergebnisse sprechen für sich. Die Autoren werteten sechs andere Arbeiten zu diesem Thema aus, von denen nur bei einer eine positive Warfarin-Wirkung gesehen wurde. Als Pluspunkte ihrer eigenen Studie nennen sie die Größe ihres Datenmaterials. Da die Zahlen aus einem großen Pool des kanadischen Gesundheitssystems (also aus dem Alltag, nicht einer Studie) stammen, geben sie die klinische Wirklichkeit nach Meinung der Autoren gut wieder. Als Begrenzung der Aussage ihrer Studie sehen sie die allgemeinen Probleme einer retrospektiven Kohortenstudie an und insbesondere die Unklarheit, wie valide die aus dem Datenpool entnommenen Daten sind.

Wie üblich wird die Arbeit in demselben Heft kommentiert (3). Hier werden noch einmal die Grenzen von Kohortenstudien herausgestellt. Der große Nutzen der Antikoagulation bei Nierengesunden und bei Nierenkranken mit einer Restfunktion (GFR > 30 ml/min) wird hervorgehoben. An den vorliegenden Ergebnissen kommen aber auch die sehr skeptischen Kommentatoren nicht vorbei. Sie fordern prospektive randomisierte Studien. Immerhin sehen sie in der Arbeit von Shah et al. (2) einen „Beitrag“ zu der Schlussfolgerung, dass die Antikoagulation bei Dialysepatienten mehr schaden als nützen könnte.

Fazit

Nach einer retrospektiven Kohortenstudie mit großem Zahlenmaterial, das aus Routineaufzeichnungen des kanadischen Gesundheitssystems stammt, kommen kanadische Autoren zu folgendem Schluss: Eine Antikoagulation mit Warfarin (entspricht in etwa Phenpro-

coumon) vermindert bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern das Risiko eines Schlaganfalles nicht. Es erhöht aber das Risiko einer bedeutsamen Blutung. Prospektive Daten sind wünschenswert.

Literatur

- 1 Strippoli GF, Craig JC: Sunset for statins after AURORA? N Engl J Med 2009; 360: 1455–1457.
- 2 Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA et al.: Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. Circulation 2014; 129: 1196-1203.
- 3 Granger CB, Chertow GM: A pint of sweat will save a gallon of blood: a call for randomized trials of anticoagulation in end-stage renal disease. Circulation 2014; 129: 1190-1192.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Neue Kaliumsenker braucht das Land?

Hallwachs, A.

Hyperkaliämien sind ein häufiges Problem bei der Behandlung einer Herz- oder Niereninsuffizienz. Gerade in diesen zwei Indikationen werden Substanzen eingesetzt, die zusätzlich das Serumkalium erhöhen können: Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (RAS-Hemmer) aber auch Aldosteronantagonisten (Spironolacton und Eplerenon). Spironolacton wurde in 98,6 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) 2013 verordnet, mit einer Steigerung von 6,0 Prozent gegenüber dem Vorjahr, Eplerenon mit 11,1 Mio. DDD mit einer Steigerung von 23 % gegenüber dem Vorjahr (1).

Hyperkaliämie ist definiert als ein Kaliumspiegel im Serum über 5 mmol/l. Oberhalb einer Grenze von 5,5 mmol/l werden kaliumarme Kost und die Vermeidung oder Reduktion kaliumerhöhender Medikamente empfohlen. Über 6,0 mmol/l sind kaliumsenkende Maßnahmen indiziert und nicht immer erst bei Werten über 7 mmol/l können lebensbedrohliche Arrhythmien und kardiales Versagen auftreten. Zu kaliumsenkenden Maßnahmen zählen neben diätetischen Restriktionen die Gabe von Schleifendiuretika, Bicarbonat und Glucose/Insulin sowie Natrium- oder Calcium-Polystyrolsulfonat.

Hochdosierte Schleifendiuretika können zu einer Exsikkose, der Gebrauch von Ionentauscherharzen zu Verstopfung oder Durchfall führen. Polystyrolsulfonat schmeckt schlecht und wird von den Patienten nicht gerne eingenommen. Außerdem fehlen prospektive kontrollierte Studien, die eine gute Wirkung dieser Substanz belegen.

Zwei neue Studien zu kaliumsenkenden oralen Substanzen wurden zusammen mit einem Editorial (2) im New England Journal publiziert, die wir kurz vorstellen.

Patiromer ist ein nicht resorbierbares Polymer, das Kalium im Kolon bindet und gegen Kalzium austauscht. In einer Studie (3) wurden 237 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (GFR 15–59 ml/min) unter RAS-Hemmer-Einnahme mit einem Kalium zwischen 5,1 und 6,5 mmol/l einfach verblindet mit 4,2–8,4 g Patiromer zweimal täglich für vier Wochen behandelt. Ein Päckchen der Substanz zu 4,2 g wird in 40 ml Wasser gelöst.

76 % der Patienten hatten danach einen normalen Kaliumspiegel bei einer durchschnittlichen Kaliumsenkung aller Patienten um 1 mmol/l mit dem Haupteffekt in den ersten Tagen.

107 dieser Patienten nahmen anschließend an einer placebokontrollierten Absetzphase von acht Wochen teil. Bei 60 % der Patienten, bei denen Patiromer abgesetzt wurde, trat erneut eine Hyperkaliämie auf (Kaliumwiederanstieg besonders in den ersten zwei Wochen) gegenüber 15 % der Patienten, die Patiromer weiter erhielten. Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) war in 11 % Verstopfung, eine Hypokaliämie trat in 3 % auf. Die Patienten in der Verumgruppe erhielten die Substanz für längstens zwölf Wochen.

Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (ZS-9) bindet Kalium in einer kristallinen Gitterstruktur im Austausch für Natrium und Wasserstoff und ist nicht resorbierbar. 753 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie verschiedener Ursache erhielten in einer doppelblinden Studie Placebo oder ZS-9 in einer Dosis von 1,25 g, 2,5 g, 5 g oder 10 g dreimal täglich für 48 Stunden (4). Die Patienten, bei denen sich der Kaliumspiegel

normalisierte, bekamen anschließend ZS-9 oder Placebo einmal täglich von Tag 3 bis Tag 14. Primärer Endpunkt war die Kaliumveränderung (mean exponential rate of changes) nach 48 Stunden. 75 % der Patienten hatten eine chronische Niereninsuffizienz Stadium III oder schlechter (GFR < 60 ml/Min), 60 % hatten einen Diabetes, 40 % eine Herzinsuffizienz, 65 % eine RAS-Blockade, die unverändert fortgeführt wurde.

Die Ursprungspatienten wurden gut nach Nebenerkrankungen randomisiert, bis auf die Tatsache, dass die Patienten die 10 g ZS-9 oder Placebo erhielten, einen gering höheren Kaliumspiegel hatten. Das Serumkalium sank nach 48 Stunden von 5,4 auf 4,9, 4,8 und 4,6 mmol unter 2,5 g, 5 g und 10 g ZS-9. In der Placebo- und der 1,25-g-Gruppe fiel es lediglich auf 5,1 mmol/l. In der zweiten Phase hielten die 5- und 10-g-Patienten einen Serumkaliumspiegel von 4,7 und 4,5 mmol/l verglichen mit einem Serumkalium von 5,0 mmol/l in der Placebogruppe. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten sehr selten auf, aber auch hier erhielten die Patienten das Medikament nur kurzzeitig.

In beiden Studien waren Patienten, die uns wirklich beunruhigen, nämlich die mit einem Serumkaliumspiegel > 6,5 mmol/l, EKG-Veränderungen, im Krankenhaus oder an Dialyse, ausgeschlossen.

Mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten wurden in diesen Studien nicht diskutiert.

Fazit

Die beiden neuen Kaliumsenker scheinen zu wirken. Die UAW scheinen zumindest bei Kurzzeitgabe moderat zu sein. Soll man wirklich ein zusätzliches Medikament dauerhaft einnehmen, um die UAW eines anderen ab-

zuschwächen? Hier sind Zweifel angebracht. Leider wurde die Akutsituation, in der wir uns eine Indikation vorstellen könnten, nicht untersucht.

Literatur

- 1 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- 2 Ingelfinger JR: A New Era for the Treatment of Hyperkalemia? N Engl J Med 2015; 372: 275-277.
- 3 Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al.: Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 2015; 372: 211-221.
- 4 Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al.: Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med 2015; 372: 222-231.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Alexander Hallwachs, München
hallwachs@aerztehaus-harlaching.de

IMPROVE-IT – The lower, the better?

Mühlbauer, B.

Die Anhänger der zielwertorientierten Cholesterintherapie glauben jubeln zu dürfen: Seit Juni 2015 sind die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie publiziert. In dieser an über 18.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchgeführten Studie soll die Gabe von Ezetimib, zusätzlich zu Simvastatin, nicht nur zu einer weiteren LDL-Senkung, sondern auch zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse geführt haben (1).

Das Besondere: Die Patienten hatten aufgrund der für den Studieneinschluss erforderlichen kardiovaskulären Vorereignisse ein hohes Risiko, doch sie wiesen bereits bei Studienbeginn – mit oder ohne Statinbehandlung – LDL-Werte von knapp 100 mg/dl auf. Diese gelten – im Sinne der Lipidhypothese – schon als sehr ordentlich. Da Ezetimib das LDL-Cholesterin über einen anderen Mechanismus senkt als die Statine, sollen die Ergebnisse der Studie neben dem Nutzen von Ezetimib die Hypothese bestätigen, dass LDL-Cholesterin eben doch ein unabhängiger pathogenetischer Faktor in der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist und dass dessen Wert gar nicht niedrig genug sein kann, eben: „the lower, the better“.

Doch ganz so einfach ist es nicht. Die genaue Betrachtung von Methodik und Ergebnissen lässt Zweifel aufkommen, ob diese Aussagen wirklich berechtigt sind.

Da ist zum einen der primäre Endpunkt: Er bestand aus der Ereigniskombination von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, stationärer Aufnahme aufgrund von instabiler Angina, Koronarinterventionen sowie Herzinfarkt. In der Ezetimib-plus-Simvastatin-behandelten Gruppe war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in sieben Jahren um 2 % niedriger (32,7 % vs. 34,7 %) als unter Simvastatin alleine. Damit ist das Ausmaß des Effekts bescheiden: 50 Patienten müssen sieben Jahre Ezetimib einnehmen, damit bei einem von ihnen ein kardiovaskuläres Ereignis weniger auftritt (number needed to treat (NNT) = 350/Jahr).

Noch bedenklicher: Als Infarkte wurden auch reine Enzymanstiege nach koronaren Revascularisationen gewertet, was nach aktueller Definition nicht als sicherer Herzinfarkt zu werten ist (2). Und ausgerechnet nur diese unsichere Einzelkomponente des kombinierten Endpunktes zeigte in der differenzierten Auswertung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes eine signifikante Verringerung durch Ezetimib (13,1 % vs. 14,8 %; NNT = 412/Jahr). So ist es nicht verwunderlich, dass weder die gesamte noch die kardiovaskuläre Mortalität durch zusätzliches Ezetimib beeinflusst wurde (15,4 vs. 15,3 %; 95 % Konfidenzintervall [CI] der Hazard Ratio (HR) 0,91–1,07 bzw. 6,9 vs. 6,8 %; 95 % CI der HR 0,89–1,13).

Immerhin eines liefert die Studie: Die aufgrund von Signalen in den Zulassungsstudien befürchteten Nebenwirkungen von Ezetimib scheinen weniger relevant zu sein: Transaminasenanstiege (2,5 % vs. 2,3 %), Gallenblasenbeschwerden wie Cholezystektomien (1,5 % vs. 1,5 %) waren in IMPROVE-IT nicht unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. Unter der Kombinationstherapie waren Rhabdomyolysen etwas seltener als unter Simvastatin-Monotherapie (0,1 % vs. 0,2 %). Das könnte jedoch mit einem weiteren methodischen Problem der Studie zu tun: Im Monotherapiearm mit Simvastatin war anfänglich eine Dosissteigerung bis zur doppelten Tagesdosis (80 mg) erlaubt, obwohl aus randomi-

sierten Studien bereits bekannt war, dass dann das Nebenwirkungsspektrum die nützlichen Effekte überwiegt (3;4). Im Verlauf der Studie wurde dann auch diese Möglichkeit der Dosisescalation in der Studie von den Behörden gestoppt.

Angesichts der hohen NNT und des klinisch fraglich relevanten Endpunktes könnte man sich vom Ezetimib nun eigentlich endgültig verabschieden. Das weiß wohl auch die Kardiologie. Doch ein bisschen spannend hält sie es. Schon in der Hauptpublikation zeigte sich ein größerer Effekt in bestimmten Subgruppen wie Lebensalter über 75 Jahre oder Diabetiker. Beim aktuellen Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC, London 2015) wurde nun eine Subgruppenanalyse der IMPROVE-IT-Studie vorgestellt, die den Einfluss der Komorbidität Diabetes mellitus (4933 Patienten des Gesamtkollektivs, 27 %) auf die Ereignisraten untersuchte (5). Danach war die kardiovaskuläre Ereignisreduktion durch die zusätzliche Ezetimib-Gabe bei diabetischen Patienten ausgeprägter (40,5 vs. 45,5 %) als bei den nichtdiabetischen Patienten (30,2 vs. 30,8 %). Allerdings war, wie erwartet, die gesamte Ereignisrate bei den Patienten mit Diabetes höher. Nach dieser Auswertung würden sogar ausschließlich die älteren diabetischen Patienten profitieren. Ob das wirklich zutrifft und ob sich daraus therapeutische Handlungsempfehlungen ableiten lassen, kann erst nach Erscheinen und Prüfung der Publikation dieser Analyse entschieden werden.

Fazit

Zurzeit ist weiter vom Einsatz der teuren und in ihrem therapeutischen Stellenwert unklaren Substanz Ezetimib abzuraten.

Literatur

- 1 Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
- 2 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al.: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-2267.
- 3 Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658-1669.
- 4 de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al.: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.
- 5 Giuliano RP: Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: the IMPROVE-IT trial. ESC Congress, London 2015: FP 1947.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
b.muehlbauer@pharmakologie-bremen.de

Aus der Praxis – für die Praxis

Erfundene Krankheiten?

Zur aktuellen Problematik des *Disease Mongering**

Schott, G.

Der Begriff Disease Mongering wurde von der Journalistin Lynn Payer 1992 als Titel für ein Buch verwendet, dessen Untertitel lautet „Wie Ärzte, pharmazeutische Unternehmen und Versicherungen Dich krank machen“ (1). Wörtlich übersetzt bedeutet Disease Mongering Handel mit Krankheiten. Payer hat Disease Mongering folgendermaßen beschrieben: Man versucht Leute, denen es gut geht, davon zu überzeugen, dass sie krank sind, oder leicht Kranke, dass sie schwer krank sind (1). Disease Mongering erweitert die Grenzen dessen, was im öffentlichen Bewusstsein als behandlungsbedürftige und behandelbare Krankheit wahrgenommen wird, um den Markt für diejenigen zu vergrößern, die eine Behandlung verkaufen (2;3). Ein entsprechendes deutsches Schlagwort lautet Krankheitserfindung.

Disease Mongering kennt mehrere Spielarten (4):

- Seltene Symptome werden als grassierende Krankheiten dargestellt (z. B. Erektionsstörungen).
- Normale Prozesse des Lebens werden als medizinisches Problem verkauft (z. B. Haarausfall).
- Leichte Symptome werden zu Vorboten schwerer Leiden aufgebauscht (z. B. Reizdarmsyndrom, Restless-Legs-Syndrom).
- Persönliche oder soziale Probleme werden in medizinische Probleme umgemünzt (z. B. Social Phobia).
- Risiken werden als Krankheit verkauft (z. B. geringe Knochendichte wird zu Osteoporose).

Disease Mongering wird in erster Linie von pharmazeutischen Unternehmen betrieben, aber auch von anderen Akteuren mit wirtschaftlichen Interessen im Gesundheitswesen. Pharmazeutische Unternehmen sind daran interessiert, für ihre Arzneimittel einen möglichst großen Markt zu schaffen. Deswegen wollen sie die Krankheit, für die sie ein Arzneimittel im Angebot haben, bekannt und paradoxerweise erstrebenswert machen. Dafür braucht es griffige Slogans und schöne Bilder, die Journalisten und PR-Agenturen beitragen, aber auch die Autorität der medizinischen Wissenschaft. Die liefern ärztliche Meinungsführer mit finanziellen Verbindungen zu pharmazeutischen Unternehmen, die häufig nicht transparent gemacht werden.

Bürgerinnen und Bürger sind ebenfalls am Disease Mongering beteiligt. Sie sind empfänglich gegenüber der Idee, dass etwas ein medizinisches Problem ist, das eine medizinische Lösung braucht. Sie kämpfen zum Beispiel mit ihrer Desorganisation und Vergesslichkeit. Wenn dem der Name Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom gegeben wird, denken sie, dass es nicht ihr Fehler ist, sondern diese Krankheit, und dass sie möglicherweise „repariert“ werden können, indem sie eine Tablette nehmen (3). Das scheint ihnen leichter,

*Grundlage für den Artikel ist ein Vortrag mit diesem Titel beim Forum Bioethik des Deutschen Ethikrates am 25.02.2015 zum Thema „Alte Probleme – neue Krankheiten – überflüssige Medikalisierung oder notwendige Therapie“.

als ihren Lebensstil zu ändern. Selbsthilfegruppen werden oft finanziell unterstützt von pharmazeutischen Unternehmen. Das Internet spielt beim Disease Mongering ebenfalls eine wichtige Rolle, es bringt die Krankheiten zu den Menschen direkt nach Hause.

Negative Folgen des Disease Mongering ergeben sich vor allem für die Betroffenen: Sie machen sich ungerechtfertigt Sorgen. Im schlimmsten Fall verderben sich die Betroffenen ihre Gesundheit dadurch, dass sie sich um sie ängstigen (3). Führt Disease Mongering zur Einnahme von Arzneimitteln, ist damit ein unnötiges Risiko für die Betroffenen verbunden: Der Nutzen der Arzneimittel ist unklar, ein Schaden möglich. Außerdem kann Disease Mongering zu einer unnötigen Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen und Technologien führen und zu einer Verschwendung von Ressourcen – durch die Verwendung von Ressourcen für leichte gesundheitliche Probleme bleiben für ernste Krankheiten weniger Ressourcen übrig (3).

Burnout und Wechseljahre des Mannes als Beispiele für Disease Mongering

Zwei Beispiele für Disease Mongering sind Burnout und die Wechseljahre des Mannes, die im Folgenden vorgestellt werden.

Burnout

Aus dem Englischen übersetzt bedeutet „to burn out“ ausbrennen. Der Begriff wurde in den 1970er Jahren von dem amerikanischen Psychoanalytiker Herbert Freudenberger geprägt, auf Grund eigener Erfahrungen als beruflich wie ehrenamtlich stark engagierter Psychotherapeut (5). Freudenberger beschrieb damit die Folgen starker Belastungen und hoher Ideale von Menschen in helfenden Berufen. Heute wird der Begriff im Kontext unterschiedlicher Berufe und unabhängig von einem sozialen Engagement verwendet. Ein positiver Beiklang ist geblieben – die Betroffenen haben sehr viel gearbeitet und sich sehr stark eingesetzt. Treffen kann es anscheinend jeden: Prominente, Geschäftsleute, Angestellte (6).

Eine einheitliche wissenschaftliche Definition des Burnout-Begriffs gibt es nicht (7). Es gibt auch keine gut untersuchten Methoden, um ein Burnout zu diagnostizieren. Überwiegend wird Burnout über Selbstbeurteilungsbögen gemessen, z. B. das Maslach Burnout Inventar (MBI). Weil nicht festgelegt ist, was ein Burnout ausmacht und wie man es diagnostiziert, lässt sich auch nicht sagen, wie häufig es auftritt. Trotzdem gibt es Schätzungen zur Häufigkeit von Burnout – die Betriebskrankenkassen beispielsweise gehen von neun Millionen Betroffenen in Deutschland aus (7). Diese Zahlen beruhen aber nicht auf validen wissenschaftlichen Studien (6).

In der Burnout-Literatur werden über 130 Symptome genannt, darunter Niedergeschlagenheit, Hilflosigkeit, Reizbarkeit und Arbeitsunzufriedenheit (7). Nicht alle Symptome treten bei jedem Menschen mit Burnout in Erscheinung und keines der Symptome ist spezifisch für Burnout. Durch die Fülle der Symptome verliert der Symptomkatalog jegliche Bedeutung (6;7).

Für einen chronischen Erschöpfungszustand können zahlreiche Ursachen vorliegen. Es kann Patienten gefährden, wenn eine körperliche Erkrankung oder eine Depression wegen der vorschnellen Diagnose eines Burnout übersehen werden (7).

Eine validierte Therapie des Burnouts gibt es nicht. Da kein Konsens zur Diagnose besteht, zeichnen sich Inhalte und Methoden von Burnout-Behandlungen durch eine große Beliebtheit aus. Attraktive und kundenfreundliche Interventionen werden zu Unrecht als spezifische Burnout-Behandlung deklariert (8). Burnout-Betroffene fühlen sich erschöpft, sie sagen: Meine Energievorräte sind aufgebraucht. Ausgehend von diesem Bild können alle Maßnahmen, die energiezuführend oder entspannend wirken sollen, als Anti-Burnout-Therapeutika gelten (8). Dazu gehören: gesunde Ernährung, Vitaminzufuhr, Alkohol- und Nikotinverzicht, naturheilkundliche Methoden, Entspannungs- und Achtsamkeitstherapie, Gymnastik, Sport, Beschäftigung mit Religion, antiker (zum Beispiel stoischer) oder fernöstlicher Philosophie, Massagen, kreative Tätigkeiten, Tanzen, Konzert-, Theater-, Oper- und Museumsbesuche, Umgang mit Tieren bis zu gemeinsamen Aktivitäten mit Freunden und/oder im Verein, Reisen (8).

Eine Google-Suche am 30.01.2015 nach dem Stichwort Burnout macht schlaglichtartig deutlich, wer von der Burnout-Diskussion profitiert: An erster Stelle steht ein Anbieter von Eiweißpräparaten, es folgen verschiedene Fachkliniken, die dem gesundheitstouristischen Sektor zuzuordnen sind. Zu den Profiteuren der Burnout-Diskussion gehört auch Ratgeberliteratur zur Stressbewältigung.

Wechseljahre des Mannes

Die Wechseljahre des Mannes bezeichnen einen Lebensabschnitt, in dem sein Testosteronspiegel langsam abnimmt. Testosteron wurde zuerst aus Stierhoden isoliert. Es ist das Hormon, das angeblich den Mann zum Mann macht (9): Es steuert den Sexualtrieb und die Spermienproduktion, wirkt aber auch auf die Knochendichte, die Fettverteilung, die Muskulatur und die Bildung roter Blutkörperchen.

Testosteron wird bei Männern hauptsächlich in den Hoden gebildet. Wie viel Testosteron gebildet wird, ist variabel: Es unterscheidet sich zwischen den Männern, verändert sich im Tagesverlauf und im Verlauf des Lebens. Am höchsten sind die Spiegel bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Mit dem Alter nimmt die Testosteronproduktion beim Mann ab, ab dem Alter von 30 Jahren um ungefähr 1 % pro Jahr (10;11).

Der sogenannte klassische Hypogonadismus ist eine Krankheit, die durch Störungen des Regelkreises für die Testosteronproduktion entsteht, z. B. bei angeborenen Chromosomenstörungen oder nach Unfällen. Zur Substitution dieser Patienten wurden Testosteronpräparate entwickelt. Ihre Anwendung ist bei Patienten mit klassischem Hypogonadismus gerechtfertigt und hilfreich (10). In den letzten Jahren wurden Testosteronpräparate aber zunehmend bei älteren Männern eingesetzt. Die Entwicklung von Produkten, die als Gel oder Pflaster einfach anwendbar sind und nicht injiziert werden müssen, mag dazu beigetragen haben (12).

Grundlage für die Anwendung von Testosteronpräparaten bei älteren Männern ist die Vorstellung, dass die physiologische Abnahme der Testosteronproduktion im Alter mit verschiedenen Störungen einhergeht, die durch Gabe von Testosteron behoben werden

können. Der medizinische Fachausdruck dafür lautet „Late onset hypogonadism“ (10). Für die Diagnose eines Late onset hypogonadism wird z. B. von der Deutschen Gesellschaft für Andrologie gefordert, dass bestimmte klinische Symptome vorliegen in Kombination mit niedrigen Testosteronspiegeln (13).

Als typische Symptome gelten das Nachlassen der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit, sowie Abnahme von Libido und Potenz. Viele der Symptome sind unspezifisch und kommen auch bei anderen Krankheiten vor oder sind normale physiologische Vorgänge. Sie treten auch bei Männern mit völlig normalem Testosteronspiegel auf.

Für die Erhebung der Symptome wurden Fragebögen entwickelt, z. B. „The Aging Male Symptoms Scale“ (14). Die Gabe von Testosteron führt nicht zu einer Änderung der Antworten auf den Fragebogen (15). Die Fragebögen werden im Internet zum Selbsttest angeboten, zum Beispiel auf der Website www.testosteron.de, die von einem Hersteller eines Testosteronpräparates unterhalten wird. Selbsttests sind für die Diagnose eines Late onset hypogonadism nicht geeignet (10).

Neben den klinischen Symptomen werden für die Diagnose eines Late onset hypogonadism niedrige Testosteronwerte gefordert. Es gibt jedoch derzeit keinen Konsens über altersspezifische Testosteronreferenzwerte (16). Außerdem sind die Ergebnisse der Hormonbestimmungen sehr variabel: Sie sind u. a. abhängig vom Labor und von der Tageszeit der Blutentnahme (10).

Zur Behandlung des Late onset hypogonadism werden Testosteronpräparate eingesetzt, die eigentlich entwickelt wurden für Patienten mit einem klassischen Hypogonadismus (12). Diese Patienten unterscheiden sich von den Männern, die Testosteron wegen altersbedingtem Hypogonadismus anwenden. Viele ältere Männer, die mit Testosteron behandelt werden, nehmen außerdem Arzneimittel gegen begleitende kardiovaskuläre Krankheiten wie Bluthochdruck oder koronare Herzkrankheit (9).

Im Herbst 2014 haben die US-amerikanische Zulassungsbehörde, die Food and Drug Administration (FDA), und die europäische Zulassungsbehörde, die European Medicines Agency (EMA), die Wirksamkeit und Sicherheit von Testosteronpräparaten überprüft. Sie kommen beide zu dem Schluss, dass bei Männern mit altersbedingtem Hypogonadismus relevante Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit fehlen, ebenso wie etablierte physiologische Referenzwerte bei älteren Männern (12;17). Es gibt keine Evidenz dafür, dass Testosteronpräparate das Sexualleben verbessern, die Muskelkraft stärken oder zu einer Abnahme von Knochenbrüchen führen (10). Anlass für die Überprüfung der Zulassungsbehörden waren Hinweise aus verschiedenen Studien, dass die Substitutionstherapie mit Testosteron bei älteren Männern mit kardiovaskulären Risiken verbunden ist. In der Fachinformation werden weitere Nebenwirkungen aufgeführt, darunter Prostatakrebs und Gynäkomastie (16). Der Beratungsausschuss der FDA hat für Testosteronpräparate empfohlen, den altersabhängigen Testosteronmangel aus der Zulassung ausdrücklich herauszunehmen (12).

Die Wechseljahre des Mannes sind eine Krankheitserfindung. Daran beteiligt sind auch Marketingunternehmen. Eines rühmte sich auf seiner Website: „Das Hormontief des Mannes – Mit PR eine neue Indikation begründet“ (18). Die bittere Erfahrung mit der Hormontherapie bei Frauen in den Wechseljahren sollte als Warnung davor dienen, physiologische hormonale Veränderungen zur Krankheit umzumünzen (10).

Disease Mongering vermeiden: Aufgaben für Ärzte, Politiker und Bürger

Bei der Vermeidung von Disease Mongering kann jeder aktiv werden, u. a. Ärzte, Politiker und Bürger. Im Folgenden werden nur einige Punkte beispielhaft dargestellt.

Ärzte sollten sich davor hüten, Arzneimittel für physiologische Veränderungen und Befindlichkeitsstörungen des täglichen Lebens zu verordnen. Sie sollten darauf achten, sich unabhängig fortzubilden. Die Verantwortung für die Klassifikation von Krankheiten und die Erstellung von klinischen Leitlinien sollte bei Ärzten liegen, die frei von finanziellen Verbindungen zu pharmazeutischen Unternehmen sind.

Politiker sollten mehr finanzielle Mittel für die unabhängige Forschung und Information zu Arzneimitteln und Krankheiten bereitstellen. Außerdem können sie die Werbung für Arzneimittel strenger regulieren, z. B. durch ein Verbot von sogenannten Disease-Awareness-Kampagnen, durch die Aufmerksamkeit für Krankheiten geschaffen werden soll.

Bürgerinnen und Bürger können sich um unabhängige Informationen bemühen, z. B. auf der Website www.gesundheitsinformation.de, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen unterhalten wird, oder in der Verbraucherzeitschrift Gute Pillen – Schlechte Pillen, an deren Erstellung die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beteiligt ist (www.gutepillen-schlechtepillen.de).

Fazit

Disease Mongering erweitert die Grenzen dessen, was im öffentlichen Bewusstsein als behandlungsbedürftige und behandelbare Krankheit wahrgenommen wird, um den Markt für diejenigen zu vergrößern, die eine Behandlung verkaufen. Es wird typischerweise betrieben von Allianzen aus Industrie, ärztlichen Meinungsführern mit finanziellen Verbindungen zur Industrie, Patientenorganisationen sowie Journalisten und PR-Agenturen.

Burnout und die Wechseljahre des Mannes sind zwei Beispiele. Bei der Verhütung von Disease Mongering kann jeder aktiv werden – Ärzte, Politiker und Bürger. Wir dürfen nicht zulassen, dass unser Körper, unser Geist und unsere Stimmungen gemessen, normiert und problematisiert werden, um ein Produkt zu verkaufen (3).

Literatur

- 1 Payer L: Disease-mongers: How doctors, drug companies, and insurers are making you feel sick. 1. Aufl.; Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 1992.
- 2 Moynihan R, Heath I, Henry D: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-891.
- 3 Doran E, Hogue C: Potency, hybris, and susceptibility: The disease mongering critique of pharmaceutical marketing. *The Qualitative Report* 2014; 19 (78): 1-18.
- 4 Blech J: Die Abschaffung der Gesundheit. *Der Spiegel* 2003; Nr. 33: 116-126.
- 5 Freudenberger H: Staff burn-out. *J Soc Issues* 1974; 30: 159-165.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): Depression: <http://www.gesundheitsinformation.de/depression.2125.de.pdf>. Erstellt: 5. Dezember 2012, aktualisiert: 17. Januar 2013. Link zuletzt geprüft: 22. Januar 2015.
- 7 Korczak D, Kister C, Huber B: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Differentialdiagnostik der Burnout-Syndoms. Bd. 105, 1. Aufl., Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA). Köln: DIMDI, 2010.
- 8 Hillert A: Wie wird Burn-out behandelt? Zwischen Wellness, berufsbezogener Stressprävention, Psychotherapie und Gesellschaftskritik. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 190-196.
- 9 Riemann L: Testosteron macht den Mann zum Mann. *Focus Online* vom 21. April 2012.
- 10 Medicalization of aging and the testosterone deficiency syndrome. *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarra* 2015; 20: 1-8.
- 11 Mayo Clinic Staff: Healthy lifestyle: Sexual health: Testosterone therapy: Key to male vitality? <http://www.mayoclinic.org/healthy-living/sexual-health/in-depth/testosterone-therapy/art-20045728>. Mayo Foundation for Medical Education and Research, Scottsdale, Arizona; July 10, 2014. Zuletzt geprüft: 2. Februar 2015.

(Zitate 12–18 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Gisela Schott, Berlin
Gisela.Schott@akdae.de

- 12 Garnick MB: Testosterone Replacement Therapy Faces FDA Scrutiny. JAMA 2015; 313: 563-564.
- 13 Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W: Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. J Reproduktionsmed Endokrinol 2013; 10: 279-292.
- 14 Center for Epidemiology and Health Research (ZEG): AMS – aging males symptoms scale: <http://www.aging-males-symptoms-scale.info/about.htm>. Berlin 2008. Zuletzt geprüft: 2. Februar 2015.
- 15 Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, van der Schouw YT: Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74: 488-494.
- 16 Jenapharm GmbH & Co. KG: Fachinformation "Testosteron-Depot Jenapharm®". Stand: Juni 2013.
- 17 EMA: Keine einheitlichen Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme im Zusammenhang mit Testosteronmedikamenten: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177617.pdf. EMA/706140/2014; London, 21. November 2014. Zuletzt geprüft: 29. Januar 2015.
- 18 Cramer-Gesundheits-Consulting (CGC): PR-Erfolge: Das Hormontief des Mannes – Mit PR eine neue Indikation begründet: <http://www.cgc-pr.com/de/PR-Erfolge.html>. Cramer PR im Gesundheitswesen und Consultant GmbH, Eschborn. Zuletzt geprüft: 12. Dezember 2014.

Marktrücknahmen im Zuge des AMNOG

Verlust an Behandlungsoptionen oder Vereinfachung von Therapieentscheidungen – das Beispiel Lurasidon

Marktrücknahme von Lurasidon

Im Januar 2014 hatte sich die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Zulassung des Antipsychotikums Latuda® mit dem Wirkstoff Lurasidon zur Behandlung der Schizophrenie ausgesprochen. Es wurde mit der deutschen Markteinführung im November 2014 in das Verfahren der frühen Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) aufgenommen. Im Februar 2015 stellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fest, dass ein Zusatznutzen gegenüber einer Auswahl anderer Antipsychotika der zweiten Generation nicht belegt ist. Darauf folgte bereits am 1. März 2015 die Marktrücknahme durch den Hersteller – noch bevor ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) über den Zusatznutzen getroffen wurde.

Ujeyl, M.
Schlegel, C.

Ein Einzelfall?

Seit Beginn des AMNOG-Verfahrens haben Hersteller acht neue Arzneimittel im Anschluss an die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung und noch vor Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen aus dem Handel genommen (sogenannte „Opt-Out“, siehe GKV-Spitzenverband). Für alle diese Arzneimittel hatte das IQWiG bzw. der G-BA keinen Zusatznutzen gesehen. Dies gilt auch für weitere sieben Arzneimittel, die entweder bereits vor Beginn des AMNOG-Verfahrens oder Monate nach Preisfestsetzung aus dem Handel genommen wurden (Stand 01.04.2015, siehe Tabelle 1).

Nur unter AMNOG?

Marktrücknahmen aus wirtschaftlichen Gründen gibt es jedoch nicht erst seit oder wegen des AMNOG-Verfahrens. Ein prominentes Beispiel ist das Fertigarzneimittel MabCampath® mit dem Wirkstoff Alemtuzumab. Es wurde 2001 in der Indikation der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) zugelassen und durch den Zulassungsinhaber im Jahr 2012 vom Markt genommen, um es später (2013) zu einem deutlich höheren Preis für die Behandlung der Multiplen Sklerose (als Lemtrada®) vertreiben zu können (1). Den Patienten mit B-CLL wurde so eine wichtige Behandlungsoption genommen. In der Vergangenheit haben zudem sowohl die seit 2004 bestehende Festbetragsregelung für patentgeschützte Arzneimittel, als auch die Notwendigkeit, für sogenannte Altzulassungen umfangreiche klinische Studien einzureichen, häufiger Anlass gegeben, Arzneimittel auch aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt zu nehmen.

Bewertung am Beispiel von Lurasidon

Selbst der Hersteller hat für Lurasidon in der Akuttherapie der Schizophrenie keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich mit anderen, im direkten Vergleich untersuchten Anti-

Tabelle 1: Marktrücknahmen seit Beginn des AMNOG-Verfahrens

Wirkstoff	Handelsnamen	Indikation	Datum der Marktrücknahme
Opt-Out			
Aliskiren/ Amlodipin	Rasilamlo	Hypertonie	01.09.2011
Canagliflozin	Invokana	Diabetes mellitus Typ 2	15.10.2014
Canagliflozin/Metformin	Vokanamet	Diabetes mellitus Typ 2	01.03.2015 ¹
Collagenase Clost. histolyt.	Xiapex	Dupuytren'sche Kontraktur	15.06.2012
Linagliptin	Trajenta	Diabetes mellitus Typ 2	01.01.2012
Lomitapid	Lojuxta	familiäre Hypercholesterinämie	01.08.2014
Lurasidon	Latuda	Schizophrenie	01.03.2015 ¹
Retigabin	Trobalt	partielle Epilepsie	01.07.2012
Weitere Marktrücknahmen			
Bromfenac	Yellox	postoperative Augenentzündung	01.05.2014 ²
Linaclotid	Constella	Reizdarmsyndrom	01.05.2014 ²
Lixisenatide	Lyxumia	Diabetes mellitus Typ 2	01.04.2014 ²
Parathyroidhormon	Preotact	Osteoporose	01.09.2013 ²
Perampanel	Fycompa	partielle Epilepsie	01.07.2013 ²
Pitavastatin	Livazo	primäre Hypercholesterinämie	15.02.2013 ²
Vildagliptin	Galvus/Jalra	Diabetes mellitus Typ 2	01.04./01.07.2014 ²
Vildagliptin/Metformin	Eucreas/Icandra	Diabetes mellitus Typ 2	01.07.2014 ²

¹ Vom GKV-Spitzenverband noch nicht offiziell als Opt-Out gekennzeichnet; ² AV: außer Vertrieb, Restbestände dürfen weiterhin abgegeben werden. Quelle: Lauer-Taxe, GKV-Spitzenverband, G-BA. Stand: 01.04.2015.

psychotika (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) gesehen. Laut IQWiG können die Studien nicht einmal zeigen, dass der Effekt auf die Schizophreniesymptomatik dem der Vergleichstherapien ebenbürtig ist. Dies steht im Einklang mit einer frühen Bewertung durch die AkdÄ (2) sowie einer aktuellen Metaanalyse von Leucht et al. (3). Darin wurde gezeigt, dass Lurasidon hinsichtlich seiner relativen Wirksamkeit am unteren Ende einer Skala von insgesamt 15 Antipsychotika rangiert.

Der Hersteller hat im AMNOG-Verfahren jedoch einen Zusatznutzen beansprucht und dies mit einer verbesserten Verträglichkeit begründet. Während die Gewichtszunahme unter Lurasidon zwar nur moderat ausgeprägt ist, zählt die extrapyramidale Störung (EP) Akathisie zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (2). Je nach gewählter Vergleichstherapie kann Lurasidon daher für einzelne Patienten von Vorteil oder aber von Nachteil sein.

Ohne Zweifel können auch Arzneimittel ohne überlegene Wirksamkeit und selbst ohne Zusatznutzen eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums darstellen, etwa wenn sie ein anderes UAW-Profil aufweisen und damit für Patientengruppen infrage kommen, die Kontraindikationen gegen die verfügbaren Arzneimittel besitzen (4). Lurasidon jedoch ist hinsichtlich seines UAW-Profiles mit anderen verfügbaren Antipsychotika vergleichbar. Ein relevanter Verlust an Behandlungsoptionen ist nicht erkennbar.

Fazit

Auch unabhängig vom AMNOG-Verfahren wurden und werden Arzneimittel vom Hersteller aus wirtschaftlichen Gründen aus dem Handel genommen. Marktrücknahmen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens scheinen häufig der Verhinderung einer Preisfestsetzung von Arzneimitteln zu dienen, die keinen belegten Zusatznutzen haben. In bestimmten Situationen können auch

Arzneimittel ohne überlegene Wirksamkeit eine relevante Erweiterung der Therapieoptionen darstellen. Die Marktrücknahme von Lurasidon als Beispiel eines Arzneimittels ohne Zusatznutzen stellt dagegen keine klinisch relevante Einschränkung des Behandlungsspektrums dar.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Information und Stellungnahme der AkdÄ zur Marktrücknahme von MabCampath® (Alemtuzumab). AkdÄ-Newsletter 2012-168 vom 24. August 2012.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel – Latuda® (Lurasidon): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Newsletter/2015-01.html>. Neue Arzneimittel 2015-01 vom 16. Januar 2015.
- 3 Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951-962.
- 4 Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U: Neue Arzneimittel: Verfügbarkeit von Daten zum therapeutischen Stellenwert bei Markteinführung. Dtsch Arztebl 2012; 109: 117-123.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Dr. med. Mariam Ujeyl, MSc, Berlin
mariam.ujeyl@akdae.de

Dipl.-Oecotroph. Claudia Schlegel, Berlin

Was uns sonst noch auffiel

Influenza – welche Impfstoffe gibt es?

Influenza – Definition – Krankheitslast – Überwachung

Die Influenza ist eine Virusinfektion, die sich im Winterhalbjahr auf der Nordhemisphäre und im Sommerhalbjahr auf der Südhemisphäre der Erde epidemisch ausbreitet. Die Falldefinition des Robert Koch-Instituts (RKI) (1) beinhaltet **virologisch** den Influenzavirusnachweis im Rachenabstrich oder **klinisch** die Merkmale plötzlicher Krankheitsbeginn, Husten und mindestens eines der beiden Symptome Fieber oder Schmerzen in Kopf, Muskeln, Gliedern. Gesetzliche Meldepflicht besteht für den direkten Nachweis von Influenzaviren.

Aus den virologischen Untersuchungsergebnissen lässt sich die Krankheitslast der Influenza nicht herleiten. Sie ergibt sich vielmehr aus dem Ergebnis der jährlichen Gesundheitsberichterstattung des Bundes und den regelmäßigen Meldungen im Rahmen der Überwachung durch die über 800 Sentinel-Arztpraxen in Bezug auf virologische Untersuchungen, akute Erkrankungen der Atemwege, Arbeitsunfähigkeiten, Komplikationen, Hospitalisierungen, Todesfälle während eines Influenzageschehens.

Die Überwachung des Influenzageschehens liegt in der Verantwortung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) Influenza im RKI und wird von der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) koordiniert. In Europa gibt es ein European Influenza Surveillance Scheme (EISS) mit enger Zusammenarbeit der Länder und einer wöchentlichen Übermittlung virologischer und epidemiologischer Daten an die WHO.

Bei der Bewertung einer Influenzaepidemie spielen Vergleiche mit Daten aus influenzafreien Perioden eine maßgebliche Rolle. Die Differenzen zwischen den beiden Perioden werden der Influenza zugeschrieben. Im RKI-Bericht (2) zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland – Saison 2012/2013 – wurden 7,7 Millionen Exzesskonsultationen, 4,3 Millionen Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten und 32.000 grippebedingte zusätzliche Hospitalisierungen dokumentiert. Die Exzessmortalität wurde in diesem Bericht nicht gesondert ausgewiesen. Sie lag bei früheren Influenzaepidemien durchschnittlich zwischen 5.000 und 10.000 (3).

Influenzaviren – Vorkommen – Variabilität – Mutationen

Influenzaviren sind RNA-Viren aus der Familie der Orthomyxoviridae. Sie finden sich nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Säugetieren und Vögeln. Humanmedizinische Bedeutung haben die Serotypen A, B und C. Der Typ A breitet sich epidemisch und pandemisch aus, die Typen B und C vornehmlich epidemisch oder sporadisch.

Das Genom der Influenzaviren besteht aus 8 RNA-Segmenten, die mehrere Oberflächen-glykoproteine (Subtypen) – 15 Hämagglutinine (HA) und 9 Neuraminidasen (N) – kodieren. Die Segmentierung ermöglicht den Viren eine genetische Variabilität. Diese manifestiert sich häufig (jährlich) mit einer geringen Antigenmutation (Punktmutation =

Schneeweiß, B.

„drift“) oder seltener (im Abstand von Jahrzehnten) mit einer drastischen Antigenmutation (Rekombination = „shift“). Da Hämagglutininproteine (HA) und Neuraminidaseproteine (N) auf verschiedenen RNA-Molekülen kodiert werden, können verschiedene Virussubtypen bei Doppelinfektionen im gleichen Wirt untereinander ausgetauscht werden. Dieser Vorgang wird als „Reassortment“ bezeichnet. Er liegt dem Antigen-shift zugrunde und führt zu einer sprunghaften Veränderung der Antigen-spezifität mit neuen A-Subtypen. Dieses Phänomen konnte beim Übergang der Influenzaviren von Vögeln auf Schweine und von dort auf Menschen als Ausgangspunkt für die „asiatische Grippe“ erkannt werden. Schweine fungierten hier sozusagen als „Mischgefäße“ für das Reassortment.

Wegen fehlender Immunität in der Bevölkerung kann es durch diese neuen Virusvarianten zu einer dramatischen Virusausbreitung über alle Erdteile – Pandemie – häufig mit schweren und tödlichen Krankheitsverläufen kommen. Punktmutationen (Antigen-drift) führen dagegen bei Influenza-A- und seltener bei Influenza-B-Viren zu geringeren Veränderungen der Oberflächenantigene und sind verantwortlich für Epidemien oder lokal begrenzte Ausbrüche.

Influenzaimpfstoffe – Bewertung – Vielfalt – Risiko/Nutzen

Zwischen jährlich sich ändernden Strukturen der Influenzaviren und der Herstellung dazu passender Impfstoffe besteht ein Wettlauf, der trotz engmaschiger Überwachung mit frühzeitiger Virusidentifizierung keine Garantie für eine optimale Impfstoffzusammensetzung bietet. Mertens (4) schrieb kürzlich: „Die Influenzaimpfung ist nicht die beste Impfung, aber sicher das Beste, was wir gegen Influenza haben.“

Zur Bewertung eines Influenzaimpfstoffs dienen folgende Kriterien: Die Immunogenität (immunogenicity) eines Impfstoffs sagt etwas über seine Fähigkeit zur Erzeugung einer Immunität aus. Die humorale Immunität kann anhand der Antikörperbildung gemessen werden. Antikörper gegen Hämagglutinine bewirken eine Virusneutralisierung. Antikörper gegen Neuraminidasen behindern eine Virusfreisetzung. Natürliche Influenzaexpositionen hinterlassen einen Antikörpertiter, dessen Spezifität von den induzierenden Influenzavirusantigenen und dessen Höhe vom Alter der Person abhängt. Serumantikörpertiter von mindestens 1:40 im Hämagglutinationstest korrelieren mit der Schutzwirkung (5).

Effektivität bzw. Protektivität (effectiveness) eines Impfstoffs sagt etwas über seine Schutzwirkung aus. Für ihre Bestimmung sind Studien erforderlich. Prinzipiell werden zwei repräsentative Probandengruppen prospektiv und randomisiert mit einem Impfstoff vs. Placebo während einer oder mehrerer Influenzasaisons vergleichsweise auf den (signifikanten) Unterschied definierter Endpunkte wie Morbidität, Hospitalisierung, Mortalität kontrolliert. Ihre Evidenz ist aussagekräftiger als epidemiologische Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien) und diese weisen wiederum eine bessere Evidenz auf als Untersuchungen von Surrogatmarkern (Antikörperbestimmungen) (6).

Traditionelle inaktivierte Spalt- und Subunit-Impfstoffe sind weder hinsichtlich Immunogenität noch hinsichtlich Effektivität optimal. Eine kritische Auswertung bisheriger Studien verweist zwar auf gute Verträglichkeit, vermochte aber keine eindeutigen Aussagen zur Wirkung der Influenzaimpfstoffe zu treffen. Die Autoren fordern eine methodisch einwandfreie Studie, die über mehrere Influenzasaisons läuft (7).

Im Epidemiologischen Bulletin Nr. 42 (8) konnte man am 19.10.2009 folgenden Satz lesen: „Die saisonale Grippewelle auf der Nordhalbkugel 2008 endet mit dem Beginn der Pandemie H1N1 im April 2009.“ Einerseits wird in dieser offiziellen Verlautbarung auf den milden Verlauf der H1N1-Influenza – der sog. Schweinegrippe – hingewiesen. Andererseits hat die globale Verbreitung der Influenzaviren die WHO zur Proklamation einer Pandemie veranlasst, die ihrerseits zu einem beachtenswerten Forschungs- und Produktionsschub von Influenzaimpfstoffen geführt hat.

Wenn wir von einem optimalen Influenzaimpfstoff – unabhängig vom saisonalen Influenzageschehen und unabhängig vom Alter der Impflinge – auch noch weit entfernt sind (6), gibt es inzwischen eine Vielzahl von Influenzaimpfstoffen, die sich gegenüber konventionellen inaktivierten Influenza-Spalt- und Untereinheitenimpfstoffen als überlegen erwiesen haben (9). Squalen-basierte Adjuvanzsysteme, Einbau von Virusantigenen in virosomale Partikel, attenuierte Lebendviren und alternative Applikationsformen (intradermal, nasal) haben in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der Influenzaimpfstoffe beigetragen. Ein Impfstoff mit dem Adjuvanz MF59 – ein Öl-in-Wasser-Impfstoffverstärker – war im Vergleich zu einem trivalenten inaktivierten Impfstoff bei Senioren mit einem zu 25 % reduzierten Risiko für Hospitalisierung infolge Influenza assoziiert (10). In einer prospektiven Studie verhinderte ein virosomaler Impfstoff bei geimpften im Vergleich zu ungeimpften Kindern in 88 % der Fälle (2 vs. 18/1000) eine laborbestätigte Influenza (11). Ein attenuierter Lebendimpfstoff verbesserte bei Kindern im Alter bis zu 17 Jahren die Erkrankungsrate um 48 % (4,2 vs. 8,1 %) im Vergleich zu einem inaktivierten trivalenten Impfstoff (12).

Im Ergebnis ihrer Literaturrecherche gelangen Wutzler et al. (9) zu einer differenzierten Betrachtung einzelner Influenzaimpfstoffe hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und ihrer Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Schlussfolgernd stellen sie in ihrer Publikation fest, dass es in der Praxis darum geht, für jede Zielgruppe die jeweils am besten geeigneten Influenzaimpfstoffe auszuwählen. Das Ergebnis ihrer Literaturrecherche haben sie tabellarisch zusammengefasst. Es ist in der Tabelle 1 abgewandelt wiedergegeben.

Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche (nach (9))*

Zielgruppe	Besonderheiten	Impfstoffklasse	Zulassung
immunologisch naive Kinder	Grundimmunisierung	lebend-attenuiert TIV-virosomal	ja (ab 2 Jahren) ja (ab 6 Monaten)
Kinder mit Grundimmunität, Personen ≥ 9 Jahre	Auffrischimpfung ausreichend	TIV TIV-virosomal TIV-intradermal	ja ja ja (ab 18 Jahren)
Personen ≥ 65 Jahre	starker Immunstimulus notwendig	TIV-adjuvantiert	ja (ab 65 Jahren)
Personen mit Grunderkrankungen	wie jeweilige Alters- gruppe	Impfstoff entsprechend dem vermuteten Immunstatus	siehe Gruppen 1–3

TIV = trivalent

* Anmerkung der Redaktion: Die hier aufgeführten verschiedenen Indikationsgebiete bedeuten nicht automatisch eine Impfeempfehlung für sonst gesunde Patienten.

Neben der Schutzwirkung (Effektivität – effectiveness) sind bei der Bewertung der Influenzaimpfung auch Kosten-Nutzen-Überlegungen (Effizienz – efficiency) von Bedeutung. Influenzasaisons dauern in aller Regel zwischen November und April mehrere Wochen. Sie belasten die Volkswirtschaft jedes Jahr, wie der Bericht des RKI zur Influenzasaison 2012/2013 (9) mit etwa 3,4 Millionen Arbeitsunfähigkeiten zeigt. Kosten-Nutzen-Analysen liegen in der Literatur vor. Mit Hilfe von Modellrechnungen gelangen die Autoren (13-15) zu dem Schluss, dass Influenzaimpfungen bei guter Verträglichkeit nicht nur eine Abmilderung des Krankheitsverlaufs bei Geimpften, sondern mit einer Reduktion der epidemischen Ausbreitung der Influenzaviren auch eine günstige Kosten-Nutzen-Relation erzielen. Akzeptanz und Umsetzung der Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) (16) sind in der Bundesrepublik allerdings mit ca. 40 % verbesserungswürdig (17).

Fazit

- Die Influenza ist eine epidemisch auftretende Virusinfektion. Senioren, chronisch Kranke, Säuglinge und Kleinkinder gelten als Risikogruppen. Außerdem geht eine Influenzaepidemie infolge zahlreicher Arbeitsunfähigkeiten mit beachtlichen volkswirtschaftlichen Einbußen einher.
- Influenzaimpfungen sind nebenwirkungsarm und bewirken in Studien eine Reduktion von Krankheits-schwere und Hospitalisierungen, ohne im Einzelfall eine Infektion sicher zu verhüten.
- Die Variabilität der Influenzaviren erfordert eine jährliche Anpassung des Impfstoffs an die Erregerstruktur der zirkulierenden Viren. Die Vielzahl zugelassener Influenzaimpfstoffe erfordert eine differenzierte Auswahl des für die jeweilige Zielgruppe geeigneten Impfstoffs.
- Mit dem Ziel einer Minimierung der Virusausbreitung ist bei allen Personengruppen, für die die STIKO eine Impfung empfiehlt, eine Impfquote von mindestens 70 % notwendig.

Literatur

- 1 Diercke M, Benzler J, Schöneberg et al.: Falldefinitionen für die Surveillance meldepflichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland, Ausgabe 2015. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2014; 57: 1107-1110.
- 2 Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/2013. Berlin: Robert Koch-Institut, 2013.
- 3 Robert Koch-Institut (RKI): Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/2013. Epidemiologisches Bulletin 2015; Nr. 3: 17-20.
- 4 Mertens T: Influenzaimpfung: Das Ende der Einfachheit. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 791-792.
- 5 Heininger U, Jilg W: Influenza (Grippe). In: Spiess H, Heininger U, Jilg W: Impfkompendium. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2012; 175-181.
- 6 Grund S, Wichmann O, Mertens T, Hengel H.: Konzepte, Wirksamkeit und Perspektiven pandemischer und nicht-pandemischer Influenzaimpfungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; 56: 76-86.
- 7 Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA et al.: Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 2: CD004876.
- 8 Robert Koch-Institut (RKI): Influenzasurveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza: Rückblick auf starke saisonale Grippewelle im Winter 2008/09, Monitoring der Neuen Influenza im Sommer 2009 und Vorausschau auf die Saison 2009/10. Epidemiologisches Bulletin 2009; Nr. 42: 427-430.
- 9 Wutzler P, Hardt R, Knuf M, Wahle K: Zielgruppenspezifische Wahl des Impfstoffs bei Grippeimpfung. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 793-798.
- 10 Mannino S, Villa M, Apolone G: Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. Am J Epidemiol 2012; 176: 527-533.
- 11 Salleras L, Domínguez A, Pumarola T et al.: Effectiveness of virosomal subunit influenza vaccine in preventing influenza-related illnesses and its social and economic consequences in children aged 3-14 years: a prospective cohort study. Vaccine 2006; 24: 6638-6642.
- 12 Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P.: The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. Vaccine 2012; 30: 886-892.

(Zitate 13–17 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

- 13 Kressin BW, Hallauer JF: Influenza: Ökonomische Bedeutung der Schutzimpfung. Dtsch Arztebl 1999; 96: A-342-343.
- 14 Szucs T, Behrens M, Volmer T: Volkswirtschaftliche Kosten der Influenza 1996 – Eine Krankheitskostenstudie. Med. Klin 2001; 96: 63-70.
- 15 Windorfer A, Ryan J, Zoellner Y: Ökonomische Bewertung von Grippeimpfungen am Arbeitsplatz in Deutschland. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2006; 41: 248-253.
- 16 Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2014. Epidemiologisches Bulletin 2014; Nr. 34: 305-338.
- 17 Poethko-Müller C, Schmitz R: Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; 56: 845-857.

Prophylaxe der Höhenkrankheit mit Acetazolamid (Diamox®)

Höffler, D.

Heute noch in der Praxis, morgen geht's nach Tirol auf eine Hütte von ca. 2500 m. Der Seilgefährte, auch Arzt, hat ebenfalls nur eine Woche Zeit, der Bergführer ist engagiert. Übermorgen soll dann ein Dreitausender „gemacht“ werden. Diese Planung entspricht dem Tempo unserer Zeit, und meistens geht sie ja auch gut, auch wenn die letzten Meter vor dem Gipfel verdammt mühselig werden, und wegen eines flauen Gefühls im Magen will auch die Tiroler „Vesper“ nicht so recht rutschen, aber alles hält sich in Grenzen. Wenn es nun aber schlimmer kommt?

Das „Merkblatt für Beschäftigte und Reisende – Höhenkrankheit“ des Auswärtigen Amtes rät, nach Erreichen von 2500 m täglich die Höhe um 300 m zu steigern und bei etwa 3000 m eine Woche zu verweilen. Sicher ein guter Ratschlag, aber welcher Bergsteiger und Skifahrer hält sich daran?

Die Höhenkrankheit macht sich etwa ab 3000 m bemerkbar. Typisch ist eine allgemeine Schwäche (jeder Schritt wird zur Qual), Kopfschmerzen, unruhiger Schlaf, Appetitlosigkeit bis hin zu Übelkeit und Erbrechen, im schlimmsten Fall kommt es zum Hirn- und Lungenödem. Bei nicht akklimatisierten Bergsteigern finden sich Symptome bei 10–25 % ab einer Höhe von 3000 m, bei einer Höhe ab 4500 in 50–80 % der Fälle. Menschen unter 40 und Frauen sind häufiger betroffen. Guter Trainingszustand schützt nicht. Die beste Therapie ist das Absteigen, notfalls Herunterschaffen des Kranken auf 3000 m oder niedriger.

Low et al (1) gingen nun der Frage nach, ob man mit Acetazolamid (Diamox®) eine wirksame Prophylaxe betreiben kann. Carboanhydrasehemmer wie Acetazolamid hemmen die tubuläre Rückresorption von Bikarbonat und steigern die Na^+ und K^+ -Ausscheidung, wirken also diuretisch. Sie bedingen höher dosiert und länger gegeben eine hyperchlorämische Azidose und senken also den pCO_2 -Wert. Durch die Azidose wird die Atmung stimuliert. Acetazolamid reduziert die Kammerwasserproduktion und wird heute wohl nur noch in dieser Indikation gegeben. Die wichtigsten UAW sind Blutdruckabfall, Schwindel, Tinnitus, Parästhesien, Übelkeit, Magenschmerzen. Eine Zulassung zur Prophylaxe oder Behandlung der Höhenkrankheit existiert nicht.

Die oben genannte Übersicht von Low et al. berücksichtigt elf placebokontrollierte Arbeiten. Die Dosierungen lagen bei 250, 500 und 750 mg. Zur Definition hielten sie sich an die Lake Louise Consensus Criteria (2): Bestand Kopfschmerz und eines der folgenden Symptome Appetitlosigkeit, Schwindel, Übelkeit, Schlaflosigkeit, wurde von Höhenkrankheit gesprochen, bestanden mehr als drei der Kriterien, von akuter Höhenkrankheit.

Die Ergebnisse fasst Tabelle 1 zusammen (siehe nächste Seite).

An der Wirksamkeit des Acetazolamid ist also wohl kein Zweifel. Es zeigt sich, dass eine Dosis von 250 mg nicht weniger bringt als höhere Dosen. Dies ist sehr erfreulich, denn natürlich hängen die oft sehr unangenehmen UAW an der Höhe der Dosis. Die NNT von 6 macht eine Verordnung vertretbar.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse nach (1)

Dosis	Teilnehmer	Ereignisrate		Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall)	Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Evidenz	Number Needed to Treat (95 % Konfidenzintervall)
		Kontrolle	Acetazolamid				
250	448	0,35	0,19	0,54 (0,39–0,74)	0,41 (0,26–0,64)	hoch	6 (5–11)
500	907	0,30	0,14	0,47 (0,36–0,62)	0,37 (0,26–0,52)	hoch	7 (6–9)
750	157	0,56	0,20	0,35 (0,21–0,57)	0,20 (0,10–0,41)	moderat	3 (3–5)
Gesamt	1512	0,33	0,16	0,47 (0,39–0,57)	0,36 (0,28–0,46)		

Fazit

Die beste Prophylaxe ist und bleibt die Akklimatisation. Ist diese nicht möglich, sollte am Tag vor dem Aufstieg 250 mg Acetazolamid gegeben werden sowie an den fol-

genden drei Tagen. Bei dieser Dosis ist ein relativ hoher Schutzeffekt (NNT 6) bei erträglichen Nebenwirkungen zu erwarten. Es bleibt allerdings ein „Off-Label-Use“.

Literatur

- 1 Low EV, Avery AJ, Gupta V et al.: Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6779.
- 2 Almay C, Booth A, Wright A, Bradwell A: Acute altitude illnesses. *BMJ* 2011; 343: d4943.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

In eigener Sache

Verleihung der Ernst-von-Bergmann-Plakette an Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seit 1981 ist Prof. Schwabe Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (seit 1994 ordentliches Mitglied der AkdÄ), für deren Belange er sich kontinuierlich auf verschiedenen Gebieten engagiert.

Der Pharmakologe Prof. Schwabe ist sowohl Experte in der experimentellen Grundlagenforschung als auch in anwendungsbezogener Forschung zur Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Arzneitherapie.



Foto: AkdÄ

Von Anbeginn der Veranstaltung „Therapiesymposien der AkdÄ“ ist Herr Prof. Schwabe als Hauptreferent tätig. Sein Vortrag zu „Neuen Arzneimitteln“ ist seit Jahren fester Bestandteil der mehrmals jährlich durchgeführten AkdÄ-Fortbildungsveranstaltungen. Seine durchaus kritische Bewertung neu in den Markt eingeführter Arzneimittel sorgt regelmäßig für zahlreiche Zuhörer. Es ist dem Engagement von Prof. Schwabe zu verdanken, dass das Interesse an diesen Veranstaltungen ungebrochen hoch ist. Er hat dabei stets die praktische Tätigkeit der Ärzte im Blick und gibt Hinweise für die tägliche Verordnungspraxis. Die teilnehmerorientierte Vermittlung objektiver und aktueller Informationen steht dabei stets im Vordergrund. Mit seiner didaktischen Begabung gelingt es ihm stets, auch hochkomplexe pharmakotherapeutische Themen zu vermitteln.

Die Aufgabe der AkdÄ, die Ärzteschaft in rationaler und wirtschaftlicher Arzneitherapie auch im Rahmen ärztlicher Fortbildungsveranstaltungen zu informieren und zu beraten, ist ohne den Arzneiverordnungs-Report (AVR) – dessen langjähriger Mitherausgeber Prof. Schwabe ist – undenkbar.

Viele Jahre lang war Prof. Schwabe (bis Ende 2014) Mitglied des Beirats des AkdÄ-eigenen arzneimittelkritischen Bulletins „Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP). Hier hat er sein profundes Wissen zur Arzneitherapie in vielfältiger Weise eingebracht.

Für seine Verdienste um die ärztliche Fortbildung wurde Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, langjähriger Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Heidelberg und ebenfalls sehr langjähriges ordentliches Mitglied der AkdÄ, am 19. Juli 2015 mit der Ernst-von-Bergmann-Plakette geehrt.

Vorstand und Geschäftsführung gratulieren Herrn Prof. Schwabe auf das Herzlichste zu dieser Ehrung und danken für die langjährige erfolgreiche Zusammenarbeit und freundliche Verbundenheit mit der Arzneimittelkommission. So wird Prof. Schwabe auch weiterhin auf den Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ als Referent zu hören sein.

Im Namen des Vorstands und der Geschäftsstelle der AkdÄ

Dr. med. Katrin Bräutigam, Berlin
Geschäftsführerin



Foto: privat

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe wurde am 19. Juli 1935 in Göttingen geboren.

Prof. Schwabe legte 1954 am Höltz-Gymnasium in Wunstorf die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte er in Göttingen und Wien Medizin.

1959 wurde er mit der bei Ludwig Lendle (1899–1969) am Pharmakologischen Institut der Georg-August-Universität Göttingen angefertigten Dissertation „Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) aus verschiedenen Geweben des Meerschweinchens im akuten und protrahierten anaphylaktischen Schock“ zum Dr. med. promoviert.

1961 erhielt er seine Approbation als Arzt.

1966 habilitierte er sich für das Fachgebiet Pharmakologie und Toxikologie mit der Arbeit „Hemmung der Fettsäuremobilisation durch 3,5-Dimethylisoxazol und seine Wirkung auf den Stoffwechsel der Fettsäuren“.

1968 wechselte er an das von Erik Westermann (1923–1978) geleitete Pharmakologische Institut der Medizinischen Hochschule Hannover.

1975 bis 1976 führte ihn ein Forschungsaufenthalt zu der Arbeitsgruppe von John William Daly (1933–2008) an den National Institutes of Health in Bethesda im US-amerikanischen Bundesstaat Maryland.

1979 wurde er Nachfolger von Robert Domenjoz (1908–2000) auf dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1983 folgte Schwabe einem Ruf als Nachfolger von Franz Gross auf den Pharmakologie-Lehrstuhl der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Sein Nachfolger in Bonn wurde Manfred Göthert.

1992 wurde das Heidelberger Institut in drei Abteilungen aufgeteilt, eine „Abteilung für Allgemeine Pharmakologie“, die Schwabe übernahm, eine „Abteilung für Pharmazeutische Pharmakologie“ und eine „Abteilung für Molekulare Pharmakologie“.

2003 wurde Prof. Schwabe emeritiert.

Von der Gründung 1977 bis zur Auflösung 1992 war Prof. Schwabe Mitglied der „Transparenzkommission“ beim Bundesgesundheitsamt, die den Arzneimittelmarkt pharmakologisch-therapeutisch und preislich transparent machen sollte.

1992 bis 1995 und 2000 bis 2003 war er Vorsitzender des „Instituts für die Arzneimittelverordnung in der Gesetzlichen Krankenversicherung“, an dessen Stelle 2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) trat.

Um 1980 schlug der Bundesverband der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) Schwabe vor, gemeinsam mit dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) einen Arzneimittelindex zu erarbeiten, in dem die ärztlichen Arzneiverordnungen zu Lasten der Krankenkassen der Gesetzlichen Krankenversicherung nach Umfang und pharmakologisch-therapeutischer Struktur erfasst werden sollten.

Erstmals für 1984 wurden die Daten jahrweise ausgewertet und als „Arzneiverordnungs-Report“ veröffentlicht. Seitdem ist der „Arzneiverordnungs-Report“ jährlich erschienen. Von 216 Seiten in der 1. Ausgabe von 1985 (Auswertung des Jahres 1984) ist der Report auf 1289 Seiten in der 30. Ausgabe von 2014 (Auswertung des Jahres 2013) gewachsen. Es handelt sich um eine Vollerhebung nach Indikationsgruppen. In der 30. Auflage sind 45 Gruppen enthalten, das Buch zeichnet sich dadurch aus, dass die Indikationsgruppen und einzelnen Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch kommentiert werden, dies unter der Federführung von Prof. Schwabe.

Am 12. Januar 2005 erhielt Prof. Schwabe das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland.

Der Artikel wurde am 21. Juli 2015 vorab online veröffentlicht.

In Memoriam: Professor Dr. med. Walter Rummel (1921–2015)

Kritisches Engagement für eine rational begründete Pharmakotherapie

Wenn die älteren Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) an vergangene Vorstände der Kommission denken, dann werden ihnen immer zwei prominente, wissenschaftlich hochqualifizierte und menschlich nachhaltig eindrucksvolle Persönlichkeiten vor das innere Auge treten: der 2008 verstorbene Internist und Martini-Schüler Prof. Dr. Wolfgang Dölle, Tübingen, und der nur zwei Jahre ältere Pharmakologe Prof. Dr. Walter Rummel, Homburg – beide Ehrenmitglieder unserer Kommission.

Prof. Rummel, 1921 in Freiburg geboren – lebenslang hörte man seiner Sprechweise die süddeutsche Einfärbung an – hatte seine medizinische Doktorarbeit bei dem bekannten Pathologen Prof. Franz Büchner („der heilige Franz“) in Freiburg abgeliefert. Am Düsseldorfer pharmakologischen Institut habilitierte er sich mit einem Forschungsthema, dem er in seiner weiteren wissenschaftlichen Laufbahn immer treu geblieben ist, der Membranforschung, die später dann auch Gegenstand zweier Sonderforschungsbereiche wurde.



Foto: privat

32 Jahre hat er das Homburger Pharmakologische Institut geleitet und dessen Arbeiten zu internationalem Ansehen gebracht. Er war Mitautor eines der bis heute bekanntesten pharmakologischen Lehrbücher, des seinerzeitigen „Forth – Henschler – Rummel“, das auch in seiner nunmehr elften Auflage Studierende in pharmakologisches Denken einführt.

Seine hohe wissenschaftliche Reputation, sein bescheidenes Wesen, seine ausgleichende, das Wichtige vom Unwichtigen klar unterscheidende Art bewirkten, dass sein Rat von zahlreichen wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Gremien gesucht wurde.

So engagierte er sich u. a. auch schon frühzeitig für die allgemeinen Belange der deutschen Ärzteschaft, so als langjähriger Vorsitzender der Ethikkommission der saarländischen Ärztekammer.

Seit 1966 ist sein Wirken eng mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft verbunden, von 1969 bis 1993 gehörte er in wechselnder Funktion dem Vorstand an. Auch dort war auf sein nie nachlassendes kritisches Engagement für eine rational begründete und vernünftige Pharmakotherapie stets Verlass. Von ihm als richtig erkannte Positionen hat er für die Kommission auch nach außen hin in großer Deutlichkeit vertreten.

Von seiner Gründung bis zum Jahre 1992 war Prof. Rummel Vorsitzender des Anfang der 1980-Jahre von der AkdÄ gegründeten Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. Dieser Ausschuss setzt sich aus Fachmitgliedern der AkdÄ zusammen. Als ständige Gäste nehmen heutzutage Vertreter der für Arzneimittelsicherheit zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und Paul-Ehrlich-Institut, PEI), der Giftnotrufzentralen und der Arzneimittelkommission der Apotheker an den Sitzungen teil. Sein Nachfolger in diesem Amt war Prof. Höffler (1992 bis 2008), Darmstadt.

Die Vorstandsarbeit damals war eine ganz andere als heutzutage. Eine Kongregation bedeutender älterer Wissenschaftler erarbeitete sehr sorgfältig Stellungnahmen zu verschiedenen therapeutischen Problemen; man hatte durchaus gute Verbindungen zum Ministerium, die Arbeitsprodukte wurden jedoch von der Ärzteschaft und den Medien nur sehr begrenzt zur Kenntnis genommen – trotz des unermüdlichen propagandistischen Einsatzes des seinerzeitigen Geschäftsführers Dr. Kimbel, den manche mit dem Vorsitzenden verwechselten. Prof. Rummel war, auch im nicht immer ganz einfachen Umgang mit dem damaligen Vorsitzenden Prof. Scheler, Göttingen (1981 bis 1993), durch sein ruhiges, abwägendes Urteil so etwas wie eine vertrauensbildende Maßnahme in Person. Er sprach betont langsam, bedächtig, jedes Wort war überlegt, immer behielt er Pro und Kontra in seiner Argumentation bilanzierend im Blick – blindes Eifern war ihm fremd und widerwärtig.

Für die beiden seinerzeitigen Benjamins des Vorstands, Prof. U. Schwabe und den Autor, gab er oft im Gespräch zu zweit geradezu väterlichen Rat, wenn wir bestimmte Entscheidungen oder politische Ausrichtungen nicht verstehen und akzeptieren wollten.

Im Jahre 2003 ernannte die Kommission Professor Rummel in Anerkennung seiner Verdienste zu ihrem Ehrenmitglied. Seine vorbildliche ärztliche Haltung und sein selbstkritisches Urteil um die medizinische Wissenschaft verdienen unseren Respekt und Bewunderung.

Prof. Rummel verstarb am 4. Juli 2015 im Alter von 93 Jahren in Homburg.

Die Ärzteschaft und die Arzneimittelkommission sind ihm zu ganz besonderem Dank verpflichtet. Wir wollen seiner Gedenken und die Erinnerung an ihn, der uns ärztliches und akademisches Vorbild war, wach halten.

Für Vorstand und Geschäftsstelle der AkdÄ
Professor Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin

Professor Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin
Vorsitzender

Dr. med. Katrin Bräutigam, Berlin
Geschäftsführerin

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Herbst 2015

14.10.2015 – In Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg

15:00–18:00 Uhr – Programm: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>

Tagungsort: **Ärztekammer Hamburg, Weidestraße 122B, 22083 Hamburg**

Mit 3 Fortbildungspunkten zertifiziert.

04.11.2015 – Im Rahmen der 24. Interdisziplinären Seminar- und Fortbildungswoche der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

13:30–17:00 Uhr – Programm: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>

Tagungsort: **Kongresszentrum Yachthafenresidenz „Hohe Düne“, Am Yachthafen 1, 18119 Rostock-Warnemünde**

Mit 5 Fortbildungspunkten zertifiziert.

07.11.2015 – In Kooperation mit der Sächsischen Landesärztekammer und der KV Sachsen

10:00–13:00 Uhr – Programm: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>

Tagungsort: **Sächsische Landesärztekammer, Schützenhöhe 16, 01099 Dresden**

Mit 3 Fortbildungspunkten zertifiziert.

21.11.2015 – In Kooperation mit der Landesärztekammer und der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg

10:00–13:00 Uhr – Programm: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>

Tagungsort: **Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg, Albstadtweg 11, 70567 Stuttgart**

Mit 3 Fortbildungspunkten zertifiziert.

Wissenschaftliches Programm:

- Neue orale Antikoagulanzen
- Pharmakogenetik und -genomik
- Aktuelle Themen und interessante Fälle aus der Pharmakovigilanz
- Antibiotikatherapie
- Einteilung und Behandlung der Hepatitiden
- Neue Arzneimittel – ein Überblick

Die Teilnahme ist kostenlos; als Fortbildungsveranstaltung anerkannt.

Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin

Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555

E-Mail: fortbildung@akdae.de, www.akdae.de

Nähere Informationen zur Fortbildungsveranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) am 04.11.2015 im Rahmen der 24. Interdisziplinären Seminar- und Fortbildungswoche der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berät als wissenschaftlicher Fachausschuss die Bundesärztekammer in allen das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen Fragen. Sie informiert Ärzte über eine rationale Arzneimitteltherapie – unabhängig von den Interessen der pharmazeutischen Industrie – und klärt über Risiken der Therapie auf. In Zusammenarbeit mit den für die Arzneimittelsicherheit zuständigen Bundesoberbehörden ist sie beteiligt an der Erfassung, Dokumentation und Auswertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Im Mittelpunkt der gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung stehen drei Vorträge:

Neue Antikoagulanzen

Dr. med. Hans Wille (ordentliches Mitglied der AkdÄ, Bremen), Facharzt für Innere Medizin und Klinischer Pharmakologe, wird in seinem Vortrag auf den Einsatz der neuen Antikoagulanzen in der Therapie des Vorhofflimmerns eingehen. Gemäß internationalen Leitlinien zählen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zum Standard in der Prophylaxe bei Vorhofflimmern und hohem thromboembolischen Risiko. Sie werden empfohlen aufgrund der langjährigen Anwendungserfahrung mit u. a. der Möglichkeit zur routinemäßigen Kontrolle des antikoagulatorischen Effektes, den Erfahrungen im Umgang mit Blutungsereignissen und dem vorhandenen Antidot. Auf der Grundlage von Studienergebnissen und Anwendungserfahrungen wird diskutiert, für welche Patienten die neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) eine Option sein können. Fragen nach gebotenen Vorsichtsmaßnahmen werden ebenso beantwortet wie Fragen zum Einsatz der Antikoagulanzen in bestimmten patientenindividuellen klinischen Situationen.

Aktuelle Themen und interessante Fälle aus der Pharmakovigilanz

Nach Markteinführung von Arzneimitteln ist die kontinuierliche Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels durch die Pharmakovigilanz erforderlich. Ein wichtiges Instrument sind dabei Spontanmeldungen durch Ärzte, Apotheker und Patienten. Diese außerhalb von Studien „spontan“ gemeldeten Nebenwirkungen können früh wichtige Hinweise zu Arzneimittelrisiken geben.

Dr. med. Thomas Stammschulte (Referent Pharmakovigilanz, Geschäftsstelle der AkdÄ, Berlin), Facharzt für Innere Medizin, wird anhand einer Übersicht der bei der AkdÄ erfassten Fallberichte und mit konkreten Beispielen die Relevanz von spontan gemeldeten Einzelfällen veranschaulichen. Aktuelle Sicherheitsaspekte von Arzneimitteln werden dargestellt anhand von Studien, Bewertungen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur und offiziellen Mitteilungen wie Rote-Hand-Briefen.

Neue Arzneimittel 2014/2015 – eine kritische Bewertung

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe (ordentliches Mitglied der AkdÄ, Heidelberg), Facharzt für Pharmakologie, nimmt eine kritische Bewertung neuer Arzneimittel der Jahre 2014/2015 vor. 2014 wurden 46 neue Arzneimittel zugelassen, 2015 waren es bis Mitte September auch schon wieder 25 neue Wirkstoffe. Auf ausgewählte Wirkstoffe zur Behandlung der Multiplen Sklerose, neue antivirale Wirkstoffe zur Therapie der Hepatitis C und der Hypercholesterinämie wird eingegangen.

Alle Beiträge widmen sich den Themen unter besonderer Beachtung klinisch-praktischer Aspekte der Patientenversorgung. Im Anschluss an die Vorträge besteht hinreichend Möglichkeit zu einer moderierten Fachdiskussion mit den Experten.

Moderation: Dr. med. Katrin Bräutigam (Berlin)
Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie, Geschäftsführerin der AkdÄ

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (Berlin)
Facharzt für Innere Medizin m. S. Hämatologie und Onkologie, Vorsitzender der AkdÄ
Dr. med. Katrin Bräutigam (Berlin)
Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie, Geschäftsführerin der AkdÄ

Fortbildungspunkte: 5

Nähere Informationen zur gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg, der Landesärztekammer Baden-Württemberg und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft am 21.11.2015

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berät als wissenschaftlicher Fachausschuss die Bundesärztekammer in allen das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen Fragen. Sie informiert Ärzte über eine rationale Arzneimitteltherapie – unabhängig von den Interessen der pharmazeutischen Industrie – und klärt über Risiken der Therapie auf. In Zusammenarbeit mit den für die Arzneimittelsicherheit zuständigen Bundesoberbehörden ist sie beteiligt an der Erfassung, Dokumentation und Auswertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Im Mittelpunkt der gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung stehen drei Vorträge von Experten der AkdÄ:

Dr. med. Horst Luckhaupt (Dortmund), Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, wird insbesondere zu HNO-Infektionen vortragen. Akute Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und sind auch in Deutschland für erhebliche direkte und indirekte Krankheitskosten verantwortlich. Eine routinemäßige Verordnung von Antibiotika bei akuten Atemwegsinfektionen ist aufgrund ihrer zumeist viralen Genese und des überwiegend komplikationsfreien Verlaufs in dieser Indikation nicht erforderlich. Bei welchen Patienten ist eine Antibiotikagabe zu empfehlen und welche Aspekte der Risikostratifizierung sind für einzelne Erkrankungen hilfreich? Vorgestellt wird die aktuelle Erreger- und Resistenzsituation im HNO-Bereich sowie eine rationale Antibiotikatherapie.

Dr. med. Hans Wille (Bremen), Facharzt für Innere Medizin und Klinischer Pharmakologe, wird in seinem Vortrag auf den Einsatz der neuen Antikoagulanzen in der Therapie des Vorhofflimmerns eingehen. Gemäß internationalen Leitlinien zählen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zum Standard in der Prophylaxe bei Vorhofflimmern und hohem thromboembolischem Risiko. Sie werden empfohlen aufgrund der langjährigen Anwendungserfahrung mit u. a. der Möglichkeit zur routinemäßigen Kontrolle des antikoagulatorischen Effektes, den Erfahrungen im Umgang mit Blutungsereignissen und dem vorhandenen Antidot. Auf der Grundlage von Studienergebnissen und Anwendungserfahrungen wird diskutiert, für welche Patienten die neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) eine Option sein können. Fragen nach gebotenen Vorsichtsmaßnahmen werden ebenso beantwortet wie Fragen zum Einsatz der Antikoagulanzen in bestimmten patientenindividuellen klinischen Situationen.

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe (Heidelberg), Facharzt für Pharmakologie, nimmt eine kritische Bewertung neuer Arzneimittel der Jahre 2014/2015 vor. 2014 wurden 46 neue Arzneimittel zugelassen, 2015 waren es bis Mitte September auch schon wieder 25 neue Wirkstoffe. Auf ausgewählte Wirkstoffe zur Behandlung der Multiplen Sklerose, neue antivirale Wirkstoffe zur Therapie der Hepatitis C und der Hypercholesterinämie wird eingegangen.

Alle Beiträge widmen sich den Themen unter besonderer Beachtung klinisch-praktischer Aspekte der Patientenversorgung. Im Anschluss an die Vorträge besteht hinreichend Möglichkeit zu einer moderierten Fachdiskussion mit den Experten.

Moderation: Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling (Titisee-Neustadt)
Facharzt für Allgemeinmedizin, Mitglied des Vorstands der AkdÄ

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (Berlin)
Facharzt für Innere Medizin m. S. Hämatologie und Onkologie, Vorsitzender der AkdÄ

Dr. med. Katrin Bräutigam (Berlin)
Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie, Geschäftsführerin der AkdÄ

Fortbildungspunkte: 3



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

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 dieser Publikation.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
 Prof. Dr. med. Michael Freitag
 Dr. med. Ulrich Rosien
 Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

Geschäftsstelle

PD Dr. med. Marios Paulides
 Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker

Grafik & Layout, Satz, Schlussredaktion

Dipl.-Biol. Henry Pacht

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Postfach 12 08 64
 10598 Berlin
 Telefon: 030 400456-500
 Telefax: 030 400456-555
 E-Mail: avp@akdae.de
 www.akdae.de
 ISSN 0939-2017



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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

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 Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Alle Artikel, die in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden, sind urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Erlaubnis des Verlages ist es verboten, Teile der Zeitschrift in irgendeiner Form zu reproduzieren.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2015

