



## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

## Impressum

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

### Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,  
Dr. med. K. Ehrenthal,  
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,  
Prof. Dr. med. R. Lasek,  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,  
Prof. Dr. med. U. Schwabe,  
M. Voss, Arzt,  
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 12 08 64  
10598 Berlin  
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55  
E-Mail: avp@akdae.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,  
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,  
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

### Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2008



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

## Editorial

Zehn Leitfragen an den Pharmareferenten zur Interpretation klinischer Studien Seite 62

## Das aktuelle Thema

50 Jahre nach Contergan – wie steht es um die Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft heute? Seite 65

Neue Standardtherapie für ältere Patienten mit multiplem Myelom Seite 67

„Never change a running horse“  
Anmerkungen zur Substitutionsproblematik bei Epileptikern Seite 68

## Therapie aktuell

Kontrastmittel-Nephropathie – aktueller Stand der Diskussion über die Prophylaxe Seite 70

Aktuelle Therapieentwicklungen beim Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) am Beispiel der Lupus-Nephritis Seite 71

Welches Statin in welcher Dosis? Seite 74

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Paliperidon, ein neues Antipsychotikum Seite 75

ADVANCE – Wirklich ein Fortschritt?  
Perindopril plus Indapamid als Komedikation bei Diabetikern Seite 77

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gewichtszunahme als unerwünschte Wirkung vieler Arzneimittel Seite 78

## Zitate

Impfungen reduzieren Infektionskrankheiten Seite 80

Wirksamer Impfstoff gegen Rotavirus-Gastroenteritis Seite 80

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Antikoagulation bei erblichen Gerinnungsstörungen, Osteoporoserisiko bei Antikoagulation mit kurzkettigen Heparinen Seite 82

Leseranfrage zu unserem Artikel  
Vorhofflimmern: Warfarin auch bei hochbetagten Patienten? Seite 84

## Zehn Leitfragen an den Pharmareferenten zur Interpretation klinischer Studien

Die Flut medizinisch klinischer Informationen scheint immer größer zu werden, wobei mit der Quantität die Übersicht verloren geht. Für 2007 finden sich in Medline über 11.000 randomisierte klinische Studien, allein für den Bereich der Onkologie über 2.500 Metaanalysen (Cochrane), Journal Clubs oder Leitlinien wie die Therapieempfehlungen der AkdÄ bieten eine Orientierung.

Randomisierte klinische Studien (RCT) werden auch im Pharmamarketing genutzt, insbesondere wenn (einzelne) Ergebnisse und deren (selektive) Darstellung zu einem vermehrten Einsatz eines Präparates führen können (1). RCTs zu lesen und zu interpretieren ist zeitaufwendig. Leitfragen, die auch gegenüber dem Pharmareferenten formuliert werden sollten, können bei der Entscheidung helfen, ob es sich lohnt, eine Studie zu lesen. Wer die richtigen Fragen stellt, wird von Werbeaussagen nicht so schnell überrumpelt.

### 1) Welche klinisch relevante Frage beantwortet die Studie?

Die Formulierung einer beantwortbaren klinischen Frage ist der erste von fünf Schritten der evidenzbasierten Medizin (2). Die allgemeine Formulierung „Welchen Effekt hat die Intervention A im Vergleich zur Intervention B beim Patienten X für die Zielgröße Y“ lässt sich auch auf RCTs anwenden, um die klinische Fragestellung der Studie zu formulieren. Zum Beispiel: Welchen Effekt hat die ergänzende Therapie mit Valsartan im Vergleich zur ergänzenden Therapie mit Amlodipin bei über 50-jährigen Hypertonikern mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf kardiale Komplikationen (3)? Mit wenig Übung lässt sich die Frage aus Überschrift und Abstract herauslesen. Auf diese Art kann der Leser schnell entscheiden, ob die Studie überhaupt von Interesse ist. Wenn ich der Frage

nachgehe, ob AT<sup>1</sup>-Antagonisten einen Vorteil gegenüber ACE-Hemmern bieten, brauche ich eine Studie, die einen Vergleich zu einem Kalziumantagonisten untersucht, nicht zu lesen.

### 2) Ist der Endpunkt der Studie klinisch relevant?

Der Patient möchte länger leben und nicht anstelle eines Herzinfarktes einen Schlaganfall erleiden. Bei der Definition eines (primären) Endpunktes einer Studie sollen harte Endpunkte im Vordergrund stehen. Idealerweise verlängert eine Therapie die Lebenszeit oder das Auftreten von Spätkomplikationen. Die Beeinflussung von Laborparametern ist nur klinisch relevant, wenn eine kausale Verknüpfung zu einem harten Endpunkt gegeben ist. Die Blutdrucksenkung mit dem Alphablocker Doxazosin führte in der ALLHAT-Studie zu vermehrten Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Chlortalidon-Behandlung (4). Der Parameter Blutdrucksenkung war hier also nicht mit einem klinischen Überlebensvorteil verbunden.

Bei kombinierten Endpunkten sollte hinterfragt werden, ob ein statistischer Vorteil nur durch die Überlegenheit bei weichen oder einzelnen Endpunkten zustande kommt (5). Die TIME-Studie untersuchte den Unterschied der Katheterisierung im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit Angina pectoris. Die Katheterisierung war der medikamentösen Therapie im kombinierten Endpunkt Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt und Hospitalisierung aufgrund akuter Koronarsyndrome überlegen. Der statistische Vorteil kam jedoch nur durch den weichen Endpunkt Hospitalisierung zu Stande. Bei Tod oder nicht tödlichem Herzinfarkt ist kein Vorteil der Katheterisierung zu erkennen (6).

### 3) Wie sind die Studienteilnehmer charakterisiert? Werden Patientengruppen von der Studie ausgeschlossen?

In klinischen Studien der Phase III und IV werden Studienteilnehmer mit einem charakteristischen Krankheitsbild eingeschlossen. Klinische Studien und Leitlinien werden gelegentlich kritisiert, weil der „Durchschnittspatient“ der Studie nicht dem Patienten in der Praxis entspricht. Beispielsweise beziehen nur wenige Studien gezielt ältere, multimorbide Patienten mit ein. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus dem artifizialen Rahmen der klinischen Studien in die Praxis ist begrenzt. Dies sollte jedoch nicht dazu führen, ein Studienergebnis als unbrauchbar zu qualifizieren.

In klinischen Studien können Patientengruppen ausgeschlossen werden, wenn zum Beispiel Nebenwirkungen erwartet werden. So wurden bei den Zulassungsstudien für Rimonabant Patienten mit substantiellen neurologischen oder psychologischen Erkrankungen ausgeschlossen (z. B. in 7 und 8). Entsprechend sind depressive Erkrankungen und Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen zu einer Kontraindikation bei der Anwendung des Arzneimittels geworden.

### 4) Hat die Vergleichsgruppe eine angemessene Therapie erhalten?

Randomisierte klinische Studien werden konzipiert, um die Wirksamkeit einer (neuen) Therapie im Vergleich zu einer Placebetherapie zu zeigen oder um die Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu einer Standardtherapie zu demonstrieren.

Der Standard sollte dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechen.

chen. Wurde der richtige Wirkstoff gewählt und war die Dosierung angemessen? Zum Beispiel wurde in Studien mit atypischen Neuroleptika der Standard Haloperidol in zu hoher Dosierung eingesetzt, was zu vermehrten Nebenwirkungen in dieser Vergleichsgruppe führte (z. B. 9). In der MOSES-Studie wurde mit Nitrendipin (anstelle eines Diuretikums) keine Standardmedikation der ersten Wahl als Vergleich genommen und der Kalziumantagonist wurde zunächst nur in der halben Standarddosis eingesetzt (10). Auch ist der Vergleich von 40 mg Esomeprazol mit 20 mg Omeprazol bei erosiver Ösophagitis nicht geeignet, die Überlegenheit des Enantiomers bei Dosisäquivalenz zu zeigen, da es sich praktisch um die doppelte Wirkstärke handelt (11).

### **5) Sind die Studienergebnisse statistisch signifikant? – Subgruppenanalyse**

Ein statistisch signifikanter Therapieunterschied ist kein Maß für die klinische Relevanz. Hoch signifikante Studienergebnisse können ohne angemessenen klinischen Vorteil für die Patienten sein. Die Statistik (p-Wert) gibt Auskunft darüber, in welchem Rahmen ein rein zufälliges Studienergebnis akzeptiert wird.

Studien, die kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen, sollten nicht bezüglich ihrer „Tendenzen“ oder Therapieunterschiede interpretiert werden. Wenn ein Therapieunterschied oder Studienergebnis nicht signifikant ist, muss man es als zufällig betrachten.

Statistisch signifikante Ergebnisse aus Subgruppenanalysen können nur eingeschränkt interpretiert werden. Dabei müssen die Subgruppen im Studienprotokoll definiert werden, bevor die Studie durchgeführt wird, ferner ist das Signifikanzniveau der Subgruppe anzupassen (z. B. 12). Nur wenn diese zwei Voraussetzungen erfüllt sind, kann die Subgruppenanalyse von einem „Fischen nach Ergebnissen“ unterschieden werden. Wegen der begrenzten Aussagekraft, z. B. aufgrund der geringen Probandenzahl einer Subgruppe, sollten die Ergebnisse von Subgruppenanalysen

nur zur Generierung weiterer Hypothesen genutzt werden.

### **6) Sind die Studienergebnisse klinisch relevant? – Risikoreduktion und Number needed to treat (NNT).**

In der ASCOT-Studie senkte Atorvastatin im Vergleich zu Placebo bei Bluthochdruckpatienten mit normalem oder geringem Cholesterinspiegel das Herzinfarktrisiko relativ um 36 Prozent (13). Das Studienergebnis wurde entsprechend vermarktet. Das absolute Risiko wurde in der Studie in der Behandlungszeit über 3,3 Jahre von 3,00 (Placebo) auf 1,93 Prozent (Atorvastatin) gesenkt. Die absolute Risikoreduktion (ARR) beträgt 1,07 %, das sind relativ 36 % von 3,00 %.

ARR = 1,07 % bedeutet: Wenn 100 Bluthochdruckpatienten über 3,3 Jahre behandelt werden, können bei 1,07 Patienten ein Herzinfarkt verhindert werden. 94 Patienten (100 : 1,07) müssen über den Zeitraum behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern. Diese Number needed to treat (NNT, hier = 94) gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern.

Die relative Risikoreduktion (RRR) ist abhängig vom Ausgangsrisiko. Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt einen Hinweis auf den klinischen Effekt. Mit ihr lässt sich die NNT berechnen. Es gibt keine Richtschnur, ab welcher NNT sich eine Therapie lohnt. Jedoch sind die Vorstellungen von Fachärzten, Allgemeinärzten und Patienten deutlich unterschiedlich (14).

### **7) Sind die Studienergebnisse klinisch relevant? – Konfidenzintervall**

Therapieunterschiede in klinischen Studien werden meist anhand der Mittelwerte dargestellt. Die Mittelwerte wurden aus den Ergebnissen einer Stichprobe berechnet und sind daher in gewissem Ausmaß unsicher. Um den „wahren“ Wert der Effektgröße oder eines Risikos beurteilen zu können, sollte ein Konfidenz- oder Vertrauensintervall angegeben werden. Das 95 %-Konfidenzinter-

vall gibt an, in welchem Bereich der „wahre“ Messwert mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Die Breite des Konfidenzintervalls hängt unter anderem von der Anzahl der Studienteilnehmer (Größe der Stichprobe) ab und wird mit zunehmender Patientenzahl enger. Wenn die Konfidenzintervalle zweier Mittelwerte sich überschneiden, ist der Therapieunterschied statistisch nicht signifikant. Allgemein gilt: je breiter das Konfidenzintervall, desto unsicherer ist die Aussage.

### **8) Ist die Studiendauer lang genug?**

Bei der (vergleichenden) Beurteilung von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen müssen Studien ausreichend lange durchgeführt werden, um den Therapieeffekt auf harte klinische Parameter beurteilen zu können. Bei der Behandlung des Typ-2 Diabetes reicht die kurzfristige Absenkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes allein nicht aus, um die Beeinflussung kardiovaskulärer Risiken zu beurteilen, wie die aktuelle Diskussion um die Glitazone zeigt. Ähnliches gilt für die Behandlung der Osteoporose, der Hypertonie, depressiver Erkrankungen etc.

### **9) Wurden die Ergebnisse aller Studienteilnehmer ausgewertet?**

Die Studienteilnehmer sollten so ausgewertet werden, wie sie ursprünglich den Therapiearmen zugeordnet wurden. Bei dieser Intention-to-treat-Analyse (ITT) werden zum Beispiel auch Studienabbrecher gewertet, oder die Teilnehmer, die entgegen dem Studienprotokoll auf eine andere Therapie umgestellt werden. Die ITT-Analyse gilt gegenüber der Auswertung „per protocol“ oder „as treated“ als Standard, weil so z. B. Verzerrungen (Abbrüche) aufgrund von Nebenwirkungen erfasst werden. Ferner entspricht die ITT-Analyse am ehesten der Alltagssituation in der Praxis, weil auch dort ein Teil der Patienten nicht die ursprünglich vorgesehene Medikation einnimmt.

In einer einjährigen Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit des neuen DPP-IV-Inhibitors Sitagliptin (Januvia®) mit

Glipizid verglichen (jeweils in der Kombination mit Metformin). Von den ursprünglich 1.172 Patienten wurden nur 798 in die Auswertung per protocol einbezogen. In der Studie brachen 15 % der Teilnehmer unter Sitagliptin gegenüber 10 % unter Glipizid die Therapie wegen unzureichender Wirksamkeit ab. In einer ITT-Analyse hätten diese Studienabbrecher berücksichtigt werden müssen (15).

### 10) Wurde die Studie adäquat verblindet?

Die rein zufällige Zuordnung der Probanden zu den Studienarmen (Randomisierung, allocation concealment) und die Verblindung der Studienteilnehmer und der Behandler sind eine wichtige Voraussetzung, um Behandlungseinflüsse, die nicht der reinen Arzneimittelwirkung zuzurechnen sind, gering und besonders in allen Behandlungsarmen gleich zu halten. In einer klassischen Studie untersuchten K. F. Schulz und I. Chalmers den Einfluss der adäquaten Geheimhaltung der Probandenzuordnung und der adäquaten Verblindung auf Studienergebnisse. Bei der Auswertung von 250 Studien aus Metaanalysen stellte sich heraus, dass bei nicht adäquater Geheimhaltung der Therapieeffekt um 41 % überschätzt wurde, bei nicht adäquater Verblindung um 17 % (16).

Tabelle 1: Checkliste zur Studienbewertung

Studie	+	-	+/-
1 Fragestellung			
2 Ist der Endpunkt der Studie klinisch relevant?			
3 Wie sind die Studienteilnehmer charakterisiert? Wurden Patientengruppen von der Studie ausgeschlossen?			
4 Hat die Vergleichsgruppe eine angemessene Therapie erhalten?			
5 Sind die Studienergebnisse statistisch signifikant? Subgruppenanalyse?			
6 Risikoreduktion und Number needed to treat. NNT =			
7 Konfidenzintervalle angegeben?			
8 Studiendauer ausreichend?			
9 Intention-to-treat Analyse?			
10 Adäquate Verblindung?			

### Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das umfangreiche Literaturverzeichnis, welches beim Autor angefordert werden kann.

*Dr. Holger Neye, Düsseldorf*  
*holger.neye@kvno.de*

1 Dipeptidyl-Peptidase-IV-Hemmer, hemmt den enzymatischen Abbau von Glukagon like peptide u.a. Neues Diabetes-Mittel (AVP 4/2007, Seite 104)

2 Sulfonylharnstoff, in D nicht im Handel

## FAZIT

Die Lektüre und Interpretation einzelner klinischer Studien ist zeitaufwendig. Für die Beantwortung spezifischer klinischer Fragen und für die Überprüfung von Werbeaussagen scheint es jedoch unerlässlich, sich mit klinischen Studien auseinanderzusetzen. Die aufgeführten zehn Leitfragen sollen dazu dienen, einen schnellen Zugang zu einer randomisierten klinischen Studie zu bekommen und

schnell entscheiden zu können, ob es sich überhaupt lohnt, eine Studie zu lesen. Einzelne Fragen können als KO-Kriterien gesehen werden, andere Kriterien sollten für die Gesamtbeurteilung einer Studie berücksichtigt werden. Die zehn Fragen sind natürlich nicht erschöpfend. Bei dem so genannten CONSORT-Statement der Herausgeber medizinischer Fachzeitschriften werden bei-

spielsweise 22 Punkte aufgelistet, die in einer randomisierten klinischen Studie berücksichtigt werden sollen (17). Für einen ersten und einfachen Zugang zu klinischen Studien sollten die hier vorgestellten zehn Leitfragen zunächst reichen. Auch die Frage eines eventuellen Interessenkonfliktes des Autors ist zu stellen.

# 50 Jahre nach Contergan – wie steht es um die Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft heute?

Die in den vergangenen Monaten häufig gestellte Frage lautete: Kann sich so etwas wie Contergan wiederholen? Die Antwort ist „Nein“, wenn die Frage sich auf das Unerwartete bezieht. Die laut Arzneimittelgesetz bzw. Zulassungsrichtlinien vorgeschriebenen Tests schließen weitgehend aus, dass ein teratogenes Mittel ohne Vorwarnung auf den Markt kommt. Beispielsweise war bei den für Ungeborene stark schädlichen Retinoiden gegen Akne und Psoriasis die teratogene Wirkung aufgrund von Tierexperimenten bekannt, und die Anwendung wurde stark reglementiert und an wirksame Verhütungsmaßnahmen gekoppelt. Außerdem wird sich kein Arzneimittelhersteller mehr – wie damals bei Contergan – trauen, sein neues Produkt als nebenwirkungsfrei und geeignet für Schwangere offensiv zu bewerben.

## Häufigkeit angeborener Fehlbildungen

Dennoch stellen äußerlich verursachte Fehlbildungen weiterhin ein Problem dar. Bei über 600.000 Geburten im Jahr in Deutschland rechnet man mit drei Prozent, also etwa 20.000 Kindern mit großen Fehlbildungen, die kosmetisch entstellend, funktionell erheblich einschränkend sind und operativ korrigiert werden müssen. Hinzu kommen Kinder mit mentalen Entwicklungseinschränkungen und kleineren Organanomalien. Nur ein kleiner Prozentsatz dieser vorgeburtlichen Entwicklungsstörungen lässt sich definitiv einem Medikament oder anderen äußeren Faktor ursächlich zuordnen. An erster Stelle unter den teratogenen Noxen steht mütterlicher Alkoholabusus mit mehreren Hundert schwer geschädigten Kindern pro Jahr und einigen Tausend äußerlich kaum auffallenden aber in ihrer Entwicklung lebenslang stark eingeschränkten Kindern. Auf die Zahl von ca. 1.600 Fällen,

die auf einen Folsäuremangel in den ersten Schwangerschaftswochen zurückgehen, hatten wir in AVP 1/2002, Seite 20, hingewiesen.

Die „klassischen“ Antiepileptika sind die am häufigsten verschriebene teratogene Medikamentengruppe, zu der die Valproinsäure gehört, die auch als Phasenprophylaktikum im psychiatrischen Bereich eingesetzt wird. Antiepileptika sind wahrscheinlich jährlich für weitere 200 bis 300 Kinder mit großen Fehlbildungen verantwortlich (siehe auch AVP 1/2002, Seite 17). Im Vergleich dazu besitzen die etablierten Psychopharmaka (auch Lithium) kein erhebliches Fehlbildungsrisiko. Zwar wurde in den vergangenen Jahren diskutiert, ob selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) teratogen sind, z. B. dass etwas häufiger Septumdefekte am Herzen auftreten. Die inkonsistenten Studienergebnisse sind aber allenfalls als schwaches Signal zu werten, das keinen Anlass darstellt, eine notwendige Therapie mit einem erprobten SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram) vorzuenthalten.

Auch bei den anderen in den letzten Jahren diskutierten Medikamenten, wie z. B. ACE-Hemmer im ersten Trimenon (Herz- und ZNS-Fehlbildungen) oder Erythromycin (Herzfehlbildungen, Pylorusstenose) geht es mehr um schwache, bislang nicht bestätigte Signale als um spektakuläre, für die individuelle Schwangere relevante Fehlbildungsrisiken. Kürzlich sorgten Einzelfallberichte zum Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (Ohrenfehlbildungen mit Lippen-Gaumenspalte) für Aufmerksamkeit. Da es sich bisher erst um etwa 50 dokumentierte Schwangerschaftsverläufe handelt, die teils retrospektiv erhoben wurden, ist es für die Berechnung eines spezifischen Risikos zu früh.

## Prävention äußerlich verursachter Fehlbildungen

Obwohl „spektakuläre“ Ereignisse wie beim Contergan kaum mehr zu erwarten sind, bleibt noch viel zu tun, um vorgeburtliche Schädigungen zu vermeiden. Die häufig lebenslang belastenden vorgeburtlichen Entwicklungsstörungen werden im öffentlichen Bewusstsein im Vergleich zu Themen wie etwa Krebs oder AIDS unzureichend wahrgenommen.

Beispiele notwendiger Initiativen:

- Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere mit Alkoholgefährdung müssen wirkungsvoller erreicht werden – die Frage nach Alkohol darf weder tabuisiert noch unterbewertet werden.
- Die Medikamentenwahl sollte bei Frauen im gesamten reproduktionsfähigen Alter die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigen und embryonaltoxikologische Erfahrungen in die Therapieentscheidung einfließen lassen. Denn für die meisten Erkrankungen gibt es heute Medikamente, die hinreichend für die Schwangerschaft untersucht sind, um ein nennenswertes Risiko für das Ungeborene auszuschließen. Bei den Antiepileptika zum Beispiel müsste das heißen, schon ab der Pubertät bei Mädchen wenn irgend möglich auf Valproinsäure zu verzichten und Alternativen einzusetzen.

Ungenügende Datenlage sowie Schwierigkeiten mit der Interpretation epidemiologischer Studien und der üblichen Warnhinweise begünstigen eine Fehleinschätzung des Arzneimittelrisikos mit der Folge, dass

- notwendige Verordnungen (ggf. auch Off-label) unterbleiben oder verschriebene Medikamente nicht eingenommen werden,

- nach bereits erfolgter Einnahme vermeintlich suspekter Medikamente erwünschte und intakte Schwangerschaften abgebrochen werden oder eine nicht gerechtfertigte (invasive) Diagnostik durchgeführt wird.

Es wäre naiv zu behaupten, äußerlich verursachte angeborene Schäden ließen sich vollständig vermeiden. Eine Schwangere mit ernsthafter Erkrankung, wie zum Beispiel einer Epilepsie, muss behandelt werden, ggf. auch mit potentiell riskanten Medikamenten, wenn sichere Arzneimittel nicht zur Verfügung stehen oder nicht ausreichend wirken. Eine hundertprozentige Unbedenklichkeit gibt es ohnehin zu keinem wirksamen Medikament. Generell muss jeweils das Mittel mit der besten Erprobung in der Schwangerschaft ausgewählt werden. Dieser Prozess der vergleichenden Risikobewertung bedarf kontinuierlicher Aktualisierung durch systematische Dokumentation und Auswertung behandelter Schwangerer. Schwangerschaftsverläufe unter Medikation sollten (siehe unten) gemeldet werden.

### Instrumente zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit

Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft wurde in einigen Ländern eine Änderung der Zulassungsordnung für Arzneimittel vorgeschlagen. Dabei ist sogar erörtert worden, Schwangere unter bestimmten Voraussetzungen an klinischen Studien vor der Marktzulassung zu beteiligen. Mit Ausnahme schwangerschaftsspezifischer Medikamente sprechen jedoch nicht nur ethische Gründe gegen eine Lockerung des Ausschlusskriteriums Schwangerschaft. Neue Produkte stellen nicht selten Pseudoinnovationen („Me too“) dar, von denen keineswegs automatisch ein Fortschritt für den Patienten gegenüber bewährten Produkten anzunehmen ist. Für neue Arzneimittel sollte daher zunächst ein unzweifelhafter, erheblicher therapeutischer Vorteil nachgewiesen werden, ehe man sie bei (potentiell) Schwangeren und Stillenden anwendet.

Der schwedische Reproduktionsepidemiologe Bengt Källén hat schon vor 20 Jahren in seinem Lehrbuch den nicht ernst gemeinten Vorschlag gemacht, neue Arzneimittel primär auch Schwangeren zu verordnen. Die Gesamtzahl der durch ein neues, noch nicht entdecktes Teratogen geschädigten Kinder wäre dann geringer, weil die „zeitlich konzentrierte“ Exposition (und Schädigung) von Feten nach Marktzulassung den Nachweis einer (ursächlichen) Assoziation erleichtert. Eine solche unabsichtlich hergestellte „Studiensituation“ kann man nachträglich auch in den Contergan-Vorfall hinein interpretieren, wo eine Korrelation von Verkaufsziffern und Anzahl geschädigter Kinder acht Monate später die Beweisführung erleichterte. Allerdings hätte ein größeres Problembewusstsein damals schon eher zur Marktrücknahme oder gar zur erschwerten Zulassung führen können, wie der Entdecker des Contergan-Skandals Widukind Lenz rückschauend mit Hinweis auf in den Jahren vor Contergan publizierte experimentelle Ergebnisse zu anderen Substanzen bemerkte. (Vergleiche hierzu auch die Chronik der AkdÄ, Seite 69 ff.)

Das 2004 etablierte Pharmakovigilanz-Projekt des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat sich inzwischen als wirksames Instrument zur Verbesserung der Datenlage erwiesen. Im Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie in Berlin werden

Schwangerschaftsverläufe im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme protokolliert und beobachtete Assoziationen bewertet. Diese Daten werden in Kooperation mit anderen europäischen Zentren systematisch ausgewertet, um mehr Sicherheit bei der Medikamentenauswahl und beim Risikomanagement nach (tatsächlich oder vermeintlich) problematischer Medikamenteneinnahme zu erreichen.

### Literatur

1. Källén B: Risk assessment and information problems. In: Epidemiology of human reproduction. 1. Aufl., Boca Raton: CRC Press, 1988; 183–189.
2. Lenz W: A short history of thalidomide embryopathy. Teratology 1988; 38: 203–215.
3. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg.): Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 7. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2006.
4. Schröder JM, Düppenbecker H, Müller-Oerlinghausen B, Scheler F: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart. Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am 26./27. April 1952 in Göttingen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003.

*Dr. med. Christof Schaefer, Berlin  
schaefer@embryotox.de*

### FAZIT

Heute vorliegende Studiendaten zu Medikamenten in der Schwangerschaft sprechen überwiegend gegen ein erhebliches teratogenes Risiko. Andererseits sind viele Arzneimittel beim Menschen unzureichend untersucht. Zwar ist das individuelle Risiko selbst nach (versehentlicher) Einnahme der meisten potentiell embryotoxischen Medikamente (abgesehen von Thalidomid und Retinoiden) gering und erfordert nicht die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs. Bei der Therapieplanung sollten aber im gesamten reproduktionsfähigen

Alter der Frau hinsichtlich Wirksamkeit und vorgeburtlicher Verträglichkeit bewährte Mittel bevorzugt werden, um auf eine ungeplante Schwangerschaft eingerichtet zu sein. Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft können Ärzte aller Fachrichtungen beitragen, indem sie dem Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie in Berlin ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)) die Daten exponierter Schwangerer mit deren Einverständnis zur Auswertung übermitteln.

# Neue Standardtherapie für ältere Patienten mit multiplem Myelom

Die Gabe von Melphalan (Alkeran®) und Prednisolon (MP) war seit vielen Jahren Standard in der Therapie des behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms (1;2). Unter anderem durch Studien der Intergroup Francophone du Myelome (IFM) wurde dieser Standard vor einigen Jahren für Patienten im Alter bis 65 Jahren durch eine intensive Chemotherapie (Melphalan 200 mg = MEL200) gefolgt von einem autologen Stammzellrescue ersetzt (3). Eine italienische Arbeit hatte bei Patienten im Alter von 50–70 Jahren die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 42 auf über 58 Monate durch Therapie mit MEL100 (Melphalan 100 mg) gegenüber einer Therapie mit MP gezeigt. Auch in der Subgruppe der 65–70 Jährigen (37 vs. 58 Monate) lies sich ein vergleichbarer Effekt zeigen (4). Die IFM publizierte nun die Ergebnisse ihrer 99-06 Studie, einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten dreiarmigen Studie bei Patienten mit erstmalig behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom im Alter von 65–75 Jahren. Kontrollarm war die Therapie mit MP. Ein Studienarm untersuchte den Stellenwert einer zusätzlichen Behandlung von Thalidomid (MPT). Ein zweiter Studienarm setzte intermediär dosiertes Melphalan (MEL100) ein, gefolgt von einem autologen Stammzellrescue<sup>1</sup>. Primärer Endpunkt war das Überleben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 51,5 Monate. Die mediane Überlebenszeit lag im MP-Arm bei 33,2 Monaten, im MPT-Arm bei 51,5 Monate und im MEL100-Arm bei 38,3 Monate und war für MP gegen MPT und MEL100 gegen MPT signifikant (HR 0,59, 95 % CI 0,46–0,81,  $p = 0,0006$  bzw. 0,69, 95 % CI 0,49–0,81,  $p = 0,027$ ) nicht jedoch für MP gegen MEL100 (HR 0,86, 95 % CI 0,65–1,15,  $p = 0,32$ ). Ähnliche Ergebnisse fanden sich für das progressionsfreie Überleben. Die Ergebnisse müssen in Bezug gesetzt werden zu einer Arbeit von Palumbo et al. (5). Patienten im Alter von 60–85 Jahren mit Multiplem Myelom erhielten die Standardtherapie MP oder MP und zusätzlich Thalidomid (MPT). Die Remissionsrate erhöhte sich dadurch von 47,6 % auf 76,0 %, das zweijahres ereig-

nisfreie Überleben von 27 % auf 54 % ( $p = 0,0006$ ) und das dreijahres Gesamtüberleben von 64 % auf 80 % ( $p = 0,19$ ), letzteres allerdings nicht signifikant. Die Rate an Grad 3–4 Nebenwirkungen stieg von 25 % auf 48 %. Elf von 13 Todesfällen bei den mit Thalidomid zusätzlich behandelten Patienten wurden auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Thromboembolie und Pneumonie zurückgeführt. Daher wurde nach zweijähriger Laufzeit eine prophylaktische Antikoagulation mit Enoxiparin 40 mg/Tag eingeführt.

In einer weiteren Studie der IFM für 75–85 jährige Patienten mit erstmalig behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom wurde ebenfalls randomisiert MP mit MPT verglichen. Die Arbeit ist bisher nur als Abstract publiziert (6). Thalidomid verbesserte die Remissionsrate (mindestens partielle Remission 31 % vs. 61 %), das progressionsfreie Überleben (median 19 vs. 24,1 Monate,  $p = 0,001$ ) und das Gesamtüberleben (median 27,7 vs. 45,3 Monate,  $p = 0,05$ ).

Was ist der Preis, der für den Überlebenszeitgewinn durch die Ergänzung von Thalidomid zu MP zu bezahlen ist? In allen Studien erhöhte sich die Häufigkeit der Grad 3–4 Toxizitäten: Thromboembolische Ereignisse, Neutropenien und Pneumonien waren signifikant häufiger. Die Autoren des Artikels und die Autoren des begleitenden Editorials schlussfolgern dennoch, dass MPT Referenztherapie von unbehandelten älteren Patienten mit Multiplen Myelom sein sollte. Ver-

gleichsstudien mit Lenalidomid und Bortezemib fehlen bislang.

## Literatur

1. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-3842.
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU et al.: Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-1685.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
4. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT et al.: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104: 3052-3057.
5. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al.: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-831.
6. Hulin C, Virion J, Leleu X et al.: Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) to melphalan-prednisone (MP) in patients 75 years of age or

## FAZIT

MP (Melphalan + Prednisolon) allein ist auch in der Therapie älterer Patienten (65–75 Jahre) nicht mehr Standard in der Therapie des neu diagnostizierten behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms. Die Ergänzung durch Thalidomid ist trotz erhöhter Toxizitätsrate, aber angesichts eines medianen Überlebenszeitgewinns von ca. 18 Monaten zu empfehlen. Wesentliche zusätzliche Toxizität-

ten sind thromboembolische Ereignisse, deren Häufigkeit aber durch prophylaktische Therapie gesenkt werden kann, Neuropathie und Ermüdbarkeit. Der Stellenwert von Thalidomid im Vergleich zu anderen Substanzen, wie Lenalidomid oder Bortezomib bleibt sowohl bezüglich der Effektivität als auch des Toxizitätsprofils abzuwarten.

older with untreated multiple myeloma (MM). Preliminary results of the randomized, double-blind, placebo controlled IFM 01-01 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 8001.

*Dr. med. Ulrich Wedding, Jena  
ulrich.wedding@med.uni-jena.de*

<sup>1</sup> Re-Transfusion zuvor über eine Apherese gesammelter und kryokonservierter hämatopoetischer Stammzellen nach Hochdosischemotherapie zur Rekonstitution der Hämatopoese.

---

## „Never change a running horse“ Anmerkungen zur Substitutionsproblematik bei Epileptikern

Die antikonvulsive Therapie hat das Ziel, große und kleine Anfälle zu vermeiden. Sie wirkt bekanntlich nicht kausal, sondern hebt die Schwelle für das Auftreten von epileptischen Anfällen an. Jeder unvorhersehbare Anfall mit Bewusstlosigkeit mit und ohne Konvulsionen birgt das Risiko in sich, dass Patienten sich und andere schwer gefährden (Straßenverkehr, Schwimmbad, Treppe). Im Falle des Auftretens in der Öffentlichkeit kommt es in aller Regel zum Einsatz des Notarztes und zu anschließender stationärer Aufnahme ins Krankenhaus für einige Tage. Das Krankheitsbild der Epilepsie ist sehr uneinheitlich. Die Anfallshäufigkeit ist schwer prognostizierbar. Für das mögliche Auftreten von Anfällen gibt es keine zuverlässigen Prodromi und nur wenige Lebenssituationen mit Vorhersagecharakter, ausgenommen Alkoholmissbrauch, Schlafentzug und oft auch flackerndes Licht (Diskothek). Schwer einstellbare Anfallsranke finden sich in allen Altersstufen, allerdings mit einer deutlichen Dominanz im Kinder- und Jugendalter.

Das medikamentöse Arsenal zur Anfallsbehandlung, welches im Wesentlichen Jahrzehntelang auf Barbiturate, Benzodiazepine, Valproinsäure, Phenytoin und Carbamazepin begrenzt war, hat sich in den letzten Jahren um weitere und gut verträgliche Wirkstoffe erweitert (unter anderem Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbamazepin, Zonisamid, Topiramaten, Pregabalin). Die Medikation ist sehr häufig eine Kombinationstherapie, wobei nicht selten verlaufs begleitend Dosistationen stattfinden müssen, bis An-

fallsfreiheit über längere Zeiträume registriert werden kann.

Neulizenzierungen, der generische Wettbewerb und die Vielzahl der Präparate haben zu einer schwer überschaubaren Präparateflut auf dem deutschen Markt geführt. Der Druck auf eine wirtschaftliche Verordnungsweise durch die Vertragsärzteschaft hat vor allem bei Neueinstellungen und Therapieumstellungen zu einer Ausschöpfung vorhandener Einsparpotentiale geführt.

So weit, so gut. Neue Probleme entstehen jedoch zurzeit durch Rabattverträge, welche von den Krankenkassen mit den Herstellern abgeschlossen werden und den Apotheker verpflichten, nicht das vom Arzt rezeptierte, sondern das rabattierte Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff abzugeben. Es sei denn, der Arzt hätte auf dem Rezept das Kreuz bei „Aut-idem“ platziert, um die Verantwortung für seine Verordnung einschließlich der Wirtschaftlichkeit umfassend zu übernehmen und so eine Substitution auszuschließen. Dazu sind jedoch auch bei den Antikonvulsiva die Ärzte mehrheitlich nicht bereit. Marktbeobachtungen zeigen: Bei Verordnungen von Antikonvulsiva wird nur eher selten die Substitution ausgeschlossen. In der Regel wählt der Apotheker gemäß Liefervertrag das konkrete Rabattmedikament aus und gibt es an den Patienten ab.

Dies bedeutet für die Mehrheit der Anfallpatienten: Versorgung nach Vertragslage ohne Berücksichtigung der bisherigen ärztlichen Verordnung.

Antiepileptika zählen zu einer Arzneimittelgruppe mit einer problematischen Bioverfügbarkeit. Weltweit warnen deswegen Experten und Fachgesellschaften vor einer solchen Vorgehensweise (1;2). Denn jede medikamentöse Umstellung kann potentiell mit einem schweren Anfall verknüpft sein. Wobei über die Kausalität danach trefflich gestritten werden kann. Der zeitliche Zusammenhang ist aber auf jeden Fall für den Patienten Bezugnehmend und maßgeblich (allerdings auch für die Führerscheinzulassungsbehörden, wenn ein solches Ereignis auf offener Straße stattfindet und somit der Polizei aktenkundig wird).

Der BKK-Bundesverband hat am 2. Juli 2007 offiziell zur „Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 SGB V im Zusammenhang mit der Autidem-Regelung und Rabattverträgen“ festgestellt (aus einem Brief des BKK-Bundesverbandes an den deutschen Apothekerverband, an die Spitzenverbände der Krankenkassen und die KBV sowie Arzneimittelhersteller): „Nach dem GKV-WSG haben rabattbegünstigte Arzneimittel uneingeschränkt Vorrang vor den Abgabebestimmungen des Rahmenvertrages“. Einziger Hinderungsgrund wäre der Substitutionsausschluss durch den Vertragsarzt.

Zur Austauschbarkeit werden nach dem Gesetzeswortlaut eine identische Wirkstärke und Packungsgröße, sowie ein gleicher Indikationsbereich vorausgesetzt. Hinsichtlich der Darreichungsform stehen zur Ersetzung die gleiche, oder eine austauschbare Darreichungs-

form zur Verfügung. Bei gleichen Darreichungsformen bedarf es keiner weiteren Festlegung; gleiche Darreichungsformen sind immer substituierbar. Zu austauschbaren Darreichungsformen hat der Gesetzgeber den G-BA beauftragt, diese – soweit therapeutisch vertretbar – zu gruppieren und in der Arzneimittelrichtlinie festzulegen.

Aus diesen Zusammenhängen folgt:

1. Verordnet der Arzt ein Arzneimittel mit einem Wirkstoff, zu dem der G-BA keine Hinweise nach § 129 Abs. 1a SGBV gegeben hat, darf nur innerhalb der gleichen Darreichungsform substituiert werden. Beispiel: Bei einer Verordnung „Tabletten“ kann nur aus verschiedenen Arzneimitteln in Tablettenform ausgewählt werden.
2. Verordnet der Arzt ein Arzneimittel mit einem Wirkstoff, zu dem der G-BA austauschbare Darreichungsformen bestimmt hat, darf unter den in den Richtlinien bestimmten Darreichungsformen ausgewählt werden.

Nun weiß niemand ganz genau, ob all die Befürchtungen der Fachleute und Fachgesellschaften national und international eintreten werden, wenn man von dem Prinzip abweicht, einen einmal stabil eingestellten Anfallskranken aus reinen Kostengründen auf ein anderes wirkstoffgleiches Präparat mit gleicher Wirkstärke und Darreichungsform umzustellen. Dazu gibt es, wie NICE zutreffend feststellt, keine adäquate Evidenz. Aber es wird auch keine Ethikkommission geben, die einer solchen prospektiven und randomisierten verblindeten Studie ihre Zustimmung erteilen würde (das ist eher eine Frage der Kostenübernahme als der Ethik). Bisher gibt es keine Hinweise für eine Therapieverschlechterung durch die Substitution aufgrund von Rabattverträgen. In der kanadischen Provinz Ontario haben allerdings Andermann et al. (3) rein deskriptiv und retrospektiv beobachtet, dass nach einer Generikaumstellung bei Anfallspatienten ein Fünftel der Gesamtheit wieder auf das Original rückumgestellt werden musste. Die Gründe dafür blieben im Dunkeln (Toxizität? Verlust der Anfallskontrolle?).

Aus all dem ergibt sich eine zutiefst unbefriedigende Situation: Trägt der verordnende Arzt durch Freigabe der Substitution bei Anfallskranken dazu bei, die finanziellen Ressourcen der Kassen zu schonen und sich selbst von Wirtschaftlichkeitsproblemen zu befreien, riskiert er eine Therapieverschlechterung, vor der Experten weltweit warnen. Schließt er die Substitution in der Apotheke aus, um dem Patienten die ggf. mühsam gefundene wirksame Medikation zur Anfallsfreiheit zu bewahren, muss der Patient in der Apotheke zuzahlen, sofern er als „Chroniker“ nicht befreit worden ist. Und der Arzt steht im Prüffall vor einer Begründungspflicht. Also ein klassisches ethisches Dilemma, ausgetragen auf dem Rücken der Ärzte zu Lasten der Patienten.

Es wird heute gefordert, den Patienten in Entscheidungen einzubeziehen. Eine Diskussion darüber, welche Position sie in dieser heiklen Problematik denn vertreten, steht noch aus und sollte von Patientenorganisationen getroffen werden. Bei Rabattverträgen sind Patienten zur Mitwirkung gar nicht vorgesehen. Denn diese werden zwischen den Herstellern und den Krankenkassen abgeschlossen. Verantwortliche Ärzte und leidtragende Patienten sind außen vor.

Zum Eklat könnte es allerdings dann kommen, wenn durch diesen Zwangsumstellungsprozess zur Ausschöpfung von Einsparreserven eine nennenswerte

Zahl von Anfallskranken ein Anfallrezidiv erleidet. Dann werden die verantwortlichen Vertragspartner und die Politiker vermutlich jede Schuld von sich weisen und auf die unteilbare ärztliche Verantwortungsverantwortung hinweisen. Eine Argumentation, die allerdings juristisch gut untermauert ist.

## Literatur

1. Kramer G, Biraben A, Carreno M et al.: Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 46–52.
2. Krämer G, Dennig D, Schmidt D et al.: Generika in der Epilepsitherapie: Was ist zu beachten? *Z Epileptol* 2006; 19: 1–5.
3. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE: Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switch-back rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464–469.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes (aus der Sicht des Neurologen) sind wir Herrn Prof. Dr. med. H. Prange, Göttingen, zu Dank verbunden.

<sup>1</sup> Eherner Grundsatz bei den Wetten im Pferderennsport

## FAZIT

Die Umsetzung der Rabattverträge bei Medikamenten zur Behandlung der Epilepsie führt in der Apotheke zu einer Abgabe von Medikamenten nicht gemäß der ärztlichen Verordnung, sondern gemäß der Vertragslage im Rabattvertrag. Weltweit warnen Experten und Fachgesellschaften vor einer solchen Vorgehensweise, weil möglicherweise Anfallsrezidive durch diesen Umstellungsvorgang provoziert werden kön-

nen. Für die verordnenden Ärzte besteht ein ethisches Dilemma, welches gegenwärtig nur dadurch gelöst werden kann, dass der Arzt bei seiner Verordnung auf dem Substitutionsverbot beharrt, allerdings mit dem Risiko, im Prüffall zur Rechenschaft gezogen zu werden, weil er bewusst verhindert hat, dass vorhandene Einsparreserven ausgeschöpft werden.

# Kontrastmittel-Nephropathie – aktueller Stand der Diskussion über die Prophylaxe

## Einleitung

In Amerika und Europa stellt die Kontrastmittel-Nephropathie (KMN) die dritthäufigste Ursache des akuten im Krankenhaus beobachteten Nierenversagens dar. Sie ist für ca. 10 % aller im Krankenhaus erworbenen Nierenversagen verantwortlich. Freilich kommen hier Definitionsfragen ins Spiel: Oft werden schon geringe Steigerungen des Serumkreatinins als „Nierenversagen“ bezeichnet, was bei anderen zur spöttischen Bezeichnung „Laborkrankheit“ führt. Immerhin aber treten bei bis zu 30 % der Patienten persistierende Schäden, also eine Verminderung der GFR auf.

## Art und Menge sowie Applikationsort der Kontrastmittelgabe

Bisher ist nicht klar, welche Rolle die Osmolarität, die Ionizität und die Viskosität der einzelnen Substanzen für die Pathogenese der KM-Nephropathie spielen. Zusammenfassend gilt aufgrund der jetzigen Datenlage, dass niedrig-osmolare KM (z. B. Iopamidol) den älteren hoch-osmolaren KM (z. B. Amidotrizoesäure) im Hinblick auf die Entwicklung einer KMN überlegen sind. Die Überlegenheit der isoosmolaren KM (z. B. Iodixanol) für die Prävention der KM-Nephropathie wie sie auch in neueren Studien bei Koronarangiographien beschrieben wurde, wird dagegen aufgrund ihrer hohen Viskosität in Studien mittels CT-Untersuchungen in Frage gestellt werden.

Das eingesetzte Volumen hängt sehr stark von der radiologischen Vorgehensweise, der Konzentration und der Art des KM ab. Als Obergrenze gelten gemeinhin 2 ml/kg bei niereninsuffizienten Patienten. Die wiederholte Gabe von KM innerhalb von 22 Stunden wurde in einer Studie als unabhängiger Risikofaktor beschrieben.

Die Frage, ob eine intraarterielle Gabe des KM z. B. bei der Koronarangiographie risikoreicher ist als eine intravenöse z. B. beim Urogramm, ist offen. Das Kontrastmittel erreicht meist immer erst nach Lungenpassage die Nieren. Es gibt lediglich eine prospektive Untersuchung hierzu, und diese zeigte keinen Unterschied. Die suprarenale Administration bringt eine höhere Konzentration des KM in den Nieren aber wohl keine häufigeren Zwischenfälle.

## Prävention

Eine sehr große Anzahl von größeren und kleineren Studien beschäftigt sich mit dem klinischen Problem der möglichen Prävention. Bisher sind trotz dieser Untersuchungen keine klaren evidenzbasierten Richtlinien erschienen, die problemlos in den klinischen Alltag transferiert werden könnten. Gängige Prinzipien sind:

## Einsatz der Nierenersatzverfahren

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2001 poolte die Daten der bis dahin erschienenen verschiedenen randomisierten Studien mit denen einer nicht randomisierten Studie (n = 230) und kam zu dem Ergebnis, dass bisher keine ausreichende Datenlage für den Einsatz der sehr aufwendigen und potentiell auch gefährlichen Nierenersatzverfahren besteht (1). Eine italienische Arbeitsgruppe und eine Gruppe aus Taiwan konnten kürzlich erstmalig einen Vorteil in einer prophylaktischen Hämofiltration (92 bzw. 114 Patienten) oder Hämodialyse (82 Patienten) bei einer Hochrisikogruppe nach Koronarangiographie und perkutaner koronarer Intervention zeigen (2;3). Diese Ergebnisse konnten in der neueren Arbeit zu diesem Thema (424 Patienten) nicht nachvollzogen werden (4). An-

zumerken ist hierbei, dass andere Faktoren die positiven Resultate in den zitierten Arbeiten beeinflussen könnten. So erhalten Patienten während der Hämodialyse und -filtration Antikoagulantien und werden sehr viel intensiver betreut. Die Gerinnungshemmung kann einen präventiven Effekt haben und die aufwändige Überwachung und Behandlung mag die Ursache für die geringere Kurz- und Langzeitmortalität sein.

## Periprozedurale Hydratationen

Ungefähr 30 Jahre nach Einführung der jodhaltigen KM gab es viele, vor allem kasuistische Beobachtungen, dass eine Dehydratation das Risiko des Nierenversagens nach KM-Applikation insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus und praeterminalem Nierenversagen deutlich erhöht. Inzwischen konnte dies anhand einer Reihe von randomisierten kontrollierten Daten, die sich mit der prophylaktischen Hydratation befassen, belegt werden. Dennoch ist es sehr schwer, das wirklich effektivste Hydratations-Protokoll (optimales Volumen, Zeit und Art der Flüssigkeit) aus der gängigen Literatur zu extrahieren. Dies wird dadurch erschwert, dass die Studien bei verschiedenen Patientenpopulationen und mittels unterschiedlicher Definitionen der KMN durchgeführt wurden. Harte klinische Endpunkte wurden so gut wie nicht verfolgt. Zurzeit hat sich neben der i. v. Applikation von Natriumchlorid 0,9 % die periinterventionelle Gabe von Bikarbonat etabliert und wird bereits vielerorts eingesetzt. Da die pro Zeiteinheit gegebene Menge gering ist, wird der Kontrastierungseffekt nicht beeinträchtigt.

## Arzneimittel zur Prävention

Eine Vielzahl von sehr interessanten Tierexperimenten mittels pharmakolo-

gischer Beeinflussung verschiedener Mechanismen, die in die Pathogenese der KMN einfließen, führte zu zahlreichen klinischen Studien. Zusammenfassend konnten kleinere Studien mit Mannitol, Furosemid, Fenoldopam, Dopamin, atrialem natriuretischen Peptid, Kalzium-Kanal-Blockern, ATP-MgC<sub>12</sub>, L-Arginin und mittels eines nicht selektiven Endothelinantagonisten keinen belegbaren Nutzen zeigen.

Akzeptiert durch die meisten Autoren sind:

#### Acetylcystein (ACC)

Seit der ersten Beschreibung durch Tepel (5) wurde dieser Ansatz sehr kontrovers und engagiert diskutiert. Dies vor allem, da ACC ein sehr preiswertes, allgemein gut verträgliches Mittel ist. Trotz einer Vielzahl von Folgestudien (in den letzten Jahren auch zunehmend mittels hoch dosierter i. v. Gabe) und auch einer Vielzahl von Metaanalysen liegt bisher keine generell gültige Empfehlung zum Einsatz von ACC vor, und es muss weiterhin eine große multizentrische Studie, die die Daten zur i. v. Gabe des ACC unterstützt, gefordert werden. Wenn möglich, sollte hierbei die Nierenfunktion nicht mittels Serumkreatinin, sondern z. B. durch Messung des Cystatin-C erfolgen, da kleine Studien einen Einfluss des ACC auf die Schätzung der

glomerulären Filtrationsrate mittels Kreatinin beschreiben.

#### Theophyllin

Auch für Theophyllin liegen unterschiedliche Resultate vor. Interessanterweise sind die Ergebnisse (auch der Metaanalysen) besonders gut bei Patienten, bei denen eine definierte Hydratation nicht erfolgte oder nicht erfolgen konnte und die auf einer Intensivstation lagen. Hier wird der Einsatz auch vielfach empfohlen. Außerhalb der Intensivstation, insbesondere beim Routinegebrauch im Rahmen von Koronarinterventionen ist Theophyllin gegenüber ACC eher ungünstig aufgrund seiner nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Arrhythmie).

#### Literatur

1. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C et al.: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698.
2. Marenzi G, Bartorelli AL: Hemofiltration in the prevention of radiocontrast agent induced nephropathy. *Minerva Anestesiologia* 2004; 70: 189–191.
3. Lee PT, Chou KJ, Liu CP et al.: Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized

controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1015–1020.

4. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J et al.: A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 130–139.

5. Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C et al.: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.

*Prof. Dr. med. Christiane Erley, Berlin  
christiane.erley@sjk.de*

#### FAZIT

Zur Vorbeugung des durch Kontrastmittel induzierten Nierenversagens ist die intravenöse Gabe von physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) die zurzeit etablierte Methode. Dieses Vorgehen ist nicht durch Arbeiten gestützt, die den Kriterien der EBM entsprechen. Wirksam könnten auch eine intravenöse Bikarbonatgabe, ACC oral oder i. v. und die Gabe von Theophyllin sein. Der Nutzen einer prophylaktischen Dialyse oder Hämofiltration konnte bisher nicht bewiesen werden.

## Aktuelle Therapieentwicklungen beim Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) am Beispiel der Lupus-Nephritis

Zu den therapeutisch schwierigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Immunsystems zählt der systemische Lupus Erythematoses (SLE). Klinisch zeigt er eine enorme Variationsbreite zwischen langjährig limitierten und gut beherrschbaren Krankheitsverläufen bis hin zum lebensbedrohlichen Multiorganbefall. Frauen im Reproduktionsalter sind wesentlich häufiger betroffen als Männer (Ratio ca. 9 : 1), auch ethnische Unterschiede sind von großer Bedeutung. Die Tatsache, dass

die meisten außereuropäischen Studien einen großen Anteil an Patienten mit schwarzafrikanischer oder asiatischer Abstammung einschließen, macht die Übertragbarkeit ihrer Daten auf Erkrankte aus europäischen (kaukasischen) Familien schwierig. Patienten mit SLE weisen zusätzlich zu den spezifischen Organschäden ein signifikant gesteigertes Risiko für Dyslipidämien, Atherosklerose, thromboembolische Ereignisse und vaskuläre Schäden auf. Inwieweit das Vorhandensein von Anti-

Phospholipid-Antikörpern die Atherosklerose aggraviert, ist unklar.

#### Krankheitsaktivität – Surrogatparameter – Scores

Zur Bewertung der Krankheitsaktivität müssen Surrogatparameter erhalten. Der Therapeut erstellt dazu eine Kombination aus Anamnese, Klinik, Serologie (Beispiel: Anstieg der anti-dsDNA-AK, Komplementverbrauch, Anstieg des erythrozytengebundenen C4d), Entzün-

dungsparametern (CRP, BSG) und organspezifischen Labortests (Beispiel: S-Kreatinin, nach Formeln geschätzte GFR, Proteinurie, Urinsediment). Allerdings weist nicht jeder Patient mit erhöhter Krankheitsaktivität veränderte serologische Marker auf, und umgekehrt signalisieren Änderungen der Titer nicht zwangsläufig eine drohende oder bestehende Schubsituation. Sehr hilfreich zur Aktivitätsbeurteilung im Langzeitverlauf ist die regelmäßige Erstellung von Aktivitätsscores (z. B. European Consensus Lupus Activity Measurement = ECLAM), um eine Unter- bzw. Übertherapie zu vermeiden.

### Therapieziele Remission und Teilremission

Die Aggressivität der Therapie muss gegenüber ihrer Toxizität abgewogen werden. Das Ziel einer immunsuppressiven Induktionstherapie stellt das Erreichen einer Remission der entzündlichen Lupus-Manifestationen dar, wie sie beispielsweise für die Lupus-Nephritis 2006 vom American College of Rheumatology für die Nierenfunktion, die Proteinurie und die Urinsedimentbefunde definiert worden sind. Sowohl eine komplette Remission als auch eine Teilremission weisen auf einen ungleich günstigeren Langzeitverlauf hin als ein Nichtansprechen. Eine Teilremission wiederum lässt mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv erwarten als eine komplette Remission.

### Antimalariamittel

Chloroquin (CQ) und Hydroxychloroquin (HCQ) sind hilfreich zur Behandlung der Hautmanifestationen und Beschwerden der Muskeln und des Bewegungsapparats. In Langzeitbeobachtungen stellte man unter Antimalarika auch eine signifikante Reduktion neuer Symptome wie leichte Erschöpfbarkeit und Fieber fest sowie ein deutlich höheres Schubrisiko nach Absetzen der Medikation. Der Wirkungsmechanismus ist weiterhin unklar. Unerwünschte Wirkungen (UAW) sind gering. Über die Vermeidung von UAW am Auge durch idealgewichtsadaptierte Dosierung (CQ < 3,5–4 mg/kg/Tag; HCQ < 6–6,5 mg/kg/Tag) wurde bereits früher

an dieser Stelle referiert (AVP 1/1999, Seite 5). Neue Aufmerksamkeit erlangen die Antimalariamittel durch positive Effekte auf Dyslipidämie, Glukosestoffwechsel und die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse. Bei gleichzeitiger Begünstigung der Therapieansprechraten werden die Organspätchäden („damage“) und die Gesamtmortalität gesenkt (LUMINA L-Studie 2007). Insofern sollte möglichst bei allen Erkrankten diese kostengünstige Basistherapiekomponente in das Therapiekonzept einbezogen werden.

### Lupus-Nephritis

Eine Lupus-Nephritis (LN) vom Typ der Immunkomplex-Nephritis kann sich bei bis zu 60 % bei Erwachsenen und bis zu 80 % der Kinder mit SLE entwickeln. Klinische Symptome sind Proteinurie (ggf. mit Ausbildung eines nephrotischen Syndroms), ein „aktives“ Urinsediment (Mikrohämaturie, Zylinder), ein langsamer oder akuter Anstieg der Retentionsparameter und eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie. Bei LN-Verdacht ist eine Nierenbiopsie zur Abklärung der renalen Morphologie zwingend erforderlich. Neben dem Typ der glomerulären Schädigung kann der Pathologe das Ausmaß der tubulo-interstiellen Beteiligung und eine mögliche vaskuläre Mitbeteiligung beurteilen sowie einen Index für Akuität und Chronizität festlegen. Der elektronenmikroskopische Nachweis LE-spezifischer Veränderungen (tubulo-retikuläre Strukturen) sichert oft erstmals die Lupusdiagnose. Eine aggressive immunsuppressive Therapie ist bei den LN-Typen III (fokal-proliferierende LN) und IV (diffusproliferierende LN) erforderlich.

### Cyclophosphamid

Basierend auf den guten Erfahrungen mit einer Induktionstherapie aus Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikosteroiden nach dem NIH-Regime in den 70er und 80er Jahren wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Studien aufgelegt, die eine Reduktion der gefürchteten CYC-Toxizität (Infektionen, Malignominduktion, Infertilität) bei gleich guter Therapiewirkung zum Ziel hatten.

Im Euro-Lupus Nephritis Trial wurden 90 LN-Patienten entweder einer sechsmaligen intravenösen Low-dose-CYC-Pulstherapie (500 mg) im Abstand von 14 Tagen oder sechsmonatlichen Pulsen à 0,5 g/m<sup>2</sup> (adaptiert am Leukozytennadir), gefolgt von zwei vierteljährlichen CYC-Pulsen, unterzogen. Sämtliche Patienten erhielten initial 750 mg Methylprednisolon i. v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen sowie nach Beendigung der Pulstherapie ein remissionserhaltendes Regime aus Azathioprin (AZA) (2 mg/kg/Tag) und Prednisolon oral mindestens bis zum 30. Monat. Die Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von im Median 41 Monaten ergaben eine Remission der LN in 71 % der Low-dose und 54 % der High-dose-Gruppe (n. s.). Therapieversagen wurde in 16 bzw. 20 % (n. s.) beobachtet, ein Rezidiv der LN trat bei 27 bzw. 29 % (n. s.) der Patienten auf. Schwere Infektionen waren in der High-dose-Gruppe häufiger (Houssiau 2002). Auch die Nachbeobachtung dieser Patienten über durchschnittlich sechs Jahre ergab keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich terminalem Nierenversagen oder Verdopplung der S-Kreatinin-Konzentrationen. Darüber hinaus signalisierte ein frühzeitiges Ansprechen auf die Therapie auch ein besseres Langzeitergebnis (Houssiau 2004).

Nicht gesichert ist die optimale Dauer der initialen CYC-Induktionstherapie. Die prospektive Studie von Contreras (NEJM 2004) an 59 Patienten mit proliferativer LN Typ III und IV lässt jedoch darauf schließen, dass eine monatliche Pulstherapie über ein halbes Jahr mit CYC (0,5 bis 1,0 g/m<sup>2</sup>) plus Glukokortikoiden bereits zu einer substantiellen Besserung der Nierenerkrankung führt (83 % der Studienpatienten). In den anschließenden remissionserhaltenden Therapiearmen erwiesen sich AZA (1–3 mg/kg/Tag) bzw. Mycophenolatmofetil (MMF) (500–3.000 mg/Tag) während 72 Monaten Nachbeobachtung gegenüber einer vierteljährlichen Wiederholung der CYC-Therapie hinsichtlich Rezidivfreiheit, terminalem Nierenversagen, Tod bzw. schweren UAW deutlich überlegen. Das Editorial von Balow und Austin (NEJM 350, 2004) setzt sich kritisch mit der Patientenauswahl und eini-

gen Ergebnisinterpretationen dieser Studie auseinander, schmälert jedoch nicht die oben genannte Kernaussage eines günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles der getesteten remissionserhaltenden Substanzen gegenüber CYC.

## Mycophenolat

Mycophenolatmofetil (MMF) als Prodrug der Mycophenolsäure wird seit vielen Jahren mit großem Erfolg als Immunsuppressivum bei der Transplantation solider Organe eingesetzt und hat dort auf Grund der besseren Wirksamkeit das Azathioprin inzwischen nahezu komplett ersetzt. Auch bei der LN zeigten erste kleinere Studien schon 1999, dass MMF, verglichen mit CYC, auch in der Induktionstherapie effektiv ist.

In den letzten Jahren sind vier kontrollierte randomisierte Studien erschienen, die in einer 2007 publizierten Metaanalyse von Walsh (CJASN 2, 2007) zusammengefasst wurden. Die Nierenfunktion war bei allen Patienten höchstens leicht eingeschränkt (Kreatinin 94–113 mmol/l) und die Proteinurie lag zwischen 1,8–4,0 g/Tag. Die Therapiedauer lag jeweils bei sechs Monaten gefolgt vom Fortführen der MMF-Therapie bzw. Wechsel auf AZA im CYC-Arm. Als Ergebnis lässt sich bei insgesamt 268 Patienten mindestens eine vergleichbare Wirksamkeit der MMF-Therapie gegenüber der CYC-Therapie feststellen. Das relative Risiko für ein Therapieversagen lag für MMF 30 % niedriger ( $p = 0,004$ ). Auch das Risiko des Todes oder die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz war in der MMF-Gruppe niedriger, wenn auch der Unterschied auf Grund einer zu geringen Anzahl an erreichten Endpunkten kein Signifikanzniveau erzielte.

Die UAW-Rate war in allen Studien bezüglich Infektionen, Entwicklung einer Amenorrhoe oder einer Leukopenie deutlich höher in der CYC-Gruppe. Gerade eine Amenorrhoe stellt für die oft jungen Patientinnen eine schwerwiegende Nebenwirkung dar. In diesem Zusammenhang muss jedoch erwähnt werden, dass auf Grund beschriebener fetaler Missbildungen unter MMF auch

während der Einnahme von MMF auf eine sichere Antikontrazeption geachtet werden muss. Lediglich gastrointestinale Nebenwirkungen wurden häufiger in der MMF-Gruppe beobachtet. Trotz dieser Ergebnisse sind Metaanalysen immer mit Vorsicht zu betrachten. So war die Dosis an MMF sowie die Applikationsart von CYC nicht in allen Studien gleich. Auch wurden in den Studien unterschiedliche ethnische Gruppen untersucht.

Auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Nephrologischen Gesellschaft 2007 stellte G. Apel eine noch nicht publizierte Studie mit über 300 Patienten vor, die die Gleichwertigkeit einer MMF-Therapie mit der CYC-Gabe bestätigte. Auch er konnte für MMF das deutlich günstigere Nebenwirkungsspektrum bestätigen. Die MMF-Dosis sollte je nach gastrointestinaler Verträglichkeit zwischen 2–3 g/Tag, verteilt auf 2–3 Einzeldosen, liegen. Im Gegensatz zur Situation bei der Transplantation solider Organe, bei der sich die Wertigkeit eines therapeutischen Drug-Monitorings immer mehr bestätigt, gibt es hierzu bei der Lupustherapie keine Daten, so dass derzeit ein Drug-Monitoring nicht empfohlen werden kann. Zusätzlich zu MMF muss, wie auch bei CYC, eine Behandlung mit Glukokortikoiden erfolgen.

Aufgrund dieser Daten sollte nach der aktuellen Studienlage bei Patienten mit gut erhaltener Nierenfunktion und einer Proteinurie bis zu 4 g/Tag primär bevorzugt MMF als Induktionstherapie eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere bei jungen Frauen. Im Falle einer höhergradig eingeschränkten Nierenfunktion oder schwerer Proteinurie von  $> 5$  g/Tag existieren keine Erfahrungen mit MMF. Es ist jedoch festzustellen, dass bei diesem Patientenkollektiv auch die Studienlage bezüglich anderer Therapieansätze sehr begrenzt ist.

## Rituximab

Bei therapierefraktärer LN wurden in den letzten Jahren erstmals gegen B-Zellen gerichtete monoklonale Antikörper (MAB) eingesetzt. Aus Tierexperimenten war bekannt, dass die vorübergehende selektive Entfernung von B-Zellen nicht nur zu einer Reduktion der anti-dsDNA-

Antikörper führt, sondern auch zu einer Verminderung der Zahl der Antigen-präsentierenden Zellen und der Zytokinproduktion. Rituximab (RTX) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der gegen das B-Zell-Oberflächenantigen CD 20 gerichtet ist. CD 20 wird während der B-Zell-Reifung exprimiert, ist jedoch nicht auf Plasmazellen nachweisbar. RTX wurde Ende der 90er Jahre zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen eingeführt und kürzlich für die therapierefraktäre rheumatoide Arthritis zugelassen.

In einer Übersicht von Sfikakis et al (Curr Opin Rheumatol 2005) wurden die in Fallstudien publizierten Ergebnisse von 100 bis zu diesem Zeitpunkt behandelten Patienten mit verschiedenen Organmanifestationen kritisch analysiert. Die Heterogenität und Schwere des Organbefalls, die unterschiedliche immunsuppressive Vorbehandlung sowie die uneinheitlichen RTX-Dosen lassen allerdings nur eine Trendanalyse zu. So erhielten ca. 40 % der Patienten das RTX nach dem für Lymphome empfohlenen Regime (vierwöchentliche Infusionen à 375 mg/m<sup>2</sup>). Bei anderen wurde das für die rheumatoide Arthritis festgelegte RTX-Schema (1000 mg im Abstand von zwei Wochen) angewandt. Ca. 35 % der Patienten erhielten parallel CYC-Infusionen (500–750 mg). Die Bewertung der globalen Lupus-Aktivität anhand verschiedener Scores zeigte eine deutliche Verbesserung bei 80 % aller behandelten Patienten in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Die Mehrzahl der in diese offenen Studien eingeschlossenen Patienten mit proliferativer LN profitierte hinsichtlich einer Verbesserung der Proteinurie und der Nierenfunktionsparameter i. S. einer kompletten oder Teilremission. Eine aktuell publizierte Langzeitbeobachtung bei 32 Patienten mit unterschiedlichen SLE-Manifestationen, darunter 21 LN-Fälle Typ IV, über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 39 Monaten, berichtet von einer Reduktion der medianen Protein-Kreatinin-Ratio im Urin von 446 auf 190 mg/mmol nach sechs Monaten.

Um die Effektivität und die Sicherheit der RTX-Therapie bei LN Typ III und IV

zu prüfen, wurde kürzlich eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Multizenterstudie (LUNAR-Studie, 140 Patienten an 85 Zentren) initiiert, deren Ergebnis die Frage beantworten soll, ob die B-Zelldepletion mit Rituximab zukünftig eine neue Therapiesäule bei proliferativer LN darstellen wird. Weitere Studien unter Verwendung anderer B-Zell-gerichteter MABs sind gegenwärtig in Arbeit.

Einzelberichte über das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter RTX-Therapie führten zu ausführlichen Sicherheitsdiskussionen. Allerdings ist das Auftreten einer PML vereinzelt auch bei SLE-Patienten unter anderen immunsuppressiven Regimen beschrieben worden.

## Literatur

Eine Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Weitere Details auch unter

[www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org);

[www.rheuma-online.de](http://www.rheuma-online.de);

[www.springerlink.com](http://www.springerlink.com)

*Prof. Dr. med. Michael H. Weber,  
Bovenden*

*[mh.weber@goedia.de](mailto:mh.weber@goedia.de)*

*PD Dr. med. Michael Burg,  
Hann. Münden*

*[m.burg@awogsd.de](mailto:m.burg@awogsd.de)*

## FAZIT

Patienten mit SLE und Nierenbeteiligung müssen fast immer immunsuppressiv behandelt werden. Aufgrund der heute vorliegenden Studien kann bei Patienten mit gut erhaltener Nierenfunktion unabhängig von den histologischen Veränderungen Mycophenolat als primäre Induktionstherapie eingesetzt werden. Bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion

sollte eine maximal sechsmontige parenterale Cyclophosphamidgabe mit einer sich daran anschließenden Erhaltungstherapie mit Mycophenolat erfolgen. Bei Therapieversagern kann die Gabe von Rituximab erwogen werden, die optimale Dosis ist derzeit noch Thema mehrerer Studien.

## Welches Statin in welcher Dosis?

Unter diesem Titel erschien vor Kurzem eine Übersicht (1). Alle Statine hemmen die Co-Enzym A-Reduktase, die für die Cholesterinsynthese in der Leber erforderlich ist. Die verschiedenen Substanzen können eine gleiche LDL-Senkung bewirken, wenn sie in äquivalenten Dosen gegeben werden. Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin<sup>1</sup> setzen die Triglyzeridkonzentration etwas stärker herab als Fluvastatin und Pravastatin. Außerdem haben die Statine einen Effekt auf den CRP-Spiegel. Ob dies eine klinische Bedeutung hat, ist unklar (2). Bezüglich der präventiven Effektivität der Statine herrscht Einigkeit. Sie wurde durch große Studien mit „harten“ Endpunkten gesichert. Ihre Wirksamkeit ist umso eindrucksvoller, je höher die Blutfettwerte ausgangsliegend sind und je stärker bereits das Gefäßsystem geschädigt ist. Es liegen bisher keine Daten darüber vor, ob die verschiedenen Statine, in Standarddosis gegeben, unterschiedlich effektiv sind. Es fehlen somit Vergleiche von Statin zu Statin. Vergleicht man aber die vorliegenden Studien untereinander, so scheint ein fassbarer Unterschied nicht zu bestehen.

### Bringen höhere Dosen mehr als Standarddosen?

Eine Studie mit Simvastatin zeigte hier keine Differenz. In einer anderen Studie wurden 80 gegen 10 mg Atorvastatin geprüft. Hier zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich des zusammengesetzten Endpunktes (Tod bei koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Reanimation nach Herzstillstand, Schlaganfall). Der Unterschied war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ), die absolute Risikoreduktion (ARR) betrug aber lediglich 2,2 %, was einer NNT von 45 entspricht. Damit hatte diese achtfach höhere Dosis eigentlich keine klinische Relevanz. Zur Primärprävention gibt es keine Studien, die hohe und Standarddosen miteinander vergleichen.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Insgesamt werden die Statine relativ gut vertragen, die beobachteten UAW sind aber, wie aus den Dosisvergleichsstudien hervorgeht, dosisabhängig. An erster Stelle stehen Muskelprobleme (Schmerzen, Krämpfe, Schwäche). Hierbei kann

die Kreatinkinase (CK) erhöht sein. In der Regel sind die Beschwerden erträglich, können aber auch zum Absetzen zwingen. Nach den Autoren der hier zitierten Übersicht schätzt man, dass fünf bis elf Myopathien auf 100.000 Personenjahre kommen. Unterschiede zwischen den verschiedenen Statinen sind nicht erkennbar, es besteht jedoch deutlich eine Dosisabhängigkeit. Treten diese Beschwerden auf und ist die Kreatinkinase (CK) erhöht, kann ein Versuch mit einem anderen Statin und/oder eine Dosisreduktion weiterhelfen. Die Rhabdomyolyse wurde seinerzeit bei Cerivastatin (Lipobay<sup>®</sup>) besonders häufig beobachtet und führte zur Rücknahme des Mittels. Es handelt sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die rasch zum Nierenversagen führen kann. Man rechnet 3,4 Fälle auf 100.000 Patientenjahre. Bei Fluvastatin und Pravastatin scheint diese Nebenwirkung seltener zu sein.

In etwa zwölf Fällen auf 100.000 Patientenjahre kommt es zu einer peripheren Neuropathie. Hier sind zunächst andere Ursachen (Diabetes, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion) auszuschließen. Kommt es nach dem Absetzen

des Statins zur Besserung, kann – bei zwingender Indikation eines Statins – zu einem späteren Zeitpunkt ein erneuter Versuch mit einem anderen Statin und einer niedrigen Dosierung begonnen werden. Weiterhin kann es zu einer asymptomatischen Erhöhung der GPT und der GOT auf etwa das Dreifache der Norm kommen. Dies geschieht bei etwa einem Prozent aller Patienten. Bei der hohen Dosis Atorvastatin (80 mg) wurde diese Nebenwirkung bei zwei bis drei Prozent der Patienten beobachtet. Auch hier ist eine Reduktion der Dosis angezeigt. Ein Übergang auf Gallensäuren-Komplexbildner wie Colesevelam (siehe AVP, Band 35, Ausgabe 3, Mai 2008, Seite 55), Fibrate und Nikotinsäure ist zu prüfen.

### Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Alle Statine sind bei Lebererkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Grapefruitsaft kann über eine Hemmung des Cytochrom P450/3A4 den Spiegel von Simvastatin und ebenso den Spiegel von Atorvastatin (allerdings nur bei hohen Dosen) anheben (3). Die anderen Statine werden auf anderem Wege metabolisiert. Weiterhin ist zu beachten, dass auch andere Substanzen dieses Cytochrom hemmen können, so bestimmte Virustatika, Fungizide sowie die Makrolidantibiotika (Ausnahme: Azithromycin), weiter Verapamil, Amiodaron und Diltiazem. Bei Niereninsuffizienz muss Simvastatin in reduzierter Dosis gegeben werden. Für Atorvastatin gilt, dass nur im Falle einer höheren Dosierung auf Substanzen geachtet werden muss, die auf das Cytochrom P450/3A4 wirken. Pravastatin ist

wasserlöslich und wird anders metabolisiert. So kann es als Alternative für Simvastatin in den oben genannten Fällen angesehen werden. Bei Fluvastatin ist eine Kombination mit Glibenclamid zu vermeiden, da es zu Hypoglykämien kommen kann. Rosuvastatin soll bei schwerer Niereninsuffizienz gemieden werden.

### Kosten-Nutzen-Analyse

Da es mit den wenigen oben genannten Ausnahmen offenbar gleichgültig ist, mit welchem Statin die Cholesterinsenkung erzielt wird, kann folglich das kostengünstigste gewählt werden. Die Standarddosen<sup>2</sup> kosten im Mittel etwa 0,27 (ab 0,23) Euro für Simvastatin (DDD-Kosten nach Arzneiverordnungs-Report 2007). Pravastatin ca. 0,52 Euro, Fluvastatin ca. 0,55 Euro, Lovastatin 0,64 Euro, Atorvastatin ca. 0,58 Euro

### Bei welchen Patienten sollte das Statin gewechselt werden?

Zunächst einmal sollte auf das kostengünstigste Statin umgestellt werden, wenn der Patient auf ein teures Statin

eingestellt ist. Weiter ist umzustellen, wenn dies die Komedikation oder vielleicht die besondere Vorliebe des Patienten für Grapefruitsaft erfordert (siehe oben). Zu beachten bleibt, dass nach jeder Umstellung Kontrollen erforderlich sind, die ihrerseits Zeit und Geld kosten.

### Literatur

1. Which statin, what dose? Drug and Therapeutics Bulletin 2007; 45: 33-37.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Juli 1999; Band 26, Sonderheft.
3. Höffler D: Vorsicht vor Grapefruitsaft-induzierten Arzneimittelinteraktionen. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2005; 32: 119-120.

Hö

<sup>1</sup> In Deutschland derzeit nicht im Handel

<sup>2</sup> Da sich die Apotheken-Abgabepreise oft kurzfristig ändern, können diese Zahlen nur Hinweise geben

<sup>3</sup> Eine Tabelle zur Ermittlung dieses Wertes findet sich bei (2).

### FAZIT

Eine Statintherapie ist grundsätzlich zu empfehlen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder solchen mit einem 10-Jahresrisiko der koronaren Herzkrankheit von mehr als 20 %<sup>3</sup>. Bei der Sekundärprävention kann eine hohe Dosis Vorteile (aber auch mehr UAW) bringen. Bei der Primärprävention ist der Nutzen höherer Dosen nicht nachgewiesen.

Wegen der grundsätzlichen Vergleichbarkeit aller Statine ist das kostengünstigste (zur Zeit Simvastatin) vorzuziehen. Die teureren Substanzen sollten nur eingesetzt werden, wenn eine der seltenen spezielleren Situationen (Komedikation, eingeschränkte Nierenfunktion) gegeben sind.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Paliperidon, ein neues Antipsychotikum

Seit Juli 2007 ist unter dem Handelsnamen Invega® ein neues Antipsychotikum auf dem Markt. Sein Wirkstoff Paliperidon ist der aktive Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon des in der Klinik fest etablierten Risperidons (Risperdal®), dessen Pa-

tent vor kurzem ausgelaufen ist. Ein vergleichbarer Vorgang war z. B. die Einführung von Fexofenadin, des aktiven Metaboliten des Antihistaminikums Terfenadin vor dem Erscheinen von Generika. Invega® ist zur Behandlung der Schi-

zophrenie zugelassen. Neu an dem Präparat sind die retardierte Galenik und der im Vergleich zu Risperidon verkürzte Ausscheidungsweg, der den Lebermetabolismus im Wesentlichen umgeht.

## Neue Galenik

Invega® (Paliperidon Extended Release [ER]) ist ein orales Antipsychotikum, das in einer retardierten Galenik entwickelt wurde. Zur Realisierung der verzögerten Freisetzung wurde die OROS-Technologie (Osmotic controlled Release Oral delivery System) verwendet, die das Prinzip der Osmose ausnützt. Während der Magen-Darm-Passage wird der Wirkstoff kontrolliert über 24 Stunden freigesetzt. Dies führt zu einer gleichmäßigen Blutkonzentration und einer anhaltenden, ausreichend hohen Rezeptorbelegung. So kann die Wirkstoffkonzentration leichter über einen längeren Zeitraum innerhalb des optimalen Bereichs der Rezeptorbelegung von 60–80 %, d. h. des sogenannten „therapeutischen Fensters“, gehalten werden. Es wird erwartet, dass wegen der Vermeidung unnötig hoher Wirkstoffspitzen und der daraus resultierenden Rezeptorüberbelegung weniger extrapyramidalmotorische Störungen wie Dyskinesien auftreten. Die bessere Verträglichkeit soll die Patienten dazu motivieren, das Medikament verlässlich einzunehmen, so dass theoretisch das therapeutische Ergebnis besser wird. Eine Einmalgabe – wichtige Voraussetzung für die Therapietreue – ohne anfängliche Dosistitration könnte möglich sein. Vergleicht man die Tagestherapiekosten (4 mg Risperdal® gegen 6 mg Invega®), so sind die Kosten in etwa vergleichbar (ca. sechs bis sieben Euro/Tag).

## Metabolisierung

Paliperidon wird vorwiegend (> 60 %) renal ausgeschieden. Die Hydroxylierung des Risperidons, die über das Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzym 2D6 (CYP2D6) verläuft, ist im Molekül bereits vorgenommen. Trotzdem wird noch ein Anteil von ca. 4 % der Dosis über CYP2D6 verstoffwechselt, ein jeweils gleich großer Anteil über zwei weitere enzymatische, nicht hepatogene Stoffwechselwege. Das Risiko pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen über das Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzymssystem der Leber ist daher gering.

## Klinische Wirksamkeit

Wirksamkeit und Verträglichkeit entsprechen dem, was man von dem aktiven Metaboliten des Risperidon erwarten konnte. In fünf plazebokontrollierten Zulassungsstudien wurde das Präparat an circa 2000 Patienten getestet. Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Therapie der Schizophrenie sowie eine positive Wirkung auf das psychosoziale Funktionsniveau konnten erwartungsgemäß belegt werden. Die Patientenwerte auf der PANSS-Skala (Positive and Negative Syndrome Scale) verbesserten sich signifikant (> 30 %) ab Tag vier nach Studienbeginn. Die fünf Studien erstreckten sich jedoch nur über einen Zeitraum von sechs Wochen. Studien zum direkten Vergleich mit anderen Antipsychotika und der Muttersubstanz Risperidon liegen bislang nicht vor. Deshalb ist noch keine evidenzbasierte Aussage darüber möglich, ob das Präparat tatsächlich Vorteile gegenüber der Ausgangssubstanz hat. Nachteile hat sie keine.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Unter 6–15 mg Paliperidon ER (extended release: verzögerte Freisetzung) traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 66 % bis 77 % der Patienten auf, wobei das UAW-Profil dem der Mutter-

substanz ähnelt. Es finden sich dosisabhängig extrapyramidal motorische Störungen, prolaktinassozierte unerwünschte Ereignisse (wie Galaktorrhoe oder Amenorrhoe) und kardiale Ereignisse (wie QT-Zeitverlängerungen oder Tachykardie).

## Literatur

1. Falkai P, Haen E, Hargarter L: Paliperidon ER (INVEGA). Der nächste Schritt zur optimalen Schizophrenietherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007
2. EMEA: Produktinformation Invega®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: 25. Juni 2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-PI-de.pdf>. Invega-H-C-746-00-00, zuletzt geprüft: 12. November 2007.
3. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation „Invega® 3 mg Retardtabletten“. Stand: Juni 2007.

*cand. rer. nat. Daniela Schlosser, Regensburg*

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

<sup>1</sup> E-Mail: [ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de](mailto:ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de)  
Internet: [www.amuep-agate.de](http://www.amuep-agate.de)

<sup>2</sup> E-Mail: [renate.grohmann@med.uni-muenchen.de](mailto:renate.grohmann@med.uni-muenchen.de)  
Internet: [www.amsp.de/amsp](http://www.amsp.de/amsp)

## FAZIT

Paliperidon (Invega®) ist der aktive Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon des Risperidons (Risperdal®). Neu an dem Präparat sind die retardierte Galenik und der im Vergleich zu Risperidon verkürzte Ausscheidungsweg. Wegen dieser pharmakokinetischen Eigenschaften wäre es vorstellbar, dass Paliperidon gegenüber der Ausgangssubstanz Risperidon Vorteile bietet. Ob diese sich im klinischen Alltag bewähren, muss im Rahmen des Pharmakovigilanzsystems nach

der Zulassung dokumentiert werden. Die Ärzteschaft bleibt daher aufgefordert, jedes unerwünschte Ereignis unter der Therapie mit diesem neuen Medikament an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Berichtsbogen alle 14 Tage auf der inneren hinteren Umschlagseite des Deutschen Ärzteblattes) bzw. die psychiatriespezifischen Vigilanzsysteme AGATE und AMSP zu melden. Eine Vergleichsstudie mit Risperidon wäre wünschenswert.

# ADVANCE – Wirklich ein Fortschritt?

## Perindopril plus Indapamid als Komedikation bei Diabetikern

Die Blutdrucksenkung ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige pharmakotherapeutische Maßnahme. Ob es alters- und geschlechtsspezifische Schwellenwerte gibt wie bei Nicht-Diabetikern (1) kann noch nicht gesagt werden.

### ADVANCE

In ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and dia-microN-MR Controlled Evaluation) wird der Nutzen der fixen antihypertensiven Kombination Perindopril plus Indapamid versus Plazebo bei Diabetikern geprüft (2). Die Kombination ist in Deutschland zugelassen: Coversum® Combi 4 mg/1,25 mg Tabletten und Pre-

terax® 2 mg/0,625 mg Tabletten/ BiPreterax® 4 mg/1,25 mg Tabletten. Einbezogen wurden 11.140 Patienten von 215 Studienzentren aus 20 Ländern. Neben der Studienmedikation erhielten die Patienten die übliche Therapie. Allerdings durften Thiazid-Diuretika nicht eingenommen werden. Vor Studienbeginn mussten 15 % der Teilnehmer ihr Thiazid sogar absetzen. Das wirkte sich in der »Plazebogruppe« gewiss nicht positiv aus.

Durch die fixe Kombination des ACE-Hemmers Perindopril mit dem thiazidartig wirkenden Diuretikum Indapamid wurden im Vergleich zu Plazebo der mittlere systolische Blutdruck um 5,6 mm Hg und der diastolische Blutdruck

um 2,2 mmHg reduziert. Die mittleren Ausgangswerte betragen 145/81 mm Hg. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt wurde um 1,3 % (16,8 minus 15,5) gesenkt. Das entspricht einem NNT-Wert von 77 (100 dividiert durch 1,3). Dieser Wert ist zwar statistisch gerade noch signifikant ( $p = 0,04$ ), was bei der großen Zahl untersuchter Patienten auch nicht verwundert. Klinisch ist er aber völlig irrelevant! Immerhin wurden 76 von 77 Personen über 4,3 Jahre verborglich mit einem Kombinationspräparat belastet. Die anderen Zahlenangaben sind analog zu interpretieren. Blutdrucksenkungen in diesem Bereich haben eher einen kosmetischen Charakter. Die Auswirkungen auf die klinisch relevanten Endpunkte sind nur mini-

Tabelle 1: ADVANCE (mod. nach 2)

11.140 Patienten ( $66 \pm 6$  Jahre, 43 % Frauen) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit mindestens einem weiteren Risikofaktor (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Mikroalbuminurie, Augenerkrankung usw.). Sechs Woche run-in Periode mit fixer Kombination Perindopril (2 mg) plus Indapamid (0,625 mg). Randomisation: Perindopril plus Indapamid versus Plazebo. Nach drei Monaten wurden die Dosen verdoppelt. Primärer kombinierter Endpunkt: Große makro- oder mikrovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nierenerkrankung oder diabetische Augenerkrankung). Beobachtungsdauer: 4,3 Jahre.

Ereignis	Plazebo (n = 5.571) %	Perindopril/ Indapamid (n = 5.569) %	ARR %	NNT n	NTN n
Primärer Endpunkt	16,8	15,5	1,3	77	76
makrovaskulär	9,3	8,6	0,7	143	142
mikrovaskulär	8,6	7,9	0,7	143	142
Gesamt mortalität	8,5	7,3	1,2	83	82
Kardiovaskulärer Tod	4,6	3,8	0,8*	125	124
Koronares Ereignis	9,6	8,4	1,2	83	82
Cerebrovaskuläres Ereignis	5,4	5,1	0,3	333	332
Augenschäden	46,9	45,4	1,5	67	66
Mikroalbuminurie	23,6	19,6	4,0	25	24

\* Wenn in aktuellen Anzeigen dem »24-Stunden-Duo« eine 18 %ige Senkung der kardiovaskulären Mortalität bescheinigt wird, so handelt es sich dabei um die nichtsagende relative Risikoreduktion (RRR = 18 %, errechnet: 0,8 multipliziert mit 100 und dann dividiert durch 4,6). Tatsächlich wird die kardiovaskuläre Mortalität um 0,8 % reduziert.

ARR: absolute Risikoreduktion

NNT: Number needed to treat

NTN: Number treated needlessly

mal. Lediglich der sekundäre Endpunkt »Mikroalbuminurie« wird deutlicher beeinflusst.

Die Tagestherapiekosten betragen 0,95 Euro, wenn eine N3-Packung zugrunde gelegt wird.

## Literatur

1. Port S, Demer L, Jennrich R et al.: Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175-180.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.: Effects of a fixed combination of per-

indopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.

3. Kaplan NM: Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007; 370: 804-805.

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

## FAZIT

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessert nach dieser Studie eine weitere Senkung des Blutdrucks unter 145/80 mm Hg deren klinische Situation praktisch nicht, wenn man von dem Surrogatparameter »Mikroalbuminurie« absieht.

Die Art der antihypertensiven Therapie sollte sich nach den klassischen differentialtherapeutischen Kriterien (Alter, Symptome, Komorbidität, Komedikation, Verträglichkeit) richten (3).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Gewichtszunahme als unerwünschte Wirkung vieler Arzneimittel

Die Wahrscheinlichkeit, übergewichtig zu werden, nimmt im Laufe des Lebens zu und ergibt sich durch das Zusammenspiel von sozialen, genetischen und anderen Faktoren. Auch Arzneimittel können das Körpergewicht erhöhen: Erwünscht, wie bei Anorexie/Kachexie, aber häufiger unerwünscht wie z. B. unter der Therapie mit Antipsychotika und sogenannten trizyklischen Antidepressiva. Es gibt eine Reihe weiterer Arzneimittel, die zu Übergewicht führen können, die aber oftmals nicht sofort mit dieser Wirkung in Verbindung gebracht werden. Welche Arzneistoffe häufig betroffen sind und welche Bedeutung das für die Arzneimitteltherapie hat, wird im Folgenden dargestellt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind ein wichtiger Grund für mangelnde Therapietreue. Medikamenteninduzierte Gewichtszunahme wird von Patienten als eine ernste UAW angesehen, die die Lebensqualität stark vermindert (1). Es wird berichtet, dass unter einer Therapie mit Neuroleptika ungefähr 40 % der Patienten innerhalb eines Jahres und 75 % innerhalb von zwei Jahren die Einnahme ihrer Medikamente abbrechen und dass einer der am häufigsten genannten Gründe eine un-

gewollte Gewichtszunahme war (2). Auch bei der Therapie von depressiven Erkrankungen, Migräne, einer Hormonersatztherapie, Diabetes mellitus sowie zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen mit Immunsuppressiva wurden ähnliche Probleme berichtet (3, 4, 5, 6, 7). Neben den rein ästhetischen Aspekten kann eine Gewichtszunahme auch Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall sowie degenerative Arthritis ungünstig beeinflussen (8). Die arzneimittelbedingte Gewichtszunahme ist daher ein ernst zu nehmendes Problem.

Leslie et al. (9), eine Forschergruppe von der Glasgow Royal Infirmary, Bereich Ernährung/Entwicklungsmedizin in Schottland, haben kürzlich die vorhandene Literatur zur Gewichtszunahme während einer Arzneimitteltherapie von Erwachsenen systematisch erfasst.

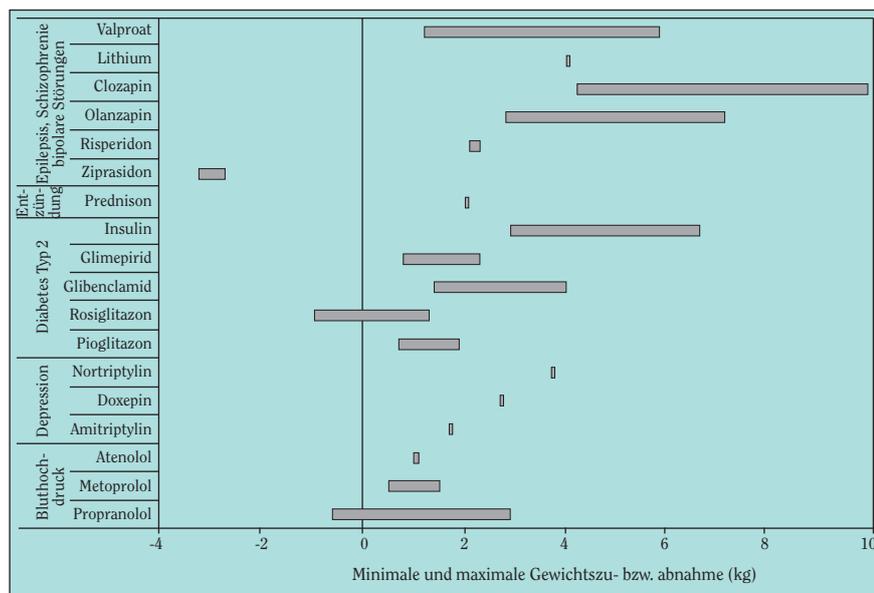
Eine Datenbankrecherche wurde auf jene Arzneimittel ausgerichtet, die konsistent in der Literatur mit einer Gewichtszunahme in Zusammenhang gebracht und gleichzeitig für chronische Behandlungen eingesetzt werden:

- Insulin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidinone (Avandia®, Actos® u. a.),
- Glukokortikoide,
- Cyproheptadin (Peritol®),
- Betablocker,
- Natriumvalproat,
- Antipsychotika,
- Lithium,
- trizyklische Antidepressiva.

Einschlusskriterien für die Auswertung waren das Vorliegen von randomisierten kontrollierten Studien, Patienten  $\geq 18$  Jahre, ein verordnetes Arzneimittel aus der obigen Liste, eine mindestens dreimonatige Behandlungsdauer mit diesem Medikament, der Vergleich zu Placebo oder Alternativmedikament und eine objektive quantitative Angabe zu Veränderungen des Körpergewichts. Die Studien wurden jeweils von zwei Gutachtern bezüglich der Einschlusskriterien und methodischen Qualität der Studiendurchführung unabhängig voneinander geprüft.

Insgesamt wurden 43 Studien mit 25.663 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Sechs Studien, die sich auf Valproat, Clozapin, Olanzapin, Glipizid, Nortriptylin und Propranolol bezogen, hatten Gewichtsveränderungen als

Abb. 1: Gewichtsveränderungen unter Arzneimitteltherapie (modifiziert nach Leslie (9))



primären Endpunkt, die restlichen Studien untersuchten die Zu- oder Abnahme des Gewichts als sekundären Endpunkt bzw. innerhalb der berichteten unerwünschten Wirkungen. Für Cyproheptadin (Peritol®) wurden keine Studien gefunden, die den Einschlusskriterien genügen.

Abbildung 1 zeigt eine Aufstellung der Ergebnisse aus der Studie, mit den auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimitteln. Dargestellt sind die Daten von den minimalen und maximalen Gewichtsveränderungen unter einem Medikament in verschiedenen Studien. Zum Beispiel wurde Clozapin in zwei Studien zur Therapie von Schizophrenie ( $N = 160$ , Dosis  $\leq 400$  mg/Tag, 52 Wochen) und schizoaffektiver Störungen ( $N = 151$ , Dosis 200–800 mg/Tag, 14 Wochen) untersucht und führte zu einer mittleren Gewichtssteigerung von 9,9 kg bzw. 4,2 kg. Natriumvalproat wurde in vier Studien zur Therapie von Epilepsie und bipolaren Störungen eingesetzt. Die Gewichtszunahmen in diesen vier Studien variierten dosisabhängig von 1,2 kg ( $N = 251$ , Dosis 1500 mg/Tag, 47 Wochen) über 2,0 kg ( $N = 621$ , Dosis 1.250 mg/Tag, 26 Wochen) und 2,5 kg ( $N = 120$ , Dosis 2115 mg/Tag, 12 Wochen) bis zu 5,8 kg ( $N = 141$ , Dosis 1822 mg/Tag, 32 Wochen).

In der Arbeit wird eine vollständige tabellarische Darstellung der Arzneimittel

mit Grunderkrankung, Beobachtungszeit, Anzahl der Studienteilnehmer, eingesetzten Dosierungen und Gewichtsveränderungen angegeben. Aus der Abbildung 1 ist erkennbar, dass alle untersuchten Arzneimittel, ausgenommen Ziprasidon, zu einem Gewichtsanstieg führen können. Jedoch unterscheidet sich die Gewichtszunahme nicht nur stark zwischen den einzelnen Arzneimittelklassen sondern auch für ein einzelnes Medikament innerhalb verschiedener Studien. Die Antipsychotika, insbesondere Clozapin und Olanzapin, führten zu dem größten Gewichtsanstieg im Vergleich zu den anderen untersuchten Medikamenten. Die Gewichtszunahme unter Betablockern war relativ gering, jedoch am stärksten unter Propranolol. Ein Gewichtsverlust wurde zum Teil für Rosiglitazon und Propranolol berichtet. Für Amitriptylin, Doxepin, Nortriptylin, Prednison und Lithium konnten jeweils nur eine Studie in die Auswertung mit einbezogen werden. Dieser Aspekt, kom-

biniert mit der unterschiedlichen Anzahl der Probanden pro Studie und methodischen Mängeln der eingeschlossenen Studien, macht eine vorsichtige Interpretation der Daten notwendig.

In der Übersichtsarbeit von Leslie et al. wird deutlich, welchen großen Einfluss die Arzneimitteltherapie auf das Körpergewicht haben kann. Auch bei anderen hier nicht untersuchten Medikamenten wurde über Gewichtszunahme berichtet. Eine Suche in der Roten Liste 2007 ergab mehr als 100 Arzneistoffe unter dem Suchbegriff unerwünschte Wirkung „Gewichtszunahme“. Das Problem geht also sicher über die hier genannten Substanzen hinaus. Leslie et al. weisen auf die Notwendigkeit hin, den Patienten stärker in die Therapieentscheidungen einzubinden und damit seine Therapietreue zu erzielen. Der Arzt sollte das Potential eines Arzneimittels, eine Gewichtszunahme zu verursachen, mit dem Patienten besprechen und ihn in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbinden. Der Patient muss über mögliche Gegenmaßnahmen informiert werden. Nur so kann die für das Erreichen des Behandlungszieles unabdingbare Therapietreue erreicht werden (10).

## Literatur

Die Literaturangaben beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, dass bei der Autorin angefordert werden kann.

*cand. rer. nat. Winnie Vogt,  
MSc Clin Pharm,  
Prof. Dr. med. Stephanie Læer,  
Düsseldorf  
Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de*

## FAZIT

Die Gewichtszunahme ist eine potentielle unerwünschte Wirkung von Medikamenten, insbesondere von Antipsychotika, Antidiabetika, sogenannten trizyklischen Antidepressiva, Glukokortikoiden und Betablockern. Da sich eine Gewichtssteigerung nicht nur negativ auf

den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sondern auch auf dessen Akzeptanz der Arzneimitteltherapie auswirkt, sind eine individuelle Auswahl der Arzneimittel unter diesem Gesichtspunkt sowie eine Besprechung des Problems erforderlich.

## Impfungen reduzieren Infektionskrankheiten

Impfungen sind die effektivsten Präventionsmaßnahmen der Medizin. Dieses Statement wurde jüngst durch eine Vergleichsuntersuchung (1) erneut unter Beweis gestellt. Aus dieser umfangreichen Studie soll hier nur ein kleiner Auszug wiedergegeben werden.

In den USA gab bzw. gibt es Impfempfehlungen gegen 13 Infektionskrankheiten,

nämlich Diphtherie, invasive Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), Hepatitis A, Hepatitis B, Masern, Mumps, Pertussis, invasive Pneumokokken-Erkrankungen, Pocken, Poliomyelitis, Röteln, Tetanus, Varizellen.

Erkrankungszahlen, Hospitalisierungen und Todesfälle wurden unter dem Ein-

fluss von Impfungen, die bis 1980 bzw. zwischen 1980 und 2005 empfohlen wurden, zusammengestellt.

Die folgenden Tabellenauszüge zeigen eindrucksvoll, wie Impfungen zur Senkung tödlicher Verläufe von Infektionskrankheiten beigetragen haben.

Tabelle 1: Historischer Vergleich der Reduktion der Letalität impfpräventabler Erkrankungen in den USA durch Impfstoffe, die bis 1980 zugelassen wurden

Krankheit	Vorimpf-Ära höchste Todeszahl – jährlich	Im Jahr 2004 Todeszahl	Reduktion in % Todeszahl
Diphtherie	3065	0	100
Masern	552	0	100
Mumps	50	0	100
Pertussis	7518	27	99,6
Pocken	2510	0	100
Poliomyelitis	3145	0	100
Röteln	24	0	100
congenitale Röteln	2160	0	100
Tetanus	511	4	99,2

Tabelle 2: Historischer Vergleich der Reduktion der Letalität impfpräventabler Erkrankungen in den USA durch Impfstoffe, die zwischen 1980 und 2005 zugelassen wurden

Krankheit	Vorimpf-Ära höchste Todeszahl – jährlich	Im Jahr 2005 bzw. 2006 Todeszahl	Reduktion in % Todeszahl
Hepatitis A	298	18	94
Hepatitis B	267	47	82
Hib	ca 1000	< 5	ca. 100
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen <sup>*)</sup>	7300	4850	34
Varizellen <sup>**)</sup>	138	19	86

<sup>\*)</sup> Generelle Impfempfehlung für Kinder erst seit 2000  
<sup>\*\*)</sup> Generelle Impfempfehlung für Kinder erst seit 1995

### Literatur

1. Roush SW, Murphy TV: Historical comparisons of morbidity and mortality

for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA 2007; 298: 2155–2163.

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

## Wirksamer Impfstoff gegen Rotavirus-Gastroenteritis

Rotaviren sind die häufigsten Erreger schwer verlaufender Gastroenteritiden von Kindern in den ersten Lebensjahren.

In Entwicklungsländern schätzt man die Zahl der Kinder, die jährlich an einer solch schweren Durchfallerkrankung

sterben, auf über 600.000 (1). In Industrieländern können tödliche Verläufe durch stationäre Infusionstherapie

meist abgewendet werden. Die Zahl jährlich stationär behandelter Kinder mit schwerer Rotavirus-Durchfallerkrankung unter fünf Jahren wird in der EU mit 87.000 angegeben (2). Die Rotavirus-Gastroenteritis ist demnach ein weltweites schwerwiegendes medizinisches und ökonomisches Problem.

Zwei orale Lebendvirus-Impfstoffe – Rotarix® und RotaTeq® – sind seit 2006 zugelassen und stehen für eine Impfung von Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr zur Verfügung. Beide Impfstoffe gelten hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit als gleichwertig. Die klinischen Studien zur Erprobung dieser Impfstoffe wurden an jeweils über 60.000 Probanden in verschiedenen Ländern mit besonderer Sorgfalt durchgeführt. Es galt eine Häufung von Invaginationen auszuschließen, die bei dem 1998 eingeführten Rotavirus-Impfstoff Rotashield® überzufällig beobachtet worden war und 1999 zu seiner Rücknahme geführt hatte. In den klinischen Verträglichkeitsstudien der neuen Impfstoffe mit jeweils über 60.000 Probanden war die Zahl der Invaginationen gegenüber der Placebogruppe nicht erhöht (3).

Als Beispiel für die mit großer Sorgfalt nach GCP-Richtlinien durchgeführten klinischen Studien kann eine jüngst publizierte europaweite doppelblinde, randomisierte Studie (4) zitiert werden. Es wurden 2.646 Kinder aus sechs Ländern mit zwei Dosen des Impfstoffs RIX4414 und 1.348 Kinder mit einem Placebo geimpft. Die Kinder waren jünger als zwei Jahre. Die Beobachtungsdauer betrug zwei aufeinander folgende Rotavirus-Saisons (im Mittel 17 Monate). Die Durchfallerkrankungen wurden virologisch diagnostiziert und der Schweregrad nach einer 20-Punkteskala nach Vesikari quantifiziert. Während der ersten Rotavirus-Saison erkrankten – unabhängig von der Krankheitsschwere –

24 von 2.572 geimpften und 94 von 1.302 Placebobehandelten Kindern. Hieraus errechnet sich eine Impfstoffschutzwirkung von 87,1 % (95 % CI 79,6–92,1,  $p < 0,0001$ ). Nach beiden Rotavirus-Saisons wurden folgende Impfschutzraten ermittelt: 90,4 % (85,1–94,1;  $p < 0,0001$ ) Schutz vor schwer verlaufender Rotavirus-Gastroenteritis, 96,0 % (83,8–99,5;  $p < 0,0001$ ) Schutz vor stationär behandelungspflichtiger Rotavirus-Gastroenteritis, 83,8 % (76,8–88,9;  $p < 0,0001$ ) Schutz vor ambulant zu behandelnder Rotavirus-Gastroenteritis.

Die derzeit vorliegenden Daten aus den Zulassungsstudien lassen eine Bewertung der Dauer des Impfschutzes nicht zu. Es liegen Hinweise dafür vor, dass nach einer vollständigen Immunisierung gegen Rotaviren ein Schutz für zwei bis drei Jahre besteht (5).

Seit Zulassung eines Rotavirus-Impfstoffs im Februar 2006 sind in den USA innerhalb eines Jahres bis Februar 2007 bei 3,5 Millionen Dosen des Impfstoffs RotaTeq® 28 Fälle von Invaginationen innerhalb von 21 Tagen nach der Impfung beobachtet worden. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat dazu Stellung genommen (<http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>). Eine ursächliche Rolle der Impfung konnte weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden, zumal die beobachtete Zahl 28 der Hintergrundmorbidity von Invaginationen in diesem Säuglingsalter entsprach. Sowohl die FDA als auch die CDC (<http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm>) empfahlen im Februar 2007 die Fortsetzung der Impfungen bei Intensivierung der Meldung eines jeden Verdachtsfalls auf Invagination.

Geimpft werden sollten Kinder wegen der Häufigkeitszunahme von spontanen Invaginationen ab dem zweiten Lebens-

halbjahr nur bis zum sechsten Lebensmonat – später nicht. Der Preis einer Grundimmunisierung liegt leider bei 150,00 Euro. Da bisher keine Impfempfehlung der STIKO vorliegt, sind die Kasernen zur Erstattung nicht verpflichtet. Im Übrigen ist neuerdings die Kostenübernahme von einer Entscheidung des „Gemeinsamen Bundes-Ausschusses“ (G-BA) abhängig, die Empfehlung der STIKO gilt nicht mehr als ausreichend.

## Literatur

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304–306.
2. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T: Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S7–S11.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al.: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23–33.
4. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R et al.: Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1757–1763.
5. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut: Fragen und Antworten zur Möglichkeit einer Impfung gegen Rotaviruserkrankungen. *Epidemiol Bull* 2007; Nr. 2: 9–11.

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

## FAZIT

Eine jüngst publizierte Studie konnte nachweisen, dass der geprüfte Lebendvirus-Impfstoff Rotarix® und Rota Teq® nach zweimaliger oraler Applikation im Verlauf

zweier Rotavirus-Saisons bei Kindern unter zwei Jahren über 90 % schwer verlaufender bzw. stationär-behandlungspflichtiger Rotavirus-Gastroenteritiden

verhütet. Geimpft wird vor dem sechsten Lebensmonat, die Impfung ist teuer, noch nicht von der STIKO empfohlen und nicht zu Lasten der GKV zu verordnen.

# Antikoagulation bei erblichen Gerinnungsstörungen, Osteoporoserisiko bei Antikoagulation mit kurzkettigen Heparinen

Zu diesen beiden Problemkomplexen erhielten wir eine Anfrage eines Praktischen Arztes:

**Erstes Problem:** In meiner Praxis sehe ich zunehmend Patienten, die bei ganz unterschiedlichen erblichen Gerinnungsstörungen von Krankenhäusern bzw. Universitätskliniken zur Thrombosevorbeugung mit einer oralen Antikoagulation gedrängt werden. In einem aktuellen Fall sollen drei Generationen einer Familie mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Gerinnungsstörung eine orale Antikoagulation erhalten, nachdem bei einem der Familienmitglieder eine Thrombose nach einer Knieoperation aufgetreten war. Die mir zugänglichen Daten und Empfehlungen bezüglich einer Antikoagulation bei einer erblichen Thrombophilie sind widersprüchlich. Ich vermisse klare Studien und unabhängige Empfehlungen.

**1. Frage:** Für welche erblichen Gerinnungsstörung gibt es unabhängige Studien und klare Empfehlungen für eine Antikoagulation?

**Ein zweites Problem:** Eine schlanke, zierliche Patientin erhielt wegen einer früher durchgemachten Tiefvenenthrombose (TVT) in zwei Schwangerschaften von Anfang an bis zur Entbindung kurzkettige Heparine zur Thrombosevorbeugung (verschiedene Präparate). Drei Jahre nach der zweiten Schwangerschaft traten bei ihr mit 36 Jahren mehrere Wirbelfrakturen wegen einer ausgeprägten Osteoporose auf. Sie wurde von mir in meiner betriebsärztlichen Praxis mit der Frage der beruflichen Einsetzbarkeit untersucht. Ein ursächlicher Zusammenhang der Osteoporose mit der vorangegangenen Antikoagulation in der Schwangerschaft wurde von den behandelnden Kollegen verneint.

Es ist bekannt, dass Standardheparine bei längerer Anwendung eine Osteoporose verursachen bzw. begünstigen können. Für die neueren, kurzkettigen Heparine wird diese schwerwiegende Nebenwirkung bisher verneint. Auf meine Bitte an verschiedene Anbieter um Studien, Veröffentlichungen, Erkenntnissen usw. zu dem Thema „Osteoporoserisiko unter Gabe von kurzkettigen Heparinen“ erhielt ich lediglich von einem der Anbieter Kopien kleiner Studien über die allgemeine Verträglichkeit des Präparates in der Schwangerschaft. Auf weitere Nachfragen rief mich dann ein Kollege im Auftrag einer der Anbieter an und teilte mir lapidar mit, dass es keine Studien oder Untersuchungen zu dieser Frage gäbe.

**2. Frage:** Gibt es Studien bzw. Erkenntnisse zur Frage „Osteoporoserisiko bei Langzeitanwendung von kurzkettigen/fraktionierten Heparinen“?

**Anmerkung:** Die Patientin hat eine an sich notwendige Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung strikt abgelehnt. Sie wolle keinen Ärger haben und man könne ja sowieso nichts machen! Der behandelnde Arzt kann sie sehr gut verstehen. Der Telefon- und Briefterror der betroffenen Anbieter nach einer solchen Meldung sei fast unerträglich<sup>1</sup>.

### Antwort zur Frage 1:

Eine Gerinnungsstörung, welcher Art auch immer, ist nie per se ein Grund für eine Antikoagulation. Im Fall eines außergewöhnlichen Risikos (z. B. orthopädische Operation) kann das Vorliegen einer Thrombophilie allerdings zu einer Verlängerung, bei Vorliegen einer Thrombose oder Lungenembolie ggf.

auch zur lebenslangen Antikoagulation führen, letzteres z. B. bei einem verifizierten Antithrombin-Mangel.

Familienangehörige eines Patienten, der eine Thrombose postoperativ erlitten hat, aufgrund des Vorliegens einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation zu antikoagulieren, halte ich für eine Fehlentscheidung, und es gibt hierzu keine Studien, die ein solches Vorgehen rechtfertigen. Auch der Patient mit einer postoperativen TVT bei Faktor-V-Leiden-Mutation bedarf allenfalls einer zeitlich verlängerten Antikoagulation. Allenfalls bei der Zeit nach einer Lungenembolie mit weiter bestehender Rechtsherzbelastung oder schwerem postthrombotischen Syndrom kann dabei eine dauerhafte Antikoagulation sinnvoll sein.

*Dr. med. W. Mondorf, Frankfurt Main  
haemostas-frankfurt@t-online.de*

### Antwort zu Frage 2:

Osteoporoserisiko bei Antikoagulation mit kurzkettigen Heparinen: Gibt es Studien bzw. Erkenntnisse?

Die Antwort ist leider enttäuschend: Es gibt weder Studien von erforderlicher Relevanz noch Erkenntnisse, die eine befriedigende Sicherheit zu dieser Frage bieten. Für die Praxis, in der sich Patienten mit der Problematik vorstellen, muss nach einem Mosaikbild fragmentarischer Einzelbefunde nach bestem Wissen und Gewissen (Erfahrung) vorgegangen werden. Hierzu folgende Anregungen:

1) Existiert die Entität „Heparin-induzierte Osteoporose“?

Dies steht außer Frage. Seit den Sechziger Jahren sind viele Einzelberichte publiziert, ohne dass größere, statistisch verlässliche Studien publiziert wären.

2) Wie häufig ist eine solche „sekundäre“ Osteoporose?

Hierzu fehlen infolge der relativen Seltenheit der Entität ausreichende Daten. Retrospektive Analysen lassen vermuten, dass Dosen von über 15.000 Einheiten pro Tag über länger als sechs Monate angewendet werden müssen, um eine Osteoporose zu induzieren (1). In einer Serie von über 100 Patienten, die täglich 10.000 Einheiten Heparin oder weniger über bis zu 15 Jahre erhielten, wurde keine Osteoporose mit Frakturen gesehen.

Es ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit einer Heparin-induzierten Osteoporose im Vergleich zu einer „klassischen“ medikamentös-induzierten Osteoporose, wie z. B. der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose, deutlich niedriger liegt. Dies mag erklären, dass Heparin nicht einmal regelmäßig in den Risikofaktor-Katalogen von Übersichten zum Thema Osteoporose auftaucht und dass auch keine Leitlinien zum Umgang damit vorliegen.

3) Gibt es Daten zur Schwangerschaft? In einer Studie an 184 Frauen, die in der Schwangerschaft eine Thromboseprophylaxe mit Heparin erhielten, wurden osteoporotische Frakturen bei 2 % gesehen (2). Dies ist doch eine relevante Häufigkeit, die begründet, vor der Einleitung einer solchen Therapie eine Analyse des Knochenstatus (weitere Risikofaktoren für eine Osteoporose?) vorzunehmen (siehe unten).

4) Ist niedermolekulares Heparin weniger „knochenschädlich“ als genuines Heparin?

Dies wird vermutet (3), ohne dass eine zahlenmäßige Abschätzung erfolgt wäre, um wie viel die Knochen-„Toxizität“ bei der niedermolekularen Heparinform abnimmt. Der Befund begründet aber, zugunsten des Knochen-schutzes die niedermolekulare Form vorzuziehen, wenn keine sonstigen Gründe dagegen stehen.

5) Wie ist der Mechanismus der Osteoporose-Induktion durch Heparin?

Neben zahlreichen Spekulationen einer direkten Osteoklastenstimulation durch Heparin ist jüngst ein interessanter in-

vitro-Befund getreten (4): Der Osteoblast vermag die Tätigkeit des Osteoklasten zu stimulieren, indem er den Liganden für den Rezeptor-Aktivator für die Osteoklasten-Differenzierung, genannt NFkappaB, produziert (5). Der Rezeptor am Osteoklasten heißt „RANK“, der vom Osteoblasten produzierte stimulatorische Ligand „RANKL“. Neben diesem Stimulator produziert der Osteoblast bedarfsgesteuert aber auch einen antagonistischen Hemmer des Osteoklasten, genannt Osteoprotegerin (OPG; zur Zeit in Erprobung zur Osteoporosetherapie). OPG wirkt als Köder für RANKL und neutralisiert damit dessen osteolysestimulierende Wirkung – ein Schutz gegen Knochensubstanzverlust. Heparin (auch das niedermolekulare) wiederum bindet an OPG und hebt dabei dessen antiosteolytische Wirkung auf: Knochen wird vermehrt abgebaut.

Es handelt sich hier um ein sehr komplexes und kompliziertes System, dessen Feinabstimmung diagnostischen Bemühungen noch nicht zugänglich ist. Die Seltenheit der Heparin-induzierten Osteoporose mag darin begründet sein, dass die OPG-Hemmung nicht immer vollständig ist und möglicherweise eine (noch nicht bekannte) Prädisposition für die Heparin-Noxe vorliegen muss.

6) Was ist für die Praxis zu raten?

Trotz der Seltenheit der Heparin-induzierten Osteoporose sollte das medizinisch heute Mögliche getan werden, solche Knochenschäden, insbesondere Frakturen, zu vermeiden.

Steht eine Langzeittherapie mit Heparin an, sollte zugunsten des Knochens überlegt werden, ob nicht niedermolekulares Heparin eingesetzt werden kann.

Des Weiteren sollte eine osteologische Basisdiagnostik erfolgen: Anamneserhebung für Risikofaktoren, körperliche Untersuchung, Basislabor (siehe Leitlinien (6;7)), wenn möglich: Osteodensitometrie (sofern keine Schwangerschaft vorliegt). Ist bereits vor Heparin-Beginn ein Osteoporoserisiko vorhanden, ist die Einleitung einer medikamentösen Osteoporosetherapie zu überlegen. Bisphosphonate sind die erste Wahl sofern keine Schwangerschaft vorliegt oder vorgesehen ist. Schwangerschaft erlaubt nur die

Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D, der Befund der osteologischen Status-erhebung nach der Entbindung entscheidet dann über das sich anschließende Vorgehen.

Abschließende Bemerkung zum geschilderten Fall:

Bei der Patientin traten drei Jahre nach der zweiten Schwangerschaft unter Thromboseprophylaxe mit kurzkettigen Heparinen im Alter von 36 Jahren mehrere osteoporotische Wirbelfrakturen auf. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dieser Osteoporose und der Heparintherapie ist trotz der Seltenheit dieser Komplikation nicht auszuschließen, es sei denn, eine andere Osteoporoseursache mit größerer Wahrscheinlichkeit wäre für diesen Fall nachgewiesen worden.

## Literatur

1. de Swiet M: Selected side effects: Heparin and osteoporosis. *Prescribers Journal* 1992; 32: 74-77.
2. Dahlman TC, Sjoberg HE, Ringertz H: Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1315-1320.
3. Woolf AD, Dixon ASTJ (Hrsg.): Osteoporosis. A clinical guide. 2. Aufl.; London: Martin Dunitz Ltd, 1998.
4. Irie A, Takami M, Kubo H et al.: Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone* 2007; 41: 165-174.
5. Asagiri M, Takayanagi H: The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* 2007; 40: 251-264.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Februar 2003; Band 30, Sonderheft 1 (2. Auflage in Vorbereitung).
7. Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für

Osteologie (DVO) e.V.: Osteoporose-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie – bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Langfassung. Stuttgart, New York: Schattauer, 2006.

Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
Reinhard Ziegler, Heidelberg  
ruz.hd@t-online.de

<sup>1</sup> Der Vorsitzende des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW) der AkdÄ, Prof. Höffler, bemerkt hierzu: Die UAW sollte nicht dem Hersteller, sondern der Berufsordnung folgend der AkdÄ gemeldet werden. Hier bleibt die Anonymität des Patienten gewahrt. Hier gibt es keinen Telefon- und Briefterror, vielleicht eine Rückfrage eines Arztes an den meldenden Arzt zur Sache, auf jeden Fall aber für diesen weitere Informationen z. B. ob und wie viele parallele Fälle unserer Datenbank bisher berichtet wurden.

## Leseranfrage zu unserem Artikel Vorhofflimmern: Warfarin auch bei hochbetagten Patienten?

(AVP Band 35, Ausgabe 1, Januar 2008, Seite 13–14)

Als Hausarzt kann ich Ihre Aussage nur bestätigen, dass eine große Zahl hochbetagter Patienten Kontraindikationen gegen Marcumar haben; ich erinnere an Stürze, Unverständnis und fehlende Therapietreue. Krankenhäuser und Kardiologen berücksichtigen das oft nicht ausreichend. Auch Ihrer Schlussfolgerung, dass „ASS im Zweifelsfall eine akzeptable Alternative“ ist, stimme ich zu.

Es bleibt aber die Frage nach der Dosierung: 100 mg? 150 mg? 300 mg?? Egal??? Gibt es da eine verbindliche Empfehlung? Gibt es Dosis-Wirkungsbeziehungen? Dosis-Nebenwirkungsbeziehungen?

### Antwort des Autors:

Leider wurde in AVP Band 35, Ausgabe 1, Januar 2008, Seite 13–14, in dem Artikel, auf den Sie sich beziehen, die von mir vorgesehene Tabelle 1 vergessen. Sie findet sich nun in AVP Ausgabe 2, März 2008 auf Seite 40. Aus ihr geht hervor, dass die Patienten in der BAFTA-Studie über 2,7 Jahre täglich 75 mg ASS erhalten hatten. Ihre Fragen zur optimalen Dosierung, zu Dosiswirkungs- und Dosis-Nebenwirkungsbeziehungen lassen sich leider nicht so eindeutig beantworten. So steht in Estler/Schmidt: Pharmakologie und Toxikologie, Schattauer Verlag 2007 auf Seite 513: „...das Ausmaß der Nebenwirkung direkt mit der Höhe der verabreichten ASS-Dosis korreliert.“ In Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnungen, Deutscher Ärzte-Verlag 2006 auf Seite 616: „...Wirksamkeitsun-

terschiede im genannten Dosisbereich (75–325 mg/Tag) finden sich nicht.“ und auf Seite 617: „...Die Häufigkeit unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen unter ASS ist im genannten Dosisbereich vergleichbar.“

Geht es etwas konkreter?

1991 wurde DUTCH TIA Trial publiziert. 3.131 Patienten mit TIA (32 %) und kleinen ischämischen Anfällen (68 %) wurden randomisiert: 30 mg ASS/Tag vs. 283 mg ASS/Tag über 2,6 Jahre. Hinsichtlich der Wirksamkeit (Mortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt) gab es keine Differenzen! Nebenwirkungen traten unter der wesentlich niedrigeren Dosis etwas seltener auf: Große Blutungen (tödlich, nicht tödlich) 2,6 bzw. 3,4 %, kleine Blutungen 3,2 bzw. 5,3 %, gastrointestinale Störungen 10,5 bzw. 11,4 %. Sowohl bei den Wirkungen wie bei den UAW zwischen der hohen und der niedrigen Dosis ergaben sich unwesentliche Differenzen.

BRAVO wurde 2003 publiziert: 9.190 Patienten mit zerebrokardialen Gefäßerkrankungen bekamen Lotrafiban oder Plazebo. Unabhängig davon konnten die Ärzte nach Belieben ASS geben (zwei Jahre). Im Nachhinein wurden zwei Dosisgruppen untersucht: 75–162 mg ASS/Tag vs. 163–325 mg ASS/Tag: Schwere Blutungen 2,4 bzw. 3,3 %, alle Blutungen 11,1 bzw. 15,4 %, Transfusionen 1,0 bzw. 2,0 %.

An drei weiteren Beispielen kann ich die Plazebobereinigten ASS-Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Dosierungen und Beobachtungszeiten subsumieren.

SALT (1991): 75 mg ASS/Tag über 32 Monate; Blutungen 4 %, Nebenwirkungen insgesamt 4 %.

Hurlen et al. (2002): 160 mg ASS/Tag über vier Jahre; große Blutungen 3,2 %, kleine Blutungen 3,2 %.

WHS (2005), Primärprävention bei Frauen zwischen 45 und 65 Jahren: 100 mg ASS alle zwei Tage über zehn Jahre; gastrointestinale Blutungen 0,8 %, peptische Ulzera 0,6 %, Hämaturie 0,8 %, Epistaxis 2,4 %.

Was folgt aus meiner Sicht daraus?

Der von der AkdÄ genannte Dosisbereich zwischen 75 und 325 mg/Tag ist allgemein akzeptabel. Je älter die Patienten sind, umso niedriger sollte die Dosis gewählt werden. Im Rahmen der Reinfarktprophylaxe könnten bei Patienten mit guter Compliance auch 30 mg/Tag ausreichend sein (Cottbus Reinfarkt-Studie, Hoffmann und Förster 1987). Ein entsprechendes Präparat wurde daraufhin entwickelt: Miniasal<sup>®</sup>. Die später hergestellten ASS gamma<sup>®</sup> Tabletten zu 75 mg lassen sich leicht teilen.

Die Datenlage ist leider nicht besser, aber doch sicher so, dass eine Entscheidung möglich ist: Wer niedrig dosiert, verschenkt keine Chancen, gewinnt allerdings ein wenig mehr an Sicherheit.

### Literatur

Literatur beim Verfasser.

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