



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

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

## Impressum

### Herausgeber:

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

### Wissenschaftlicher Beirat:

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

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

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

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

### Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2011



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

## Das aktuelle Thema

Pharmakotherapie des Hustens Seite 98

## Therapie aktuell

Sedierung mit Propofol Seite 101

Omega-3-Fettsäuren („Fischölkapseln“) ohne Zusatznutzen Seite 104

Migräneprophylaxe: Bewährtes und Neues Seite 106

Zur Therapie der Clostridium-difficile-Infektion mit Fidaxomicin Seite 108

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Vitamin D: von der Zeugung bis zum Lebensende ein Gewinn? Seite 109

## Neue Arzneimittel

Gilenya® (Fingolimod) Seite 112

Lucentis® (Ranibizumab) – neu zugelassene Indikation Seite 113

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Wie schädlich ist Cannabis? Seite 115

Medikamentös induzierte Katarakt Seite 116

Antinfektiva erhöhen das Hypoglykämierisiko unter antidiabetischer Therapie mit Sulfonylharnstoffen Seite 117

## Zitate

Escitalopram gegen Hitzewallungen bei gesunden menopausalen Frauen Seite 118

## In eigener Sache

Leserbrief: Anmerkungen zum Beitrag „Arzneimittelwechselwirkungen mit Phytopharmaka“, AVP Ausgabe 3, Mai 2011, S. 68–69 Seite 120

Therapie-Symposien der AkdÄ – Terminankündigung Seite 120

## Pharmakotherapie des Hustens

### Einleitung

Husten ist das führende Symptom banaler Erkältungsinfekte und deshalb eine der häufigsten Beschwerden, weshalb ein Arzt konsultiert wird. Husten ist aber nicht nur Symptom und Beschwerde sondern ein lebenswichtiger (nachgeordneter) Reinigungsreflex des Bronchialbaumens, der insbesondere dann zum Tragen kommt, wenn der primäre Mechanismus, die bronchoziliäre Clearance (zum Beispiel infolge Schädigung durch Rauchen) nicht funktioniert oder plötzlich überlastet wird (Aspiration, Rauchvergiftung).

Wenn ein Patient mit Husten zur Beratung kommt, stellen sich daher zu allererst zwei Fragen:

1. Ursache des Hustens
2. Geeignete Therapie

#### Ad 1

Husten ist das Symptom beinahe aller pneumologischen und einiger nicht-pneumologischen Erkrankungen, zum Beispiel gastroösophagealer Reflux. Eine kausale Therapie setzt die Diagnostik voraus. Bei akutem Husten einer ansonsten gesunden Person ohne Alarmzeichen wie Hämoptoe, Atemnot, hohes Fieber reichen die Anamnese und die körperliche Untersuchung zur Diagnostik aus. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind akute virale Infekte der oberen und unteren Atemwege verantwortlich. Der chronische, über acht Wochen anhaltende Husten erfordert stets auch die Durchführung einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und eine Lungenfunktionsprüfung. Eine detaillierte Übersicht über Diagnostik und Therapie bietet die Hustenleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-003.html>.

#### Ad 2

Eine kausale Therapie ist anzustreben. Es wäre ein Fehler, einen Lungentumor

oder eine Tuberkulose nur mit Hustentherapeutika zu behandeln. Falls jedoch eine kausale Therapie nicht möglich ist (Beispiel Erkältungsinfekt, idiopathische Lungenfibrose), oder nicht schnell genug wirkt (Beispiel aktive Tuberkulose) werden symptomatische Hustentherapeutika eingesetzt, Antitussiva und Expektoranzien.

### Antitussivum oder Expektoranz

Falls die Reinigungsfunktion des Hustens durch Dyskrie beeinträchtigt wird, kommen Expektoranzien zum Einsatz. Oft hat der Husten keine Reinigungsfunktion und es kann sinnvoll sein den Reizhusten mit Antitussiva zu unterdrücken. Allerdings sind die Grenzen im klinischen Alltag oft unscharf. Ein weiteres Problem beim Einsatz der Expektoranzien in der Praxis ist, dass der Patient häufig den Reiz zum Husten vom Gefühl einer Verschleimung nicht unterscheiden kann.

### Antitussiva

#### 1. Zentral wirkende Antitussiva

Opiode wirken vorwiegend zentral im Hirnstamm an verschiedenen ( $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ ) Opioidrezeptoren. Es gibt aber auch Hinweise für eine (schwächere) Wirkung an den peripheren Hustenrezeptoren. Kodein gilt als Referenzsubstanz für die zentrale antitussive Wirksamkeit, die Sensitivität des Hustenreflexes wird herabgesetzt. Kodein ist das am besten dokumentierte zentrale Antitussivum. Dennoch gilt für dieses und die anderen Substanzen der Tab. 1: es liegen keine RCT's (randomized controlled study, randomisierte kontrollierte Studie) mit ausreichend hohen Patientenzahlen vor. Kodein ist zwar wirksam bei Lungenkarzinom, Lungenfibrose, aber seine Wirksamkeit bei dem akuten Erkältungshusten liegt auf Placeboniveau (1). Bei COPD (chronisch ob-

struktive Lungenerkrankung) konnte nur für Morphinsulfat in niedriger Dosierung (2 x 10 mg) eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden (2). Für alle Opiode gilt, dass die für das Hustenstillen erforderliche Dosis wesentlich geringer ist, als die analgetisch wirksame Dosis. Dextromethorphan, apothekenpflichtig, aber rezeptfrei, galt als nicht addiktiv. Gleichwohl wird die Substanz von Abhängigen missbraucht. Noscadin, ein weiteres Alkaloid des Schlafmohns, besetzt nicht die zentralen Opioidrezeptoren und hat kein Abhängigkeitspotential. Pentoxyverin ist kein Opiat, es gilt als zentral wirksames klinisch aber wenig dokumentiertes Antitussivum.

#### 2. Peripher wirksame Antitussiva (Tab. 2)

Guaifenesin ist ein Expektorans. Die Substanz hat aber gleichzeitig eine periphere antitussive Wirksamkeit und unterdrückt den Husten bei akutem viralen Infekt der oberen Atemwege. Levodropropizin beeinflusst Neuropeptide in den sensorischen Nerven des Respirationstraktes und hat eine mit Kodein und Dihydrokodein vergleichbare Wirksamkeit. Dextromethorphan hat neben der zentralen auch eine periphere antitussive Wirksamkeit.

#### 3. Antitussiv wirksame Medikamente ohne reguläre Zulassung für diese Indikation und ausschließlich im „Heilversuch“ (off-label-Indikation) verwendbar sind:

- Lokalanästhetika: vernebelte Lokalanästhetika (Lidocain, Prilocain) wirken durch Blockade von Natrium-Kanälen und sind wirksam auch gegen Husten. Die derzeit verfügbaren nicht selektiven Blocker führen zur Anästhesie der Rachenschleimhaut mit der Gefahr der Aspiration. In der Palliativmedizin wird für die Behandlung des therapieresistenten Hustens (Lungen-

karzinom) die täglich zwei- bis dreimalige Inhalation von jeweils 2 ml einer 2%igen Prilocain Lösung empfohlen. Die Patienten dürfen 45 Minuten nach der Inhalation nicht essen und nicht trinken.

- Der GABA-B-Rezeptor-Agonist Baclofen, (zugelassen für die Behandlung der Spastizität der Skelettmuskulatur bei täglich dreimaliger Anwendung) wirkt als morgendliche Einmalgabe von 5–10 mg beim therapieresistenten Husten mit geringerem sedierendem Effekt. Neben dem zentralen wird auch ein peripherer Wirkmechanismus angenommen.
- Eine Dosis (18 g) Tiotropiumbromid hemmt die Sensitivität des Hustenreflexes für die Dauer einer ganzen Woche. Über die klinische Anwendung als Antitussivum zum Beispiel bei idiopathischem Husten liegen keine Studien vor.
- Das Antidepressivum Amitriptylin in der niedrigen abendlichen Dosierung von 10 mg zeigte in einer RCT einen besseren antitussiven Effekt für den akuten Erkältungshusten, als die Kombination aus niedrig dosiertem Kodein und Guaifenesin.

## Expektoranzien

Sie werden beim produktiven Husten eingesetzt, insbesondere, um zähes, in der Zusammensetzung pathologisch verändertes Sekret durch Erhöhung des Sekretvolumens (Sekretolytika) und durch Herabsetzung der Viskosität (Mukolytika) leichter mobilisieren zu können. Hierdurch werden die Hustenrezeptoren in den großen Atemwegen entlastet, der Hustenreiz lässt nach und die Effektivität des Hustens wird erhöht. Allerdings liegen – ähnlich wie bei Antitussiva – auch zur Wirksamkeit der Expektoranzien keine modernen RCT's vor. Einerseits ist es schwierig, geeignete Zielparameter für solche Studien zu definieren, andererseits sind beinahe alle zur Verfügung stehenden Substanzen (Tab. 3) patentfrei; daher findet sich kein Sponsor für Studien, die mehrere Millionen Euro kosten würden. Die Wirksamkeit müsste je nach Diagnose (COPD, zystische Fibrose, akute Bronchitis, diffuse

Lungenparenchymerkrankungen) geprüft werden.

Für die Indikation der Prophylaxe von Exazerbationen der COPD liegen mehrere gut konzipierte Studien und eine Cochrane Metaanalyse (3) vor. Besonders bei COPD-Patienten, die nicht mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, reduzieren Sekretolytika (N-Acetylcystein, NAC) signifikant die Häufigkeit der Exazerbationen. Nur 6 Patienten müssen über die Wintermonate kontinuierlich behandelt werden um eine Exazerbation zu verhindern (NNT = 6).

Allerdings werden – ganz besonders in Deutschland – Expektoranzien gewöhnlich für eine ganz andere Indikation verwendet: Zur Selbstmedikation (die überwiegende Mehrzahl der Substanzen ist rezeptfrei erhältlich) beim akuten Husten – meist auftretend in Rahmen eines viralen Infektes der oberen und ggf. der unteren Atemwege. Eine solche Indikation für die chemisch definierten Expektoranzien ist in den angelsächsischen Ländern kaum bekannt. Ihre Wirksamkeit ist für diese Indikation schwer nachweisbar, da es sich hier um eine spontan abklingende Erkrankung handelt und eine Placebowirkung in Betracht gezogen werden muss. Allerdings darf die Tatsache, dass die Evidenz für die Wirkung fehlt, nicht mit fehlender Wirkung verwechselt werden. Expektoranzien stellen auf dem Markt für rezeptfreie Medikamente sowohl gesamteuropäisch, als auch in Deutschland eine der umsatzstärksten Stoffgruppen dar. So wurden im Jahre 2009 1.103 Mio. Euro in Deutschland und 5.831.6 Mio. Euro europaweit dafür ausgegeben.

Ambroxol, Bromhexin Carbocistein, Cineol und NAC sind oral anwendbare Expektoranzien zur Therapie der Sekretretention bei der akuten und chronischen Bronchitis. Sie sind rezeptfrei. Ihre sekretolytische Wirkung ist in vitro experimentell belegbar, ihre klinische sekretolytische Wirkung ist schwierig zu messen und konnte in großen RCT's nicht hinreichend belegt werden. Ihre subjektiv empfundene Wirkung wird jedoch von vielen Patienten geschätzt. In einer Zeit, wo patientennahen Zielpara-

metern (patient related outcomes) bei der Beurteilung eines Medikamentes zum Beispiel in der Therapie von COPD und Asthma immer mehr Bedeutung beigemessen wird, ist eine Neubeurteilung der Wirksamkeit dieser Medikamente gegenüber Placebo denkbar. Die Einschätzung der Wirksamkeit ist auch dadurch erschwert, dass gerade in der Behandlung des Hustens Placebo ein wirkungsvolles Mittel ist. Über den Wirkungsmechanismus des Placebos zur zentralen Dämpfung des Hustenzentrums im Hirnstamm wurden Hypothesen aufgestellt (4). Ein weiterer bedeutender Aspekt ist, dass selbst eine reine Placebowirkung gegenüber der gängigen Praxis zu begrüßen wäre, da bei dem akuten viralen Erkältungshusten Antibiotika trotz aller Ermahnungen und Aufklärungen immer noch sehr häufig verordnet werden.

Ambroxol und NAC verfügen auch über eine antioxidative Wirkung. Es ist denkbar, dass sie für die bereits erwähnte Reduktion von Exazerbationen bei der COPD mit verantwortlich ist. NAC ist derzeit das einzige Medikament auf dem Markt, dem in einer großen RCT (5) eine kleine, aber signifikante Wirksamkeit als Zusatztherapie bei der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) nachgewiesen werden konnte. Die Dosierung betrug 3 x 600 mg täglich, damit das Dreifache der als Expektorans zugelassenen Dosierung. Eine Zulassung für die Behandlung der IPF besteht nicht.

Guaifenesin ist in den USA das einzig von der FDA zugelassene und als wirksam beurteilte Expektorans, obwohl auch bei dieser Substanz keine – den modernen Anforderungen entsprechenden – Studien für die Wirksamkeit vorliegen. Die Substanz hat einen in vitro nachweisbaren peripheren antitussiven Effekt. Als Sekretolytikum wird in den USA Kaliumjodid (Kalium jodatum) ebenfalls verwendet.

Es gibt pharmakologisch zentral bzw. peripher wirksame pflanzliche Hustentherapeutika, die Alkaloide aus der Mohnpflanze (*Papaver somniferum*) bzw. aus dem chinesischen Kraut *Ephedra sinica*, *Ma huang*) enthalten, näm-

lich Ephedrin und Pseudoephedrin. In vitro konnten oft antiinflammatorische, antimikrobielle, antitussive, sekretolytische Eigenschaften nachgewiesen werden. Dennoch kann die jahrhundertlange Anwendung von Phytopharmaka in den westlichen Ländern, aber auch in der traditionellen chinesischen Medizin, in Indien (Ayurveda Medizin) oder Japan nicht auf valide Studien im Sinne der Evidenz basierten Medizin gestützt werden. Eine signifikante Wirksamkeit einiger Phytotherapeutika (Pelargonium sidoides, Thymian + Efeu, Thymian + Primel) auf den akuten Erkältungshusten konnte kürzlich in drei RCT's nachgewiesen werden. Bei Phytopharmaka haben die Methoden der Extraktion, Standardisierung und Herstellung einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit. So wird Thymian unter verschiedenen Handelsnamen sowohl als Antitussivum als auch als Expektorans, je nach Herstellungsmethode, geführt (Tabelle 4). In Anbetracht der komplexen Wirksamkeit, einiger dieser Präparate (s. oben) ist es schwierig sie als Sekretolytika oder Antitussiva zu bezeichnen. Wir schlagen vor sie als Hustentherapeutika zu bezeichnen.

Hustensirups sollen durch „Einhüllung“ der im Rachen befindlichen Hustenrezeptoren wirken. Hustensirups, Hustensäfte, Gurgellösungen, Lutschtabletten, Honig, Hustenbonbons enthalten als gemeinsamen Bestandteil Zuckersirup. Die Wirkungsdauer beschränkt sich auf die Verweildauer des

**Tabelle 1: Zentral wirkende Antitussiva (Alkaloide des Schlafmohns)**

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)	Nebenwirkung
Morphinsulfat	Versch. Generika	Suchtpotenzial, Atemdepression Obstipation, Übelkeit
Codein	Codeinum phosphoricum	
Dihydrokodein	Paracodin® N	
Dextromethorphan	Silomat® DMP	Obstipation, Übelkeit
Noscapin	Capval®	Kopfschmerzen, Übelkeit

Das Suchtpotenzial nimmt bei diesen Substanzen in der hier aufgeführten Reihenfolge von oben nach unten ab.

**Tabelle 2: Peripher wirkende Antitussiva**

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)	Nebenwirkung
Guaifenesin	Longtussin®	Gastrointestinale Beschwerden
Levodropropizin	Quimbo®	Urtikaria

**Tabelle 3: Sekretolytika, chemisch definiert**

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)	Nebenwirkung
Dornase alfa	Pulmozyme® zur Inhalation	Fieber, Bronchospasmus, Heiserkeit
Bromhexin	Bisolvon®	Übelkeit, Allergie
Ambroxol	Mucosolvan®	Übelkeit, Allergie
Carbocistein	Transbronchin®	Übelkeit, Durchfall, Sodbrennen
N-Acetylcystein	Fluimucil®	Übelkeit, Erbrechen, Allergie
Cineol	Soledum®	Magen-Darm Beschwerden
Guaifenesin	Fagusan® N	Übelkeit
Kaliumjodid		Hyperthyreose
Hypertone (3%) Kochsalz-Lösung zur Inhalation		Bronchospasmus
Salzlösung zur Inhalation	Emser® Inhalationslösung	Bronchospasmus

## FAZIT

Es fehlt an nebenwirkungsarmen Medikamenten mit belegter Wirksamkeit zur symptomatischen Therapie des Hustens. Es haben sich zwei therapeutische Ansätze eingebürgert: die antitussive Therapie für den nicht produktiven Reizhusten und die protussive Therapie mit Expektoranzien zur Linderung des produktiven Hustens. Allerdings sind die Übergänge fließend. Aus Alkaloiden des Schlafmohns abgeleitete synthetische Morphinderivate sind der Goldstandard der antitussiven Therapie, jedoch ist bei

dem akuten Erkältungshusten selbst Kodein nicht wirksamer als Placebo. Die Addiktions-, Atemdepressions- und Obstipationsgefahr sollte bei den meist schwer kranken Anwendern keinesfalls unterschätzt werden. Obwohl ein ohnehin schwer zu erbringender objektiver Wirksamkeitsnachweis für die besonders in Deutschland beliebten chemisch definierten und pflanzlichen Expektoranzien fehlt, werden sie subjektiv bei dem akuten Erkältungshusten häufig hilfreich empfunden. Die Wirksamkeit dreier

pflanzlichen Kombinationspräparate auf den Erkältungshusten (und sonstige Erkältungssymptomatik) wurde gegenüber Placebo in RCT's nachgewiesen. Eine Cochrane Metaanalyse fand die Dauertherapie mit chemisch definierten Sekretolytika bei COPD zur Senkung der Exazerbationshäufigkeit wirksam. Der Zuckergehalt in Hustensäften und Sirups entfaltet eine kurz dauernde antitussive Wirkung im Pharynx, wo die zahlreichen Hustenrezeptoren vorübergehend „eingehüllt“ werden.

**Tabelle 4: Pflanzliche Hustentherapeutika**

Phytopharmakon	Wirksubstanz	Nebenwirkung
Ätherische Öle: in Form von Kapsel, Tablette, Lösung, Sirup, Einreibung, Badezusatz, Teeaufguss, Inhalation	Anis Myrtol Pfefferminz Eucalyptus Thymian Spitzwegerich Drosera Wollblumen	Allergien Hautreaktionen Magen-Darm-Beschwerden Alkoholgehalt
Saponine	Efeublätter	
Glykoside	Primelwurzel	

Zuckers am Hustenrezeptor im Pharynx, meist auf 20–30 Minuten. Häufige weitere Bestandteile sind Lokalanästhetika sowie (oft pflanzliche) Antitussiva und Expektoranzien mit dem Anspruch auf systemische Wirksamkeit.

Inhalative Kortikosteroide mit oder ohne langwirksame Beta2-Adrenergika sind die wirksamste Therapie für den

Husten beim Asthma. Sie wirken nicht bei sonstigen Formen des Hustens.

### Literatur

1. Eccles R: Codeine, cough and upper respiratory infection. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 293–297.
2. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA et al.: Opiate therapy in chronic cough.

*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 312–315.

3. Poole PJ, Black PN: Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271–1274.
4. Eccles R: The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 303–308.
5. Demedts M, Behr J, Buhl R et al.: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–2242.

### Interessenkonflikte

Der Autor hat für die Firmen Bionorica, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, ISO Arzneimittel, Janssen, Nycomed, Novartis, MSD und Mundipharma Vorträge gehalten und sie beraten.

*Dr. med. Peter Kardos, Frankfurt am Main*  
Kardos@Lungenpraxis-Maingau.de

## Therapie aktuell

### Sedierung mit Propofol

Eine Analgo-Sedierung bei diagnostischen und therapeutischen Massnahmen nimmt den Patienten Schmerzen und Angst. Sie verbessert die Ergebnisqualität bei unkooperativen oder ängstlich-verkrampften Patienten und mildert die risikobehaftete Stressreaktion. Allerdings beinhaltet auch eine korrekt durchgeführte Sedierung oder Analgo-Sedierung Risiken. Das Spektrum der möglichen Komplikationen reicht bis zur vitalen Bedrohung, beispielsweise durch eine akute Verlegung der Atemwege. Unter dem Aspekt gebotener Risikominimierung bedarf es daher großer Sorgfalt. Alternativen wie zum Beispiel eine Lokalanästhesie oder medikamentöse Anxiolyse sollten in Betracht gezogen werden (1;2).

Großer Beliebtheit erfreut sich bereits seit einiger Zeit das 1989 in den USA und

1996 in Deutschland eingeführte Propofol (Disoprivan<sup>®</sup>, Generika). Es zeichnet sich durch gute Steuerbarkeit und therapeutische Breite aus, tiefe Sedierungen mit rascher Erholung sind einfach möglich.

### Analgo-Sedierung

Es lassen sich verschiedene Analgo-Sedierungs-Stadien unterscheiden (Tabelle 1), die aufgrund fließender Übergänge in der Praxis allerdings nicht immer zuverlässig voneinander abzugrenzen sind, wodurch die Steuerbarkeit der Analgo-Sedierung erschwert ist (1).

### Vorraussetzung zur Analgo-Sedierung

Eine leichte oder moderate Analgo-Sedierung (Tabelle 1) bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen kann

von jedem Arzt mit entsprechenden Kenntnissen in Sicherung und Erhaltung der Vitalfunktionen und der Atemwege durchgeführt werden. Bei folgenden Risikofaktoren (3) ist die Hinzuziehung eines Anästhesisten notwendig:

- ASA Klasse > II, Herzinsuffizienz NYHA > II, instabile Angina pectoris
- Lungenerkrankungen mit partieller oder globaler Ventilationsstörung
- Alter > 80 Jahre
- Unmöglichkeit einer verbalen Kommunikation
- Anatomische Normabweichungen im Bereich der oberen Luftwege (kleine Mundöffnung, mangelnde Reklination im HWS Bereich)
- erhebliche Adipositas (BMI > 30)
- erhöhtes Aspirationsrisiko

**Tabelle 1: Sedierungstiefe nach (1):**

	Vigilanz	Reaktion auf Stimulation	Atmung	Kreislauffunktion	Schutzreflexe
Minimale Sedierung	wach, entspannt	normale Reaktion auf Ansprache	normal	normal	normal
Moderate Sedierung	schläfrig, somnolent	erweckbar, mindestens 10-sekündige Wachphasen mit normaler Reaktion auf Ansprache bzw. nicht schmerzhaft taktile Reize	normal	üblicherweise ausreichend	erhalten
Tiefe Sedierung	tief schlafend, soporös	Kontaktverlust, gezielte Abwehrbewegungen nur bei schmerzhaften Reizen	Intervention kann erforderlich sein	üblicherweise ausreichend	können beeinträchtigt sein
Allgemeinanästhesie	bewußtlos	keine, allenfalls ungezielte Bewegungen oder spinale Reflexe bei schmerzhaften Reizen	Intervention regelhaft erforderlich	kann beeinträchtigt sein	aufgehoben

- Bei der minimalen Sedierung ist der Patient wach und ansprechbar.
- Im Stadium der moderaten Sedierung sollte der Patient erweckbar sein und gezielte Antworten geben, hierbei ist eine Atemwegsicherung nicht erforderlich.
- Für Verfahren, bei denen der Patient sich nicht bewegen darf, z.B. für bildgebende Diagnostik, ist oft eine tiefe Sedierung notwendig. Der Patient sollte dabei durch Schmerzreize erweckbar sein. Die Spontanatmung und die Schutzreflexe sind häufig eingeschränkt, eine Atemwegsicherung kann erforderlich werden. Eine klare Abgrenzung zur Allgemeinanästhesie ist nicht immer möglich, der Übergang zwischen beiden Stadien ist fließend.
- In einer Allgemeinanästhesie sind Bewusstsein und Schmerzwahrnehmung vollständig aufgehoben, die Schutzreflexe erloschen. Die Atmung ist eingeschränkt, die Atemwege müssen immer gesichert werden.

**Tabelle 2: ASA-Klassifikation nach (6):**

ASA I	Keine organischen, biochemischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Lokalisierter operativer Eingriff ohne systemische Störungen.
ASA II	Milde systemische Erkrankung, entweder durch die zu operierende Pathologie ausgelöst oder begleitend. Z.B. gut eingestellter Hypertonus, Status post-CABG ohne Symptome, Asthmaanamnese, Anämie, Zigarettenrauchen, gut eingestellter Diabetes mell., milde Adipositas, Alter < 1 Jahr oder > 70 Jahre, Schwangerschaft.
ASA III	Schwere systemische Störung oder Erkrankung gleich welcher Ursache, auch wenn man den Grad der Beeinträchtigung nicht mit Sicherheit festlegen kann; z.B. Angina, schlecht eingestellter Hypertonus, symptomatische Lungenerkrankung wie Asthma oder COPD, massive Adipositas.
ASA IV	Schwere, lebensbedrohliche systemische Störungen, nicht immer durch eine Operation behebbar; z.B. instabile Angina, kongestive Herzerkrankung, behindernde Lungenerkrankung, hepatorenales Versagen.
ASA V	Moribunder Patient mit geringer Überlebenschance trotz Operation.
ASA VI	Hirntoter Patient, Organentnahme vorgesehen

Selbstverständlich sind eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung (insbesondere hinsichtlich der Vitalfunktionen und der Luftwege) nötig sowie eine Aufklärung auch über das Verhalten nach der Sedierung und die erforderliche Begleitung auf dem Heimweg. Der Patient gilt formal 24 Stunden nach der Sedierung als nicht geschäftsfähig. Bei allen Patienten, die intravenös Sedativa

und/oder Opiode erhalten, ist das Vorhandensein eines permanenten intravenösen Zugangs erforderlich. Es muss eine adäquate Überwachung während und nach dem Eingriff sowohl apparativ als auch personell, sichergestellt sein. Bei der leichten Sedierung ist hierbei in der Regel eine pulsoxymetrische Überwachung ausreichend, die allerdings bei kardialen Vorerkrankungen sowie bei

moderaten Sedierungen um ein EKG und Blutdruckmessung ergänzt werden sollten. Sauerstoffapplikation mittels einer Maske oder Nasenbrille erhöht insbesondere bei Atemwegskomplikationen die Sicherheit und sollte daher bei jeder Sedierung erfolgen. Wünschenswert ist auch eine endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Messung. Die Person, die für die Überwachung des Patienten verantwortlich ist,

muss mit den verwendeten Monitortechniken vertraut sein (Medizinproduktegesetz, MPG) und die gemessenen Werte interpretieren können. Sie muss kein Arzt sein. Weiterhin muss eine entsprechende Ausrüstung zur Atemwegsicherung und Beatmung vorgehalten werden.

## Zur Substanz Propofol

2,6-Diisopropylphenol ist eine wasserunlösliche, annähernd farblose Flüssigkeit. Das milchig-weiße Aussehen der Injektionslösung resultiert aus der notwendigen Lösung in einer Lipidemulsion aus Sojaöl (4). Propofol hat eine hypnotische, aber keine analgetische Wirkung. Es wird zur Sedierung bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen eingesetzt, etwa bei Gastroskopien oder transösophagealen Ultraschalluntersuchungen. In höherer Dosierung und zumeist in Kombination mit einem Analgetikum wird es auch zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinnarkose benutzt. Die Qualität des Einschlafens und Erwachens wird dabei in der Regel als angenehm empfunden, sieht man von dem häufig beobachteten Injektionsschmerz ab. Nach Injektion wird nach etwa 40 sec eine tiefe Hypnose erreicht, die ohne repetitive Gabe nach 3 bis 5 min endet. Aufgrund der notwendigen Lösung in einer Lipidemulsion besteht die Möglichkeit des Keimwachstums bei versehentlicher bakterieller Kontamination (5). Im Allgemeinen werden zu Beginn der Sedierung 0,5–1 mg Propofol/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 1–5 Minuten verabreicht. Bei der Aufrechterhaltung wird die Dosierung durch die gewünschte Tiefe der Sedierung bestimmt und liegt im Allgemeinen zwischen 1,5 und 4,5 mg Propofol/kg Körpergewicht/Stunde. Zusätzlich zur Infusion können 10–20 mg Propofol als Bolus injiziert werden, wenn eine rasche Vertiefung der Sedierung notwendig wird.

Aufgrund des geringeren Verteilungsvolumens und der kreislaufdepressiven Wirkung ist bei Patienten über 55 Jahren und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV Vorsicht geboten. Hier können eine niedrigere Dosierung von Propofol und eine langsamere Verabreichung notwendig sein. Insbesondere

Flüssigkeitsdefizite oder Volumenmangel bewirken nach Gabe von Propofol häufig ausgeprägte Hypotonien und müssen daher vor elektiven Sedierungen ausgeglichen werden.

Für die Sedierung während chirurgischer und diagnostischer Maßnahmen darf Propofol nicht von derselben Person verabreicht werden, die die diagnostische oder chirurgische Maßnahme durchführt, da der Arzt zu diesem Zeitpunkt nicht in der Lage ist, die Vitalfunktionen des Patienten in ausreichendem Maße zu überwachen (4). Hier ist eine weitere entsprechend qualifizierte, nicht in die Durchführung der Untersuchung involvierte Person erforderlich, deren einzige Aufgabe die Durchführung und Überwachung des Analgo-Sedierungs-Verfahrens ist. Bei minimalen bis moderaten Analgosedierungen kann diese Überwachung durch an hierfür qualifiziertes nicht-ärztliches Personal delegiert werden. Der die Maßnahme durchführende Arzt verantwortet dann nicht nur den Eingriff, sondern auch die Analgo-Sedierung einschließlich deren Überwachung und gegebenenfalls die Wiederherstellung vitaler Funktionen (6). Propofol ist nicht zur Sedierung von Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger zugelassen.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die am häufigsten beobachtete UAW sind Hypotonie und Dämpfung der Atemfunktion. Art und Ausprägung hängen dabei sowohl von der Propofol-Dosis, als auch von Prämedikation und Begleitmedikation ab. Eindrucksvoll können gelegentlich epileptiforme Symptome sein, die von Muskelzuckungen der Extremitäten bis zum generalisierten Krampfanfall oder einem ausgeprägten Ophistotonus reichen können. Ursache kann dabei sowohl das Propofol an sich als auch eine hypotone Phase sein. Auch können derartige Symptome nicht nur am Anfang einer Sedierung oder Narkose auftreten sondern auch in der Aufwachphase oder danach. Im Deutschen Ärzteblatt 95, 1998, (63) A-691 hatten wir darauf hingewiesen, dass es unter Kurznarkosen mit Propofol zu sexuellen Fantasi-

en besonders bei weiblichen Patienten kommen kann, so dass sich allein aus diesem Grunde die Gegenwart einer dritten Person empfiehlt. Selten kommt es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen u. a. mit Quincke-Ödem, Bronchospasmus und Blutdruckabfällen (4).

Abschließend sei auf eine Entschließung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten hingewiesen mit dem Titel „Analgo-sedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Erwachsenen“, zu finden unter [www.dgai.de](http://www.dgai.de) (1).

## Literatur

1. Van Aken H, Biermann E, Martin J et al.: Analgosedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Erwachsenen. *Anästh Intensivmed* 2010; 51 (Suppl. 4): S598–S602.
2. Barnett P: Alternatives to sedation for painful procedures. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 415–419.

## FAZIT

Mit modernen, gut steuerbaren Sedativa wie Propofol sind leichte und moderate Sedierungen zu diagnostischen und kleinen chirurgischen Eingriffen zuverlässig und sicher möglich. Die geringe Häufigkeit von schweren Komplikationen darf aber nicht dazu führen, dass Vorsichtsmaßnahmen vernachlässigt und entsprechendes Notfall-equipment und -kompetenz nicht vorgehalten werden. Eine kompetente zweite Person – außer der, die den Eingriff durchführt – ist immer erforderlich.

Neben der zwingend notwendigen pulsoxymetrischen Überwachung aller Patienten müssen die Möglichkeiten zur Atemwegsicherung und Kreislaufstabilisierung vorhanden sein.

Patienten mit umfangreichen Komorbiditäten bedürfen nach wie vor der besonderen Überwachung und Therapie auch bei banal erscheinenden Eingriffen.

3. American Society of Anesthesiologists: New classification of physical status. *Anaesthesiol* 2011; 24: 111.
4. B. Braun Melsungen AG: Fachinformation „Propofol-Lipuro 10 mg/ml“. Stand: Juli 2010.
5. Soong WA: Bacterial contamination of propofol in the operating theatre. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 493–496.
6. Van AH, Landauer B: [Medical core competence and delegation in intensive care medicine: resolution of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the Professional Association of German Anaesthetists from 11.12.2007]. *Anaesthesist* 2008; 57: 83–84.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Bernd Schoenes, Berlin  
bernd.schoenes@kgu.de*

# Omega-3-Fettsäuren („Fischölkapseln“) ohne Zusatznutzen

Omega-3-Fettsäuren sind mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren (PUFA = n-3 polyunsaturated fatty acids), z. B. Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). Die entsprechenden Präparate Ameu®, Eicosan®, Eicosapen® und Lipiscor® sind zugelassen zur Senkung stark erhöhter Blutfett-(Triglycerid-) Spiegel, wenn Diät allein nicht ausreicht. Die Ethylester von EPA und DHA sind Inhaltsstoffe der Weichkapseln Omacor®, die sogar zur adjuvanten Behandlung zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt zugelassen wurden, zusätzlich zur üblichen Standardbehandlung. Eine zulassungsrelevante Studie war die GISSI-P-Studie (1).

## GISSI-P (Herzinfarkt)

Wir haben GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto

miocardico-Prevenzione) bereits referiert (2) und zurückhaltend positiv bewertet, da der primäre zusammengesetzte Endpunkt (Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) nach 3,5 Jahren in der Kontrollgruppe bei 14,6 %, in der PUFA-Gruppe bei 12,3 % der Patienten auftrat. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 2,3 % (NNT = 43). Zurückhaltend war unsere Bewertung deshalb, weil die Basisbehandlung der Patienten, die kurz vor der Randomisierung ( $\leq 3$  Monate) einen Herzinfarkt erlitten hatten, aus heutiger Sicht nicht optimal war. Wenn die Basistherapie aber nicht ausreichend ist, kann eine Zusatztherapie natürlich zu einer Überbewertung des Nutzens führen.

Im November 2010 wurden weitere Herzinfarkt-Studien publiziert: OMEGA und ALPHA OMEGA.

## OMEGA (Herzinfarkt)

OMEGA, eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie, die an 104 deutschen Studienzentren durchgeführt wurde und Patienten mit akutem Herzinfarkt (vor 3 bis 10 Tagen) einschloss: Infarkt mit ST-Strecken-Hebung 60 %, ohne ST-Steckenhebung 40 %. Leitlinienorientiert waren sowohl die Kurzzeittherapie im Krankenhaus als auch die Entlassungsmedikation, z. B. 94 % Beta-Blocker, 83 % ACE-Hemmer, 8 % Sartane, 94 % Statine, 95 % ASS, 88 % Clopidogrel, 35 % Diuretika usw. Randomisiert wurden Verum (OMEGA: 460 mg EPA plus 380 mg DHA pro Weichgelatine-kapsel) versus Placebo (1 g Olivenöl pro Weichgelatine-kapsel) täglich über 1 Jahr. Tabelle 1 zeigt, dass zwischen Verum und Placebo

**Tabelle 1: OMEGA (modifiziert nach 3)**

Randomisiert wurden 3.851 Patienten (im Mittel 64 Jahre, 74 % Männer), von denen 3.804 analysiert werden konnten.					
Ereignis	Placebo (n = 1.885) %	OMEGA (n = 1.919) %	ARR %	OR (95 % CI)	P
Plötzlicher Herztod	1,5	1,5	0	0,95 (0,56 – 1,60)	0,84
Mortalität, total	3,7	4,6	– 0,9	1,25 (0,90 – 1,72)	0,18
Große vaskuläre Ereignisse *	8,8	10,4	– 1,6	1,21 (0,96 – 1,52)	0,10
Revascularisation **	29,1	27,6	1,5	0,93 (0,80 – 1,08)	0,34

\* große cerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse

\*\* perkutane Koronarintervention und koronarer Bypass

ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte = Risikoerhöhung)

OR: Odds ratio, CI: Konfidenzintervall

keine Differenzen bestehen. Das betrifft sowohl den primären Endpunkt „plötzlicher Herztod“ als auch die sekundären Endpunkte (3).

Auch in allen prädefinierten Subgruppen (Diabetes, Alter > 70 Jahre, keine Revascularisation, Ejektionsfraktion < 35 %) gab es keine Differenzen zwischen Verum und Placebo.

Auf eine wesentliche Limitation von OMEGA wurde in einem Editorial (4) verwiesen. Die OMEGA-Behandlungen waren wahrscheinlich unterdosiert, obwohl diese Dosis auch für die o. a. Omacor®-Kapseln empfohlen wurde. Das ist schon daran zu erkennen, dass sich am Ende der Studie die Triglycerid-Werte im Mittel nur geringfügig unterscheiden: Placebo-Gruppe 1,43 mmol/l, OMEGA-Gruppe 1,37 mmol/l. Um die Triglycerid-Werte deutlicher zu senken, bedarf es täglicher Dosen von 3 bis 4 g DHA plus EPA. Diese Dosen wären allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen verknüpft, so dass Compliance-Probleme sehr wahrscheinlich sind.

## ALPHA OMEGA (Herzinfarkt)

In die ALPHA-OMEGA-Studie (5) wurden 4.837 Patienten (60–80 Jahre, 78 % Männer) einbezogen, die innerhalb der letzten 10 Jahre einen Herzinfarkt erlitten hatten. Die Behandlung erfolgte lege artis mit Antihypertensiva, Antithrombotika und Lipidsenkern. Die Studie erstreckte sich über 40 Monate und umfasste vier „Margarine-Arme“. Die Margarinen wurden mit Fettsäuren so supplementiert, dass die tägliche Aufnahme annähernd quantifiziert werden konnte: 1. Placebo, 2. EPA-DHA 400 mg tgl., 3. ALA ( $\alpha$ -Linolensäure) 2,0 g täglich, 4. EPA-DHA plus ALA.

Zwischen diesen vier Armen gab es nach 40 Monaten keine Unterschiede – weder hinsichtlich des primären Endpunktes, der große kardiovaskuläre Ereignisse (tödlicher oder nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse oder kardiale Interventionen) umfasste, noch hinsichtlich der Gesamtmortalität. Die Autoren sprechen allerdings selbst von einer „low-dose supplementation with EPA-DHA or ALA“.

## GISSI-HF (Herzinsuffizienz)

In GISSI-HF (Heart Failure) (6) wurden 6.975 Patienten (67 ± 11 Jahre, 40 % > 70 Jahre, 78 % Männer) mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II: 63 %, NYHA III: 34 %, NYHA IV: 3 %, LVEF: 33 ± 9 %) eingeschlossen. Die medikamentöse Therapie war angemessen: ACE-Hemmer 77 %, Sartane 19 %, Beta-Blocker 65 %, Diuretika 90 %, Spironolaktone 39 %, Digitalis 37 %, ASS 48 %, Nitrate 35 % usw. Randomisiert wurde n-3 PUFA (850–882 mg EPA plus DHA täglich) versus Placebo. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,9 Jahre. Primäre Endpunkte waren Tod oder Hospitalisation aus kardiovaskulären Gründen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Differenzen sind zwar gerade noch statistisch signifikant, aber klinisch praktisch irrelevant, wie vor allem an den hohen NTN-Werten zu erkennen ist. Diese geben die Anzahl der Patienten an, die unnötig behandelt werden, um einem (1) Patienten zu helfen. Die Autoren selbst schreiben von einem geringen Nutzen.

**Tabelle 2: GISSI-HF (modifiziert nach 6)**

Ereignis	Placebo (n = 3.481) %	n-3 PUFA (n = 3.494) %	ARR %	NNT n	NTN n	P
Mortalität, total	29,1	27,3	1,8	56	55	0,041
Mortalität, kardiovaskulär	22,0	20,4	1,6	62	61	0,045
Hospitalisation, kardiovaskulär	48,5	46,8	1,7	59	58	0,026

ARR: absolute Risikoreduktion (Placebo minus n-3 PUFA)

NNT: number needed to treat (100 dividiert durch ARR)

NTN: number treated needlessly (NNT minus 1)

**Tabelle 3: Meta-Analyse zum Einfluss von Fischöl auf Arrhythmie und Mortalität (modifiziert nach 7)**

Ereignis	Kontroll-Gruppe		Fischöl-Gruppe		ARR %	NNT n
	N	%	N	%		
Mortalität, total	16.213	5,3	16.226	4,9	0,4	250
Mortalität, kardial	16.250	2,7	16.269	2,2	0,5	200
Plötzlicher Herztod	15.547	1,2	15.564	0,9	0,3	333

N = Anzahl der inkludierten Patienten    % = Anteil der Patienten mit einem Ereignis

ARR: absolute Risikoreduktion

NNT: number needed to treat

## Meta-Analyse

In eine Meta-Analyse wurden zwölf kontrollierte Studien einbezogen (unter anderen auch GISSI-P), die insgesamt 32.779 Patienten erfassten. In Tabelle 3 ist deutlich zu erkennen, dass die Fischölgabe ohne Effekt ist (7).

Wenn die Autoren der Analyse zu der Schlussfolgerung kommen, dass durch Fischöl die kardiale Mortalität signifikant gesenkt wird (Odds ratio 0,80, 95 % Konfidenzintervall 0,69–0,92), so wird damit wieder einmal eindeutig belegt, dass statistische Signifikanz von klinischer Relevanz (NNT = 200) oft meilenweit entfernt ist.

## Kurios

Im „Vitalprogramm für Ihre Augen“ bietet „Doppelherz“ „Augennährstoffe für gesundes Sehen“ an. Oral einzunehmende Kapseln, in denen auch die Omega-3-Fettsäuren DHA + EPA und die Omega-6-Fettsäure Gamma-Linolensäure enthalten sind, z. B. als „Beitrag für den normalen Tränenfilm“, die sog. „Tränenfilm-Formel“ (gefunden in SUPERTV 6/2011).

## Literatur

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
2. Meyer FP: Zum Nutzen von „Fischölkapseln“ nach Herzinfarkt. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 14–15.
3. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al.: OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152–2159.
4. Eckel RH: The fish oil story remains fishy. *Circulation* 2010; 122: 2110–2112.
5. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
6. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al.: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–1230.

## FAZIT

Die Komedikation von Fischöl, z. B. Omacor® 1000 mg (1 Weichkapsel täglich) zu einer leitliniengerechten Standardtherapie bringt weder nach einem Herzinfarkt noch bei Herzinsuffizienz einen Zusatznutzen.

Ob höhere Dosen wirksam wären, wurde bislang noch nicht untersucht – wahrscheinlich auf Grund häufig auftretender Nebenwirkungen, z. B. Dyspepsie und Übelkeit, wodurch die Compliance erheblich beeinträchtigt wird. Das sollte uns aber nicht davon abhalten, Fisch in allen Varianten häufig zu genießen!

7. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S et al.: Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337: a2931.

## Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint.

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

## Migräneprophylaxe: Bewährtes und Neues

Patienten, die unter häufigen Migräneattacken leiden, benötigen eine Migräneprophylaxe. Diese soll die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken reduzieren, die Entwicklung eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes bei zu häufiger Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln verhindern und den Übergang einer episodischen zu einer chronischen Migräne verhindern. Die Prophylaxe kann grundsätzlich medikamentös, nicht-medikamentös und in idealer Weise mit einer Kombination beider Ansätze behandelt werden (1).

### Etablierte medikamentöse Migräneprophylaxe

Zugelassen in Deutschland sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der

„Kalziumantagonist“ Flunarizin und das Antiepileptikum Topiramat. Betablocker sind seit langem etabliert und haben eine gute Wirksamkeit. Sie sind allerdings bei Patienten mit niedrigem Blutdruck und orthostatischer Dysregulation, bei Depressionen, bei Asthma bronchiale und bei Psoriasis kontraindiziert. Die problematischsten Nebenwirkungen sind die Gewichtszunahme und Potenzstörungen. Bei langsamer und vorsichtiger Eindosierung wird ein Betablocker aber auch von Migränepatienten mit niedrigem Blutdruck toleriert. Flunarizin ist in der Migräneprophylaxe genauso wirksam wie Betablocker und wird in einer Dosis von 10 mg zur Nacht gegeben. Kontraindikationen sind hier eine Depression oder gehäuftes Auftreten eines juvenilen M. Parkinson in der Familie.

Hauptnebenwirkungen sind Gewichtszunahme und Müdigkeit. Topiramat ist das wissenschaftlich am besten untersuchte Migräneprophylaktikum (2–4), wobei die zugelassene Dosis 2 x 50 mg beträgt. Im Zulassungsverfahren wurde allerdings eine Dosis berücksichtigt, die der angestrebten Dosis im Rahmen von klinischen Studien entsprach. In Wirklichkeit hatten die Patienten aber im Rahmen der Zulassungsstudien meist geringere Dosen eingenommen, so dass der wirksame Dosisbereich von Topiramat zwischen 2 x 25 und 2 x 50 mg liegt. Topiramat ist das einzige Migräneprophylaktikum, das gewichtsneutral ist oder bei manchen Patienten sogar zu einer Gewichtsabnahme führt. Problematisch sind allerdings die psychotropen und kognitiven Nebenwirkungen,

die zu Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, Veränderungen der Persönlichkeit und zur Auslösung bzw. Verstärkung einer vorbestehenden Depression führen können. Topiramate ist nicht besser wirksam als Betablocker und sollte nur dann eingesetzt werden, wenn Betablocker nicht wirksam sind, nicht vertragen werden oder wenn Kontraindikationen bestehen. Topiramate ist auch in der Prophylaxe der chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenmissbrauch wirksam (5–7)

Im Rahmen der „Off-label-Regelung“ wurde jetzt Valproinsäure zur Migräneprophylaxe durch den gemeinsamen Bundesausschuss zugelassen. Das bedeutet, dass das Medikament ab sofort zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden kann. Valproinsäure reduziert nur die Migränehäufigkeit, nicht die Stärke und Dauer der Attacken (8, 9). Die häufigsten therapielimitierenden Nebenwirkungen sind Tremor, Haarausfall und Gewichtszunahme. Die wirksame Dosis liegt zwischen 500 und 1000 mg pro Tag. Valproinsäure ist bei Kindern und Jugendlichen nicht prophylaktisch wirksam (10). Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass Valproinsäure teratogen ist und dass Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Migräneprophylaxe mit Valproinsäure durchführen, unbedingt eine zuverlässige Kontrazeption benötigen.

### Neue und noch nicht zugelassene Medikamente

Durch eine Reihe von Studien ist auch die Wirksamkeit von Amitriptylin zur Migräneprophylaxe belegt (11). Allerdings ist Amitriptylin in der Prophylaxe des chronischen Spannungskopfschmerzes wirksamer als in der Prophylaxe der Migräne. In den letzten zwei Jahren wurde Botulinumtoxin (155 IE), injiziert an insgesamt 31 Stellen im Bereich von Stirn, Schläfe, Hinterkopf, Nacken und Schultern bei Patienten mit chronischer Migräne, untersucht. Chronische Migräne bedeutet Migräne oder migräneähnliche Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen im Monat. Botulinumtoxin war wirksamer als die lokale Injektion von physiologischer Kochsalzlösung, wobei

der absolute Unterschied zwischen Verum und Placebo relativ gering war (12–14). Die Behandlung ist bereits in Großbritannien und den USA zugelassen.

### Kombinationstherapien

Die Erfahrung großer Kopfschmerzzentren zeigt, dass eine Kombination von medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie signifikant wirksamer ist als die jeweiligen Einzelkomponenten. So zeigte eine große randomisierte Studie aus den Vereinigten Staaten, dass die Kombination eines Betablockers mit einem Stressbewältigungstraining besser wirksam ist als jede der einzelnen Komponenten (15).

### Integrierte Versorgung Kopfschmerz

Patienten mit häufigen und chronischen Kopfschmerzen und insbesondere solche mit einer erheblichen Komorbidität (Depression, Angsterkrankung, andere chronische Schmerzen) benötigen einen interdisziplinären Therapieansatz, um einen befriedigenden Therapieerfolg zu erzielen. Die Versorgung „Integrierter Kopfschmerz“ wird im Rahmen von Integrationsprogrammen durch gesetzliche Krankenkassen finanziert. Integrierte Versorgung bedeutet die Kooperation von Neurologen, Schmerztherapeuten, Verhaltenspsychologen, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Psychosomatikern und Kieferorthopäden, die zusammen Patienten evaluieren und Therapiepläne erstellen. Integrierte Versorgung bedeutet aber auch eine vertraglich geregelte Kooperation zwischen einem Kopfschmerzzentrum und niedergelassenen Neurologen, Nervenärzten und Schmerztherapeuten. Die Ergebnisse aus dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum in Essen, das etwa 2000 neue Patienten pro Jahr im Rahmen der Integrierten Versorgung sieht, zeigen, dass ein solcher Therapieansatz ein Jahr nach Einleitung der entsprechenden Therapiemaßnahmen zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztagelänge führt, zu einer signifikanten Reduktion der Einnahme von Akutmedikation, und zu einer 50 %-igen Reduktion der Fehltagelänge am Arbeitsplatz, und dass das Ganze mit

30 % weniger Kosten verbunden ist als die Regelversorgung.

### Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

### Interessenkonflikte

(Kopfschmerz)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, CoLucid, Coherex, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, Menzinger, Minster, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, SanofiAventis, Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag und Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), und die Europäische Union (EU). Prof. Hans-Christoph Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,  
Essen

[h.diener@uni-essen.de](mailto:h.diener@uni-essen.de)

[hans.diener@uni-duisburg-essen.de](mailto:hans.diener@uni-duisburg-essen.de)

### FAZIT

Es gibt eine Reihe von medikamentösen Ansätzen zur Migräneprophylaxe, die alle wirksam sind. Die Kombination von medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie ist wirksamer als die jeweiligen Einzeltherapien. Idealerweise sollten Patienten mit häufigen und chronischen Kopfschmerzen in Projekte zur Integrierten Versorgung von Kopfschmerzen aufgenommen werden.

# Zur Therapie der Clostridium-difficile-Infektion mit Fidaxomicin

Zum Problem der Clostridium-difficile-Infektionen des Darms haben wir in AVP 1/2011 Seite 12 – 15 zusammenfassend berichtet. Diese Infektionen sind im Zunehmen begriffen. Die Inzidenz hat sich seit 1996 mehr als verdoppelt (1). Mittlerweile soll C. difficile in den USA die häufigste bakterielle Ursache für eine Diarrhoe sein. Traten diese Infektionen zunächst nur nach Exposition von Breit-spektrum-Antibiotika auf, so breiten sie sich in den letzten Jahren auch ohne vorherige Antibiotika-Gabe immer weiter aus. Nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Schwere des Verlaufs nimmt zu. Dies wird u. a. zurückgeführt auf das Auftreten eines hypervirulenten Stammes, des sogenannten „North American Pulse Field – type 1“ (NAP 1)–Stammes. Darüber hinaus haben Todesfälle durch C.-difficile-Infektionen ebenfalls generell zugenommen. Diese Infektionen können nunmehr auch bei gesunden jungen Menschen und Schwangeren auftreten, die bisher mit einem geringen Risiko für C. difficile-Infektionen behaftet waren. Zusätzlich wird in neueren Studien über eine erhöhte Anzahl von Patienten mit mäßigem klinischem Erfolg der Standard-Therapie sowie eine erhöhte Rezidivrate berichtet (2). Rezidive werden in ca. 20 – 30 % der Fälle beobachtet, gleichgültig, ob mit Vancomycin oder mit Metronidazol behandelt wurde. Dabei hat eine recht große Anzahl von Patienten mehrere Rückfälle über viele Monate oder gar Jahre und wird in dieser Zeit immer wieder teuren Antibiotika-Behandlungen ausgesetzt. Das häufige Auftreten einer C. difficile-Kolonisierung hospitalisierter Patienten ist zudem eine nicht unbedeutende sekundäre Infektionsquelle für andere Patienten. Ein weiteres gravierendes therapeutisches Problem stellt die teilweise massive Resistenzentwicklung von C. difficile gegenüber Vancomycin und insbesondere gegenüber Metronidazol dar.

Ein Hoffnungsträger für künftige Behandlungsmöglichkeiten von C.-difficile-Infektionen ist das neu entwickelte Fidaxomicin (Firma Optimer Pharmaceuticals / San Diego USA, in Deutschland

noch nicht im Handel, die Zulassung ist aber beantragt). Es handelt sich um ein makrozyklisches Antibiotikum mit acht-fach höherer in vitro-Aktivität gegenüber C. difficile im Vergleich zu Vancomycin einschließlich der NAP-1-Stämme. Diese hohe Aktivität in Kombination mit einer minimalen systemischen Absorptionsrate, hohen Konzentrationen im Stuhl und einer sehr begrenzten Aktivität gegenüber anderen Komponenten der Darmflora macht Fidaxomicin zu einem vielversprechenden Kandidaten für eine hochaktive und mehr selektive Therapie von C.-difficile-Infektionen als Alternative zu Vancomycin oder gar Metronidazol. Hinzu kommt, dass Vancomycin, da oral und parenteral verfügbar, für die Behandlung systemischer bakterieller Infektionen anderer Art in Reserve gehalten werden sollte.

In einer randomisierten offenen Phase-II-Studie mit 548 Patienten zeigte Fidaxomicin nicht nur ein gutes klinisches Ergebnis, sondern auch eine deutlich geringere Rezidivrate (3). In dieser Studie war Fidaxomicin der Vergleichstherapie mit Vancomycin nicht unterlegen. Insgesamt hatten jedoch rund 25 % der behandelten Patienten in der Fidaxomicin-Gruppe weniger häufig ein Rezidiv im Vergleich zur Vancomycin-Gruppe. Die niedrigere Rezidivrate wurde hauptsächlich bei solchen Patienten beobachtet, die nicht vom NAP 1- Stamm befallen

waren. Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich.

Über Resistenzentwicklungen von C. difficile gegenüber Fidaxomicin ist bislang wenig bekannt.

## Literatur

1. Dupont HL: The search for effective treatment of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011; 364: 473–475.
2. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH: Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000–2005. Emerg Infect Dis 2008; 14: 929–931.
3. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011; 364: 422–431.

## Interessenkonflikte

Der Autor ist für Studien an Kindern mit Fidaxomicin (Firma Optimer Pharmaceuticals / San Diego USA) beratend tätig und erhält dafür eine Vergütung.

Prof. Dr med. Dr. rer. nat. D. Adam,  
München  
Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de

## FAZIT

Die hohe Rezidivrate und starke Ausbreitung der Clostridium difficile-Infektion auch ohne vorangegangene Antibiotika-Behandlung stellt ein großes therapeutisches Problem dar. Nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin liegen die Rezidive innerhalb der ersten drei Wochen bis zu 60 Tagen bei ca. 20 – 30 %. Hier könnte der künftige Einsatz von Fidaxomicin eine Verbesserung der Situation

zur Folge haben. Bei etwa gleichem therapeutischem Effekt von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin stellt die in der genannten Studie nachgewiesene statistisch signifikante Reduzierung der Rezidivrate einen Fortschritt in der Therapie der Clostridium-difficile-Infektionen dar. Die genannten Befunde müssen in weiteren Studien und in breiterer Anwendung bestätigt werden.

## Vitamin D: von der Zeugung bis zum Lebensende ein Gewinn?

Publikationen zu Vitamin D sind „in“. Es finden sich alleine in den letzten fünf Jahren in der Medizinischen Datenbank PubMed über 7.000 Arbeiten mit dem Begriff „Vitamin D“. Dies ist um ein Drittel mehr als in den fünf Jahren zuvor. Früher untersuchte man vorwiegend Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, jetzt wird zunehmend der positive Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen, den Blutdruck, das metabolische Syndrom, die Vermeidung von Autoimmunerkrankungen, Infektionen und gar Krebs diskutiert. Hinweise hierfür stammen häufig aus epidemiologischen Studien, und einige Fachgesellschaften haben sich daraufhin entschlossen, die Serum-Grenzwerte für das Vorhandensein einer Vitamin-D-Insuffizienz anzuheben. Dies wird massiv propagiert, und die exorbitante Zunahme an Vitamin-D-Bestimmungen der letzten Jahre zeigt, auf welch fruchtbaren Boden diese Empfehlungen fallen.

In einer aktuellen Arbeit von Ross et al. (1) über den letzten Report des Institute of Medicine der National Academy of Science (2) wurden viele der noch offenen Fragen zu Vitamin D diskutiert, von der fraglichen Präzision der Labormessung bis zur möglichen klinischen Relevanz. Hier eine kurze Darstellung dieser Arbeiten.

### Die Tücken bei der Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels (siehe auch Tabelle 1)

Vitamin D, eigentlich ein Hormon und nicht ein Vitamin, wird durch Sonneneinwirkung in der Haut produziert, aber auch über die Nahrung aufgenommen. Das in den Organismus gelangte Vitamin D<sub>3</sub> (Colecalciferol) wird in der Leber zu 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>, der Speicherform des Vitamin D hydroxyliert, welches hochkonzentriert aber lediglich niedrig wirksam im Körper vorhanden ist. Erst durch die weitere Hydroxylierung in der Niere wird der aktive Metabolit, das 1,25 Dehydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> (Calcitriol) gebildet, dessen Spiegel mit dem 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> nur schwach korreliert. Die häufigsten Gründe für einen erniedrigten Calcitriolspiegel – anders als beim 25-Hydroxy-Cholecalciferol – sind eine Niereninsuffizienz oder eine durch ein Karzinom bedingte Osteomalazie. Zur Erkennung eines Vitamin-D-Mangels wird im Labor das 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> bestimmt, da die Messung des aktiven Metaboliten Calcitriol aufgrund der geringen Konzentration, der kurzen Halbwertszeit und durch die rasche Regulierung in der Niere (z. B. in Abhängigkeit vom Parathormon) generell als nicht sinnvoll erachtet wird. Leider bergen auch die Laborbestimmungen vom 25-Hydroxy-Vi-

tamin D<sub>3</sub> aufgrund von wenig standardisierten Messmethoden mit einer Schwankungsbreite von bis zu 20 % große Probleme bei der Interpretation der Ergebnisse.

### Interpretation der Vitamin D Messwerte

Der Vitamin-D-Spiegel unterliegt starken jahreszeitlichen Schwankungen, So können in den Wintermonaten bis zu 30 % weniger als in den Wintermonaten gemessenen werden. Allein in der gesunden Bevölkerung haben schwarzhäutige, ältere und übergewichtige Menschen deutlich niedrigere Werte, insbesondere solche, die zusätzlich durch geringe Sonnenbestrahlung oder nahrungsbedingt, bzw. durch gastrointestinale Erkrankungen weniger Vitamin D aufnehmen. Von schweren Vitamin-D-Mangelzuständen spricht man, wenn Patienten Serumspiegel des 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> von < 10ng/ml (Umrechnungsfaktor x 2,5 für nmol/L, das entspricht 25 nmol/L) aufweisen. Diese gehen häufig auch mit Knochenfrakturen, Muskelschwäche und Knochenschmerzen einher. Die Grenzwerte für einen Vitamin-D-Mangel liegen zwischen 10 ng/ml – 20 ng/ml. Allerdings werden heute – wie von einigen Organisationen empfohlen – bereits Serumspiegel von < 30ng/ml als erniedrigt bezeichnet.

**Tabelle 1: Vitamin D**

	Synonym	Woher?	Wirkung	Anmerkung
1.) Vitamin D	Vitamin D <sub>3</sub> Colecalciferol	Nahrung, gebildet in der Haut unter Sonneneinfluss	noch keine	
2.) 25-Hydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>		durch Hydroxylierung in der Leber von 1)	noch keine; Speicherform	Spiegelbestimmung sinnvoll
3.) 1,25 Dehydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>	Calcitriol	Durch Hydroxylierung von 2) in der Niere	u.a. bekannte Wirkung auf den Knochen	bei Niereninsuffizienz nicht gebildet → urämische Osteopathie

Begründet wurde dieses weitere Anheben der Grenzwerte unter anderem damit, dass in einigen epidemiologischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass sich bei diesem Spiegel in der Parathormonsekretion ein Suppressionsplateau einstellt und in einigen experimentellen Studien eine vermehrte intestinale Kalziumaufnahme bis zu diesem Wert zu verzeichnen war. Folglich wurde auch eine ausreichende Versorgung betreffend der Knochengesundheit und des Vitamin-D-Status ab diesem Wert angenommen. Allerdings liegen auch Daten aus anderen epidemiologischen und experimentellen Studien vor, die diese Grenzwerte und Annahmen nicht unterstützen. Unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Erkenntnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien und Observationsstudien geht das Institute of Medicine in seinen Empfehlungen davon aus, dass bei einem Serumspiegel von 20 ng/ml 25-Hydroxy-Vitamin D3 97,5 % der Bevölkerung ausreichende Spiegel für ihren Knochenstoffwechsel haben.

Womit sich die Frage aufdrängt, wann hört der Normalwert auf und wann beginnt die Pathologie? Spricht man ab 30 ng/ml von erniedrigten Werten, dann wären über 70 % der Normalbevölkerung auch in Mitteleuropa insuffizient, und in Deutschland hätten dann über die Hälfte der Bevölkerung Vitamin-D-defiziente Werte, nämlich < 20 ng/ml (< 50 nmol). Hat dieses Vitamin, abgesehen von Knochengesundheit, auch für andere Endpunkte Bedeutung? Welche Vitamin-D-Versorgung zur Beeinflussung dieser Indikatoren ist notwendig.

Interventionsstudien patientenrelevanter Endpunkte, die auf das Erreichen eines bestimmten Serums-Vitamin-D-Spiegels abzielen, wurden bislang nicht publiziert. Für den Knochenstoffwechsel sind einige Beobachtungsstudien mit wiederum widersprüchlichen Ergebnissen vorhanden. In einigen Studien waren Werte < 20 ng/ml mit einem höheren Verlust der Knochendichte und gehäuften Stürzen, in anderen wiederum mit einer fehlenden Zunahme und sogar einer Verminderung von Stürzen assoziiert worden. Die Frage nach einem möglichen Grenzwert für relevante End-

punkte bei nicht primär das Skelett betreffenden Erkrankungen wie Krebs, Diabetes oder KHK ist offen.

### **Evidenzen hinsichtlich Patienten relevanter Endpunkte**

Im Jahr 2011 publizierte das Institute of Medicine einen ausführlichen Bericht (IOM). Hierbei wurde ein Expertenkomitee einbezogen und die Literatur gesichtet. Für die patientenrelevanten Endpunkte zur Knochengesundheit wie Sturzneigung, körperliche Funktionsfähigkeit und Frakturen fanden sich Resultate. Die bislang publizierten Ergebnisse aus Beobachtungsstudien und randomisierten Studien zu Sturzneigung und körperlicher Funktionsfähigkeit sind widersprüchlich. Gerade auch für Stürze gibt es in verschiedenen Metaanalysen, in Abhängigkeit von der Wahl der berücksichtigten Studien und der Art der statistischen Auswertung (z. B. die Gesamtzahl der Sturzereignisse und nicht die der Patienten) unterschiedliche Ergebnisse, so dass sich für diesen Endpunkt kein klarer Effekt für eine Sturzreduktion bei Vitamin-D-Gabe ableiten lässt. Ebenso kann auch kein klarer Nachweis für eine bessere körperliche Funktionsfähigkeit erbracht werden. Lediglich für ältere im Heim lebende Personen ließ sich eine Reduktion von Frakturen bei alleiniger Vitamin-D-Gabe nachweisen. Randomisierte Studien untersuchten zum Großteil die gemeinsame Substitution von Vitamin D mit Kalzium. Eine Metaanalyse dieser Daten von 2007 und im Cochrane Review 2009 zeigte, dass die Hüft- und die nicht-vertebrale Frakturrate (nicht Sturzneigung) bei älteren im Heim lebenden Personen reduziert war (3). In einem im Jahr 2009 publizierten Cochrane Review wurde in 10 Studien der Effekt der alleinigen Vitamin-D-Substitution untersucht. Hier wurde keine signifikante Reduktion der Frakturen gezeigt.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte fasst der Bericht des Institute of Medicine Folgendes zusammen: Mit Ausnahme der Messungen bezogen auf die Knochengesundheit gibt es keine Endpunkte, weder bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen, der Hypertonie, des Diabetes und dem metabolischen Syndrom,

der Immunfunktionsstörungen und der Autoimmunerkrankungen, der Infektionen, neuropsychologischer Funktionen und Präeklampsie, welche überzeugend und kausal mit dem Vitamin D oder Kalzium in Verbindung gebracht werden oder hinsichtlich eines Effekts positiv beurteilt werden konnten.

### **Vitamin-D-Euphorie ist unbegründet**

Obwohl einige Daten das Karzinomrisiko betreffend interessant sind, gibt es bislang keinen klaren Zusammenhang im Sinne eines reduzierten Auftretens von Tumoren oder dadurch bedingter Sterblichkeit. Für einige Karzinome erscheint das Risiko in Kohortenstudien bei höheren Vitamin-D-Spiegeln (Pankreaskarzinom) sogar größer. Das führt zu einem Déjà vu, gibt es doch in der internationalen Literatur bereits für zahlreiche Vitamine Beispiele, wo man solchen Surrogatirrtümern erlegen war. So war man auch vom Vitamin A überzeugt, dass niedrige Serumspiegel mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besonders von Lungenkrebs verbunden sein. Leider ließen sich diese Annahmen in Interventionsstudien nicht bestätigen, im Gegenteil, es kam zur Zunahme von Lungenkrebs, und die Mortalität stieg an. Ebenso Vitamin-B-12 und die Folsäure: Statt einer Prävention von kardiovaskulären Komplikationen, wie aus den Assoziationsstudien abgeleitet, zeigte sich nach einer randomisierten Untersuchung eine Zunahme eben dieser Ereignisse. Auch beim Vitamin E ließ sich eine Senkung der Mortalität nicht nachweisen. Bei Senioresen war die Sterblichkeit in höherer Dosierung sogar erhöht (4).

### **Arten der Aufnahme, potenzielle Nebenwirkungen und Toxizität**

Sonnenexposition bis zu einer halben Stunde zwischen den späten Vormittags- und frühen Nachmittagsstunden zwei Mal pro Woche wird als ausreichend angesehen, Vitamin-D-Mangelzustände zu verhindern. Reich an Vitamin D sind fetter Fisch wie Lachs oder Sardinen, Pilze oder Eigelb. Das Institute of Medicine empfiehlt in seiner neuesten Übersicht die Aufnahme von 400 IU/Tag als media-

nen Bedarf bei allen Altersgruppen. Mit einer Zufuhr von 600 IU Vitamin D bzw 800 IU (1 Mikrogramm Vitamin D3 = 40 IU) für ältere Personen ab 70 Jahren sind 97,5 % der Bevölkerung ausreichend versorgt.

Von einer möglichen akut-toxischen Dosis spricht man ab einer Vitamin-D-Zufuhr von 10.000 IU Vitamin D pro Tag. Bei höherer Dosierung ist mit dem Auftreten einer Hyperkalzämie zu rechnen. Allerdings häufen sich die Hinweise in Studien, dass eine chronische Einnahme höherer Dosen, die aber unter dieser möglichen akut-toxischen liegen, zu negativen Gesundheitsfolgen führen könnten, wenn Spiegel über 75 – 100nmol/L vorliegen. Genannt werden unter anderem eine Zunahme von Stürzen und Frakturen und ein erhöhtes Risiko eines Pankreaskarzinoms. Unter Einbeziehung dieses Unsicherheitsfaktors wurde vom Institute of Medicine für Erwachsene die tolerierte Obergrenze, die wahrscheinlich zu keinen negativen Auswirkungen führt, bei 4000 IU pro Tag festgelegt. Sonnenexposition führt nicht zu einer Vitamin-D-Intoxikation.

## Literatur

1. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al.: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–58.

## FAZIT

Lediglich für die Knochengesundheit kann aufgrund der derzeit vorliegenden Studien ein günstiger Effekt von Vitamin D angenommen werden. Für die übrigen patientenrelevanten Endpunkte gibt es bislang keine konsistenten Kausalzusammenhänge. Hierzu wäre die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien erforderlich. Fatale Behandlungsirrtümer aus der Vergangenheit, bei denen lediglich aufgrund von plausibel klingenden Assoziationen eine Therapie verabreicht wurde, aber nachfolgend der kausale Nachweis ausblieb, sollten zukünftig vermieden werden. Eine bevölkerungsweite Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D und eine daraus abgeleitete Vitamin-D-Supplementierung sind aufgrund der unzureichenden Datenlage, abgesehen von der Knochengesundheit, nicht zu empfehlen. Es wäre verantwortungslos, für eine nicht erwiesene „Therapie“ mit derzeit unklaren Zielwerten und schlecht standardisierten Messmethoden Geld auszugeben.

2. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (Hrsg.): *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2010.

3. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 2: CD000227.

4. Muhlhauser I, Meyer G: [Surrogate end point fallacies -- the urge for randomized trials with clinical endpoints]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56: 193–201.

Weiterführende Literaturquellen sind bei den Autoren erhältlich.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Anmerkung der Autoren: Die klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (JP) führt derzeit zwei, nicht von der Industrie gesponserte, Untersuchungen zum Thema Vitamin D durch.

*Prof. Dr. med. Andrea Siebenhofer, Frankfurt/Main*

*Dr. med. Johannes Plank, Graz, Österreich*

*Siebenhofer@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de*

*Johannes.Plank@healthgate.at*

## Neue Arzneimittel

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

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

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

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

# Gilenya® (Fingolimod)

## Indikation

Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt (zur näheren Definition dieser Gruppen siehe Fachinformation):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon, oder
- Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer, schubförmig-remittierend verlaufender MS.

## Bewertung

Fingolimod (oral) hat sich gegenüber Interferon beta-1a (i.m.) in einer Studie als besser wirksam in der Verringerung der Schubrate, jedoch nicht in der Verzögerung der Behinderungsprogression erwiesen. Wegen seiner erheblichen Risiken (darunter tödlich verlaufende Infektionen) ist es nur für spezifische Patientengruppen zugelassen und kommt derzeit vornehmlich als Zweitlinientherapie in Frage. Gemäß der Zulassung ist es bei denjenigen Patienten mit hochaktiver, schubförmig-remittierender MS eine Therapieoption, die von Beta-Interferon nicht ausreichend profitieren oder die einen rasch fortschreitenden, schweren Verlauf zeigen. Aufgrund seines Risikoprofils wurde es nicht für die Gesamtgruppe der Patienten zugelassen, an der es geprüft wurde. Ein direkter Vergleich mit anderen Wirkstoffen als Interferon beta-1a steht aus. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung in der MS-Therapie besitzen.

## Pharmakologie und klinische Studien

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator. Sein aktiver Metabolit Fingolimodphosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die

S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so deren Migration aus den Lymphknoten. Dadurch soll die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS reduziert werden. Fingolimodphosphat überwindet die Blut-Hirn-Schranke und bindet im ZNS an den S1P-Rezeptoren der Nervenzellen.

Die Zulassung basiert auf 2 RCT, die bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS durchgeführt wurden. In Studie D2301 (FREEDOMS) erhielten Patienten Fingolimod 1,25 mg/d oder Fingolimod 0,5 mg/d versus Placebo über die Dauer von 24 Monaten. Sie waren zu 59 % nicht vorbehandelt, im Median seit 6,7 Jahren erkrankt, hatten 2,0 Schübe in den letzten 2 Jahren und einen EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Score von 2,0. In der Studie D2302 (TRANSFORMS) erhielten Patienten Fingolimod 1,25 mg/d oder Fingolimod 0,5 mg/d versus Interferon beta-1a (30 µg i.m./Woche) über 12 Monate. Sie waren zu 43 % nicht vorbehandelt, im Median seit 5,9 Jahren erkrankt, hatten 2,0 Schübe in 2 Jahren und einen EDSS-Score von 2,0. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate (Schübe mit Verschlechterung im EDSS), ein sekundärer Endpunkt die Zeit bis zur Progression der Behinderung (EDSS, anhaltend nach 3 Monaten) im 24- bzw. 12-monatigen Beobachtungszeitraum in den ITT-Populationen (D2301 n = 1272, D2302 n = 1280). In beiden Studien war die jährliche Schubrate unter Fingolimod signifikant reduziert, verglichen mit Placebo oder Interferon beta-1a (p-Wert: < 0,001). D2301: 0,16 unter Fingolimod 1,25 mg, 0,18 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,40 unter Placebo. D2302: 0,20 unter Fingolimod 1,25 mg, 0,16 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,33 unter Interferon beta-1a (i.m.). In Studie D2301 war der Prozentsatz der Patienten ohne Progression im Zeitraum von 24 Monaten (Kaplan-Meier-Schätzung) unter Fingolimod höher als unter Placebo: 75,9 % unter Placebo gegenüber 83,4 % unter Fingolimod 1,25 mg (p-Wert Log-Rank-Test: 0,012) und 82,3 % unter Fingolimod 0,5 mg

(p-Wert: 0,026). In Studie D2302 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und Interferon beta-1a (i.m.) im Prozentsatz der Patienten ohne Progression in 12 Monaten: 92,1 % unter Interferon gegenüber 93,3 % unter 1,25 mg Fingolimod (p-Wert Log-Rank-Test: 0,498) und 94,1 % unter Fingolimod 0,5 mg (p-Wert: 0,247).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Influenzavirusinfektion, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Rückenschmerzen, erhöhte ALT. Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10): Herpesvirusinfektion, Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tinea-Infektion, Lymphopenie, Leukopenie, Depression, Schwindel, Parästhesie, Migräne, Verschwommensehen, Augenschmerzen, Bradykardie, AV-Block, Hypertonie, Dyspnoe, Ekzem, Alopezie, Pruritus, Asthenie, erhöhte GGT, erhöhte Leberenzyme, abnormer Leberfunktionstest, erhöhte Triglyceridspiegel, Gewichtsverlust. Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ , < 1/100): Pneumonie, depressive Verstimmung, Makulaödem, Abnahme der Neutrophilenzahl.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Vermieden werden sollten: gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapien (Risiko additiver Effekte auf Immunsystem); Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe (kann Infektionsrisiko beinhalten). Kontraindikationen: Immundefizienzsyndrom; erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten; schwere aktive Infektionen; aktive chronische Infektionen; aktive maligne Erkrankungen; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Warnhinweise: Nach vorherigem Einsatz von Mitoxantron oder Natalizumab ist ein Sicherheitsabstand einzuhalten. Therapiebeginn mit Gilenya® resultiert in vorübergehender Abnahme

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Gilenya® (Fingolimod)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahre: Anwendung mit Vorsicht, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.
Kinder und Jugendliche	Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit ist bei Kindern bis 18 Jahren noch nicht belegt.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C): Fingolimod darf nicht angewendet werden. Leichte bis mäßige Leberfunktionsstörungen: keine Dosisanpassung erforderlich; Einleitung der Therapie mit Vorsicht.
Anwendung bei Schwangeren	Vor Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Tritt unter Therapie eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Fingolimod empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Frauen sollten unter Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.

der Herzfrequenz und könnte mit Verzögerung der AV-Überleitung assoziiert sein; daher sollte über 6 Stunden auf Bradykardiesymptome überwacht werden. Wegen potentiellen Risikos schwerwiegender Rhythmusstörungen wird bei bestimmten Patientengruppen (u. a. mit AV-Block II./III. Grades) Konsultation eines Kardiologen vor Behandlungsbeginn empfohlen. Gilenya® sollte nicht mit Antiarrhythmika Klasse Ia/III und nicht bei Auftreten eines Makulaödems verabreicht werden. Therapiebeginn mit Vorsicht bei Patienten, die Wirkstoffe erhalten, welche die Herzfrequenz verlangsamen. Vor Therapiebeginn sollte aktuelles großes Blutbild vorliegen und bei bestimmten Patientengruppen auf Antikörper gegen Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet werden. Vorsicht bei Patienten mit Diabetes mellitus (Risiko von Makulaödem), schwerer Atemwegserkrankung.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Gilenya® vom 30.03.2011.

Stand: 05.07.2011

## Dosierung und Kosten

Gilenya® (Fingolimod)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Hartkapseln	1 x 0,5 mg	26.698,58

Stand Lauerntaxe: 01.07.2011

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

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

## Lucentis® (Ranibizumab) – neu zugelassene Indikation

### Indikation:

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

### Bewertung

Die Behandlung mit Ranibizumab führt im Vergleich zu einer Grid-Laserphotokoagulation (Laser) zu einer

signifikanten Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im Zeitraum Monat 1–12. Der Einsatz von Ranibizumab gegenüber Laser sollte unter sorgfältiger Abwägung insbesondere der okulären und kardiovaskulären Risiken (u. a. Endophthalmitis, arterielle Thromboembolien) erfolgen. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit DMÖ infolge eines Typ-

1-Diabetes, bei proliferativer diabetischer Retinopathie und keine Erfahrung bei diabetischen Patienten mit sehr hohen HbA<sub>1c</sub>-Werten und unkontrolliertem Bluthochdruck. Bei Patienten mit HbA<sub>1c</sub> > 8,5 % und mittlerem systolischem RR > 140/90 mmHg müssen daher zusätzlich zur Behandlung mit Ranibizumab die Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks optimiert werden.

## Pharmakologie und klinische Studien

Ranibizumab ist ein Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist und an VEGF-A-Isoformen bindet. Dadurch wird verhindert, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet. Die Bindung von VEGF-A an seine Rezeptoren induziert Endothelzell-Proliferation und Neovaskularisation sowie vaskuläre Leckage – Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems beitragen. Die Zulassung von Ranibizumab beruht im wesentlichen auf den beiden Hauptstudien RESTORE und RESOLVE. In der 3-armigen Phase-III-Studie RESTORE (Pivotalstudie) wurden 345 Patienten (1:1:1) mit einem DMÖ über ein Jahr doppelblind und mit einer anschließenden 24-monatigen offenen Weiterbehandlung untersucht. In einem Arm (1) erhielten die Patienten eine Laserphotokoagulation und anschließend Scheininjektionen, in einem zweiten Arm (2) eine Laserphotokoagulation und dann Injektionen mit Ranibizumab und in einem weiteren Arm (3) eine Schein-Laserbehandlung und anschließend Injektionen mit Ranibizumab. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im Zeitraum Monat 1–12 nach Beginn der Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Er betrug 6,1 Buchstaben unter Schein-Laser/Ranibizumab und 5,9 Buchstaben unter Laser/ Ranibizumab vs. 0,8 Buchstaben unter Laser/Schein-Injektionen (jeweils  $p < 0,0001$ ) nach 12 Monaten. Die durchschnittl. Veränderung der BCVA betrug nach 12 Monaten im Arm 1 0,9 Buchstaben, im Arm 2 6,4 Buchstaben ( $p = 0,0004$ ) im Vergleich zu 6,8 Buchstaben im Arm 3 ( $p < 0,0001$ ). Bei 15,5 % (Arm 1) und 43,2 % (Arm 2,  $p < 0,0001$ ) erfolgte im Vergleich zu Arm 3 mit 37,4 % ( $p < 0,0001$ ) eine Zunahme der BCVA um  $\geq 10$  Buchstaben sowie um  $\geq 15$  Buchstaben bei 8,2 % (Arm 1) und bei 22,9 % (Arm 2,  $p = 0,0021$ ) im Vergleich zu 22,6 % der Patienten in Arm 3 ( $p = 0,0032$ ) (sekundäre Endpunkte). Ar-

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Lucentis® (Ranibizumab)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung. Nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit DMÖ > 75 Jahre.
Kinder und Jugendliche	Nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Nicht untersucht. Spezielle Vorkehrungen jedoch nicht erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Ranibizumab ist potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch und darf während Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das potentielle Risiko für den Fetus. Frauen mit Kinderwunsch, die mit Ranibizumab behandelt wurden, wird empfohlen, nach der letzten Dosis Ranibizumab mindestens 3 Monate zu warten, bevor sie schwanger werden.
Anwendung bei Stillenden	Während der Anwendung von Ranibizumab wird empfohlen, nicht zu stillen.

## Dosierung und Kosten

Lucentis® (Ranibizumab)		
Darreichungsform	Dosis pro Monat <sup>1</sup>	Kosten pro Monat [€] <sup>2</sup>
Injektionslösung	1 x 0,5 mg	1110,39

Stand Lauertaxe: 15.05.2011

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation; die monatliche Behandlung wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist (stabiler Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen); eine Weiterbehandlung wird nicht empfohlen, wenn über den Verlauf von drei Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe eintritt;

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

terielle thromboembolische Ereignisse traten in Arm 3 bei 5,2 % der Patienten auf, im Vergleich zu 0,9 % in Arm 1. In der Phase-II-Studie RESOLVE erhielten 151 Patienten einmal monatlich 0,3 mg ( $n = 51$ ) oder 0,5 mg ( $n = 51$ ) Ranibizumab als intravitreale Injektion oder eine Scheininjektion ( $n = 49$ ) über ein Jahr. Während die BCVA unter Ranibizumab im Zeitraum Monat 1–12 nach Beginn der Therapie im Vergleich zum Ausgangswert (primärer Endpunkt) um 7,8 Buchstaben im Mittel zunahm, lag sie in der Kontrollgruppe bei -0,1 Buchstaben

unverändert ( $p < 0,0001$ ). Die durchschnittl. Veränderung der BCVA nach 12 Monaten betrug unter Ranibizumab im Vergleich mit den Scheininjektionen 10,3 Buchstaben vs. -1,4 Buchstaben in der Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ), wobei bei 32,7 % der Patienten ein Anstieg um mehr als 15 Buchstaben und bei 60,8 % eine Visusverbesserung um mehr als 10 Buchstaben (Kontrollgruppe 10,2 % resp. 18,4 %;  $p = 0,0043$  resp.  $p < 0,0001$ ) erzielt werden konnte (sekundäre Endpunkte).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Vitritis, Glaskörperabhebung, Retinablutungen, beeinträchtigte Sehfähigkeit, Augenschmerzen, Mouches volantes, Bindehautblutung, Augenirritationen, okuläre Hyperämie, Arthralgie, Erhöhung des Augeninnendrucks. Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Harnwegsinfektionen, Anämie, Hypersensitivitätsreaktionen, Angstzustände, Netzhautdegeneration, Funktionsstörungen der Retina, Netzhautablösung, -einriss, Abhebung/Einriss des retinalen Pigmentepithels, Visusverschlechterung, Glaskörperblutung, Funktionsstörungen des Glaskörpers, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, (subkapulärer) Katarakt, Keratitis punctata, Erosio corneae, Reizzustand der Vorderkammer, Verschwommensehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, (allerg.) Konjunktivitis, Photopsie, Photophobie, Augentränen, Lidödem, Lidschmerzen, Husten, Übelkeit, allergische Reaktion (Hautausschlag, Urti-

caria, Pruritus, Erythem). Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Erblindung, Endophthalmitis, Vorderkammerblutung, Keratopathie, Irisadhäsion, Ablagerungen auf der Kornea, Ödeme/Striae der Kornea, Schmerzen/Reizungen an der Injektionsstelle.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf. Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung.

Warnhinweise: In folgenden Fällen sollte die Dosierung unterbrochen und die Behandlung nicht früher als bis zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden:

- Verminderung der BCVA von  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke;
- intraokularer Druck von  $\geq 30$  mmHg;
- Einriss der Retina;
- subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung  $\geq 50$  % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte od. geplante intraokulare OP innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Lucentis® vom 20.01.2011.

Stand: 25.07.2011

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Wie schädlich ist Cannabis?

Zu diesem Thema erschien in *Prescrire* ein Übersichtsartikel (1), der das derzeitige Wissen zusammenfasst. Wir referieren diesen Artikel für unsere Leser, unter denen sicher auch besorgte Mütter und Väter sein dürften:

Cannabis (*Cannabis sativa* L.) produziert ein Harz, das hohe Mengen an Cannabinoiden enthält, insbesondere das THC (delta9-tetrahydrocannabinol). Dies ist die eigentliche psychoaktive Substanz. Da die Pflanzen unterschiedliche Mengen an THC enthalten und eine Standardisierung bei dieser Droge nicht vorliegt, ist für den Konsumenten stets schwer abzuschätzen, wie viel er sich zuführt. Cannabis-Gebrauch ist illegal. Dennoch ist es in vielen europäischen Ländern

wegen seiner relaxierenden und euphorisierenden Wirkung weit verbreitet. Insbesondere heranwachsende und junge Erwachsene benutzen Cannabis. In Frankreich rechnet man damit, dass die Hälfte aller 17-Jährigen Erfahrung damit haben. Welche Nebenwirkungen hat es?

Es ist schwer, die UAW zu erfassen. Dies liegt einmal daran, dass es sich um eine illegale Droge handelt, also präzise Erhebungen auf Schwierigkeiten stoßen. Zum anderen liegt es auch daran, dass diese Droge fast immer mit Tabak und Alkohol gemeinsam konsumiert wird. Häufig sind auch andere „harte“ Drogen mit im Spiel. Die Dosis-abhängigen direkten UAW sind eine verlängerte Reak-

tionszeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Angst sowie Gang-, Gedächtnis- und Schlafstörungen. Bei hohen Dosen können Halluzinationen, Panikattacken und paranoide Ideen auftauchen. Die richtige Dosis zu finden, die die erwünschten Wirkungen erzielt und die unerwünschten vermeidet, ist wegen des wechselnden Gehaltes der Pflanzen an THC (siehe oben) schwierig.

In manchen Studien wurde besonders die Langzeit-Wirkung des Cannabis auf das Gedächtnis untersucht. Diese Studien ergaben jedoch kein einheitliches Ergebnis. Sicher ist nur, dass, wurde erst einmal eine Woche Abstinenz eingehalten, die kognitiven Fähigkeiten nahezu wieder den Status quo ante haben.

Es besteht eine statistische Beziehung zwischen schlechten Schul- und Ausbildungsergebnissen und einem frühen, regelmäßigen und häufigen Cannabis-Gebrauch. Hierdurch entsteht offenbar ein *circulus vitiosus*: Da Cannabis akut die Gedächtnisleistungen beeinflusst, werden junge Menschen, die an sich schon nicht gut in ihrer Ausbildung sind, noch schlechter. Sicher gibt es auch den umgekehrten Fall, dass jemand, in der Schule versagend, Hilfe beim trostspendenden Cannabis sucht.

Langzeitstudien zur Frage, ob Cannabis zu depressiven Stimmungslagen oder Suiziden führt, ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Verschiedene Kohortenstudien zeigten jedoch einen statistischen Zusammenhang zwischen psychotischen Erkrankungen und Cannabis-Gebrauch. Aus methodischen Gründen gelang es jedoch bisher nicht, hier Ursache und Wirkung voneinander zu trennen: Nehmen mehr zu Psychosen neigende Menschen Cannabis oder führt die Substanz zu Psychosen? Eine Studie aus Australien zeigte jedenfalls, dass der Cannabis-Gebrauch nicht zu einem Anstieg an Schizophrenie-Erkrankungen führt. Dennoch erscheint es vernünftig, gefährdeten Personen (Patienten mit bereits bekannter Depression, Borderline-Störung) klarzumachen, dass bei ihnen Cannabis eine akute psychische Dekompensation auslösen könnte. Liegt eine Schizophrenie vor, kann diese durch

Cannabis eindeutig zum Schlechten hin beeinflusst werden.

Menschen, die Cannabis benutzen, können abhängig werden. Diese Abhängigkeit ist aber eher psychologischer Natur. Entzugssymptome erscheinen gewöhnlich innerhalb der ersten 48 Std. und zeigen sich in Reizbarkeit, Angst, Nervosität, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Die Symptome verschwinden nach 2–12 Wochen.

Offenbar gibt es eine erworbene Toleranz in der Form, dass, wie beim Alkohol, der regelmäßige Konsument mehr „braucht“ und größere Mengen „verträgt“. Die Abhängigkeit führt insbesondere zu negativen sozialen Folgen wie Vernachlässigung von Schule, Ausbildung, Berufstätigkeit und sozialen Kontakten.

Da Cannabis die Reaktionszeit verlängert, ist Autofahren gefährlich. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol verschlimmert die Situation erheblich.

Da Cannabis zu einer Erhöhung der Pulsfrequenz und einer peripheren Gefäß-Dilatation führt, sind orthostatische Reaktionen häufig. Wegen dieser Kreislaufreaktionen wurde auch vermutet, dass Patienten mit einer Angina pectoris unter Cannabis einen Infarkt bekommen können. Einige wenige Studien und Einzelfallberichte lassen einen nachteiligen Einfluss auf Patienten mit

KHK vermuten. Eine Aussage dazu, ob Cannabis etwa kanzerogen wirken könnte, ist zurzeit nicht möglich.

## Literatur

1. Adverse effects of cannabis. *Prescrire Int* 2011; 20: 18–23.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Herrn PD. Dr. med. Bschor, Berlin danken wir für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

RED

## FAZIT

Cannabis, in niedrigen Dosen zur Entspannung genommen, verursacht im Allgemeinen geringe UAW. Dennoch können besonders prädestinierte Personen schwer z.B. mit Panikattacken oder psychotischen Symptomen reagieren. Insgesamt erscheinen die negativen Wirkungen des Cannabis geringer zu sein als die von Alkohol, betrachtet man die psychischen und somatischen Effekte. Auch Unfälle und Aggressivität sind wohl nicht so häufig wie bei Alkohol. Eine Abhängigkeitsentwicklung mit zum Teil erheblichen sozialen Folgen hingegen kommt ebenfalls vor.

## Medikamentös induzierte Katarakt

Trübungen der Augenlinse mit nachfolgender Sehbeeinträchtigung haben vielfältige Ursachen. An erster Stelle stehen dabei altersbedingte Veränderungen, welche für einen Großteil der Katarakte verantwortlich sind. Neben den senilen Kataraktformen existieren noch angeborene Linsentrübungen sowie sekundär erworbene Kataraktausprägungen. Typische Ursachen für sekundäre Linsentrübungen stellen Traumata aber auch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus dar. Medikamentös induzierte Linsentrübungen spielen insgesamt gesehen

eher eine untergeordnete Rolle. Zusätzlich ist gerade bei älteren Patienten eine Abgrenzung zur „natürlichen“ Linsentrübung nicht immer sicher möglich.

Häufig verursachen die Medikamente nur leichte Ablagerungen bzw. geringe Trübungen mit einem nur sehr geringen Einfluss auf das Sehvermögen. Wichtig ist, dass Linsentrübungen unabhängig von der Art der Medikamentenzufuhr auftreten können, d.h. nicht nur nach oraler bzw. intravenöser Gabe sondern auch nach Inhalation und lokaler Appli-

kation auf der Haut sind Kataraktentstehungen dokumentiert worden (1). Werden im Rahmen einer potenziell Linsentrübungen auslösenden Therapie Veränderungen der Linsenstruktur bemerkt, sollte eine Abwägung zu dem weiteren Vorgehen erfolgen. Ist die Medikamentenzufuhr im Rahmen der allgemeinen Gesunderhaltung weiterhin notwendig, ist bei Fortschreiten der Linsentrübung die Katarakt-OP mit Linsenaustausch und dem Einsetzen einer künstlichen Intraokularlinse das Mittel der Wahl.

Bezüglich der Medikamente, bei deren Anwendung eine Kataraktentwicklung aufgefallen ist, stehen insbesondere Kortikosteroide im Mittelpunkt. Diese können bei längerer Anwendung typische hintere Schalenrübungen der Augenlinse verursachen, welche auch bei jüngeren Patienten schon zu einer deutlichen Abnahme der Sehschärfe führen können. Die Linsentrübungen können neben der systemischen Gabe auch bei lokaler Anwendung auf der Haut bzw. der Lidregion und auch bei Inhalation auftreten (2). Das individuelle Risiko für die Entstehung von Linsentrübungen hängt dabei neben der Art der Applikation auch von der Dosis, der Dauer, dem Patientenalter sowie der persönlichen Disposition des Patienten ab.

Weitere Medikamente, bei deren Anwendung eine Kataraktentwicklung beob-

achtet wurde sind Zytostatika wie Busulfan, Mitomycin und Tamoxifen sowie Neuroleptika (Phenothiazine) sowie einige Antiepileptika wie Phenytoin und Carbamazepin.

Bei der Anwendung möglicher kataraktogener Substanzen sollten stets vor und während der Behandlung fixe Kontrolltermine durch den Augenarzt vereinbart werden. Gemeinsam mit dem Augenarzt sollte dann über die Therapiefortsetzung entschieden werden.

### Literatur

1. Drug-induced cataracts. *Prescrire Int* 2011; 20: 41–43.
2. Cataracts on inhaled steroids. *Prescrire Int* 2007; 16: 22.

## FAZIT

Medikamentös bedingte Linsentrübungen sind eher selten und von altersbedingten nicht immer sicher zu trennen. Besonders werden Trübungen beachtet bei Cortison, bestimmten Zytostatika sowie Phenothiazin, Phenytoin und Carbamazepin. Vor und während einer länger gehenden Behandlung mit diesen Substanzen sind Kontrollen durch den Augenarzt unerlässlich.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. med. Jens Dawczynski, Leipzig  
jens.dawczynski@medizin.uni-leipzig.de*

## Antiinfektiva erhöhen das Hypoglykämierisiko unter antidiabetischer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Die Aufmerksamkeit für Arzneimittelinteraktionen hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen. Während der Entwicklung von neuen Pharmaka wird dem Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen heute große Beachtung geschenkt. Bereits im Rahmen der Zulassungsstudien werden in der Regel Studien mit gesunden Freiwilligen durchgeführt, und die „Informationen für Fachkreise“ geben entsprechende Auskunft. Die Datenlage für ältere Medikamente ist demgegenüber oft völlig unzureichend. Dies gilt zum Beispiel für Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid, die seit Jahrzehnten zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II angewandt werden. Da Glibenclamid über die Cytochrome CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert wird, sind Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die diese Enzyme hemmen, jedoch plausibel (1).

Pharmakologen aus Finnland gingen in einer aktuellen, retrospektiven Auswertung von Krankenakten einer Universitätsklinik der Frage nach, wie häufig In-

teraktionen zwischen Sulfonylharnstoffen und anderen Arzneimitteln sind, die das Enzym CYP2C9 inhibieren. Unter insgesamt mehr als 80.000 Patienten, die innerhalb von acht Jahren erfasst wurden, konnten 3.257 Patienten mit Typ II Diabetes identifiziert werden, die mit Glibenclamid oder einem anderen Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Insgesamt 627 dieser Patienten erhielten zusätzlich einen CYP2C9-Inhibitor. Unter den als klinisch relevant eingestuften Inhibitoren waren drei Antiinfektiva nämlich Trimethoprim, Metronidazol und Fluconazol. Die gleichzeitige Einnahme der Antidiabetika mit diesen Antiinfektiva führte zu einer verstärkten Wirkung der Sulfonylharnstoffe. Sowohl die Nüchternblutzuckerwerte als auch die Konzentrationen an glykosyliertem Hämoglobin waren niedriger als bei den Kontrollpatienten (2).

Auch Erythromycin, Clarithromycin und andere Makrolide werden sehr häufig zur Therapie bakterieller Infektionen verschrieben. Sie sind Hemmstoffe des CYP3A4 und des Effluxtransporters P-

Glykoprotein. Clarithromycin verursacht zum Beispiel eine Zunahme der Spitzenkonzentration von Glibenclamid im Plasma von etwa 25 % (3). In Philadelphia, USA, wurden Daten von mehr als 650.000 Patienten ausgewertet, die entweder mit Glipizid (nicht mehr im Handel) oder Glibenclamid behandelt wurden. Etwa 13.000 erhielten gleichzeitig eines der folgenden Arzneimittel zur antibakteriellen oder antimykotischen Therapie: Fluconazol, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin (4).

Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko wurde vor allem bei gleichzeitiger Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen und Cotrimoxazol oder Fluconazol erwartet, weil diese die Monoxygenasen inhibieren. Als Referenzsubstanz wurde das Oralcephalosporin Cephalexin berücksichtigt, weil es nicht metabolisiert sondern unverändert renal eliminiert wird. Zu den unerwarteten Ergebnissen der Studie gehört die Tatsache, dass auch die Gabe des  $\beta$ -Laktamantibiotikums mit einem

erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert war. Die Ursache ist nicht geklärt. Auch mit den anderen Antiinfektiva wurde eine Assoziation mit Hypoglykämien erkannt (Abbildung).

Clarithromycin, Levofloxacin und Cotrimoxazol zeigten die deutlichsten Assoziationen, mit Fluconazol war sie nur gering ausgeprägt. Unter den 7.414 Patienten, die mit Glibenclamid und einem Antiinfektivum behandelt wurden, konnte ein odds ratio (OR) von 5,02 (95 % CI 3,35 – 7,54) für Clarithromycin, 2,83 (95 % CI 1,73 – 4,62) für Levofloxacin, 2,68 (95 % CI 1,59 – 4,52) für Cotrimoxazol, 2,20 (95 % CI 1,04 – 4,68) für Ciprofloxacin berechnet werden, ohne Bezug zu Cephalexin lagen die OR-Werte höher bei 12,29 (Clarithromycin), 6,73 (Levo-

## FAZIT

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, die unter Sulfonylharnstoffen stehen, kann es bei gleich zeitiger Gabe von Antiinfektiva mit einem erhöhten Risiko für eine Sulfonylharnstoff-verursachte Hypoglykämie kommen. Dies ist unabhängig von den spezifischen pharmakologischen Eigenschaften der Antiinfektiva. Die Infektion und die dadurch ausgelösten Veränderungen im Organismus des

Patienten könnten selbst eine entsprechende Wirkung haben. Bei einigen Antiinfektiva scheint das Risiko höher zu sein als bei anderen. Besonders betroffen sind Clarithromycin, Levofloxacin und Cotrimoxazol. Bemerkenswert ist ferner, dass ähnliche Zusammenhänge in zwei unterschiedlichen Patientengruppen mit zwei verschiedenen Sulfonylharnstoffen gefunden wurden.

floxacin) und 4,51 (Cotrimoxazol), wie aus der Abbildung ersichtlich ist.

### Literatur

1. Zhou L, Narahariseti SB, Liu L et al.: Contributions of human cytochrome

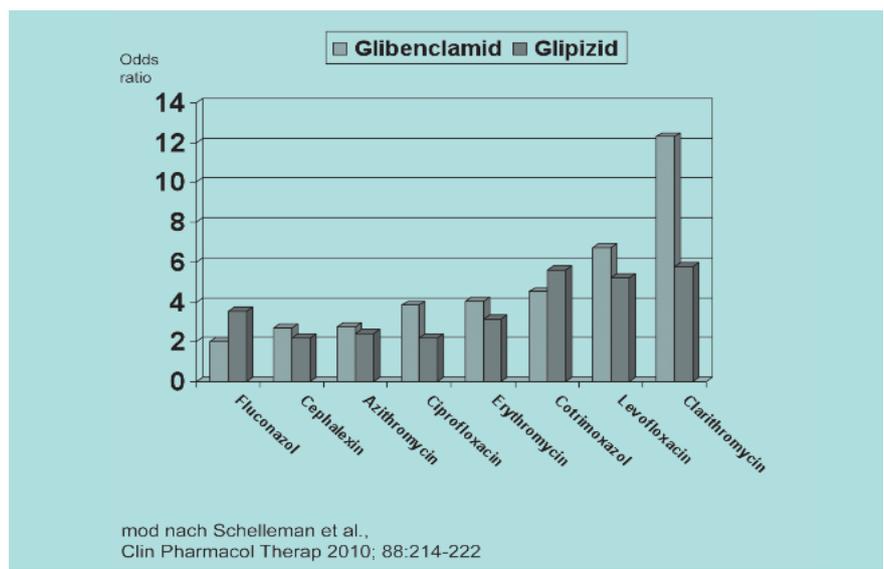
P450 enzymes to glyburide metabolism. *Biopharm Drug Dispos* 2010; 31: 228–242.

2. Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K: Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *J Intern Med* 2010; 268: 359–366.

3. Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, Neuvonen PJ: Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 732–740.

4. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM et al.: Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 214–222.

## Assoziation zwischen einer schweren Hypoglykämie und häufig verschriebenen Antiinfektiva bei Sulfonylharnstoff-behandelten Patienten



### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Berlin  
ralf.stahlmann@charite.de

## Zitate

## Escitalopram gegen Hitzewallungen bei gesunden menopausalen Frauen

Hitzewallungen und Schweißausbrüche bei peri- und postmenopausalen Frauen sind eine ernstzunehmende Klage. Sie stellen nicht nur eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar, sondern können bei stark betroffenen Frauen

auch massive Probleme bedingen: Durchschlaf-Störungen, z. T. jahrelange Schlaflosigkeit, erhöhte Infekt-Anfälligkeit, damit verbunden verminderte berufliche Funktionsfähigkeit (bis hin zur Arbeitsunfähigkeit), erheblich verminderte Belast-

barkeit im Alltag sowie Verstärkung von Depressivität und Konzentrationsstörungen. Eine besonders betroffene Gruppe sind Frauen, die nach einer Brustkrebs-Erkrankung verstärkt Hitzewallungen als Nebenwirkung einer adjuvanten antihor-

monellen Therapie erleben. Therapie-Abbrüche – unter Inkaufnahme eines damit potentiell erhöhten Rezidiv- und Metastasierungs-Risikos kommen vor, wenn kein wirksames Nebenwirkungs-Management der Hitzewallungen gelingt (Zitat einer Betroffenen „Ich brauche ein Leben vor dem Tode, und so habe ich keins“).

Die Effektivität von Escitalopram, einem selektiven Serotonin-Reuptake Inhibitor (SSRI), auf Frequenz und Ausprägung von Hitzewallungen zu prüfen, war das Ziel einer Studie an zweihundertfünf 40- bis 62jährigen Frauen mit durchschnittlich  $9,8 \pm 5,6$  Hitzewallungen täglich (1). Sie wurden aus 557 interessierten Frauen nach Ausschluss von 352 Frauen (mit zu gering ausgeprägter Symptomatik, psychiatrischen oder anderen Erkrankungen, Einnahme von Hormonen o. ä. oder Rückzug des Einverständnisses) dazu randomisiert, nach einer 3-wöchigen Screening-Phase für 8 Wochen entweder 1 Tablette Escitalopram 10 mg oder Placebo zu erhalten, wobei nach 4 Wochen bei Teilnehmerinnen mit unzureichender Beschwerdebesserung die Dosis verdoppelt wurde (20 mg Escitalopram). Dies war bei 51 % der Escitalopram-Gruppe und bei 70 % der Placebo-Gruppe erforderlich.

Die Frequenz der Hitzewallungen ging in beiden Gruppen innerhalb der ersten Behandlungswoche am stärksten zurück. Die maximale Reduktion wurde in der Escitalopram-Gruppe nach 8 Wochen mit 49 % erreicht (im Mittel 4,6 Wallungen weniger). In der Placebogruppe waren es 34 % (3,2 Wallungen weniger pro Tag). Absolut entsprach die durchschnittliche Besserung also 1,4 Hitzewallungen weniger täglich in der Therapie-Gruppe gegenüber Placebo.

Eine Stärke der Studie ist, dass auch die Post-Interventionsphase erfasst wurde. Hier zeigte sich, dass drei Wochen nach Absetzen die Verum-Gruppe nun mehr Hitzewallungen als die Placebo-Gruppe hatte (1,6 Hitzewallungen täglich mehr nach Escitalopram als nach Placebo). Der Ausprägungsgrad der Hitzewallungen lag auf einer Skala bis 3 zu Beginn in beiden Gruppen um 2,2. Nach achtwöchiger Therapie war die Ausprägung um 0,52, bzw. 0,3 geringer geworden, ein absoluter Un-

terschied von 0,22 (10 % der Ausgangsstärke). Auch die Ausprägung der Hitzewallungen stieg nach Therapie-Ende wieder an, erreichte aber in keiner Gruppe mehr das Ausgangsniveau. Wegen Nebenwirkungen beendeten sieben Frauen in der Therapiegruppe und zwei unter Placebo vorzeitig die Therapie. Insgesamt war Escitalopram über 8 Wochen also statistisch signifikant wirksamer als Placebo, klinisch betrug der Unterschied 10 – 15 %. Drei Wochen nach dem Absetzen ging es den Verum-Behandelten im Mittel schlechter als den Placebo-Therapierten.

Drei Phänomene sind für die Interpretation der vorgelegten Studie bedeutsam:

1. In einschlägigen Studien wird ein Placebo-Effekt von 27 bis 52 % für Therapien gegen Hitzewallungen berichtet. Diese Zahl zitieren auch die Autoren (1). Nach Cochrane-Analysen ist bisher nur für die Hormontherapie ein darüber hinausgehender Effekt von 75 % – 80 % Besserung (Frequenz und Intensität) belegt (2). *Aktive Zugewandtheit ist Teil des Placebo-Effekts: auch die Aufklärung über Natur und Zusammenhänge der Beschwerden mit der hormonellen Umstellung ist eine nicht-medikamentöse Unterstützung, die aus Zeitmangel zu wenig genutzt wird.*

2. Die Belastung durch Hitzewallungen ist in ihrer zeitlichen Dauer variabel. In einer betroffenen Population wird eine gewisse Zahl von Frauen über die Zeit Erleichterung erfahren. Je länger die Dauer der Studie, desto größer wird diese Zahl. Dies ist ein Grund, warum nur wenige Therapie-Studien über 3 Monate Interventionszeit hinaus existieren.

Eine 2005 veröffentlichte randomisierte, placebokontrollierte 9-Monats-Studie zu Citalopram und Fluoxetin in anfangs gleicher Dosierung wie in (1) (jedoch dann mit Eskalation auf 30mg nach 6 Monaten) fand nur einen sehr geringen Effekt der SSRIs auf Hitzewallungen, aber eine signifikante Verbesserung von Schlaflosigkeit unter Citalopram. Je 34 % in beiden Verum-Gruppen und 40 % der Placebo-therapierten Teilnehmerinnen hatten nach 9 Monaten die ihnen zugedachte Therapie abgebrochen (3).

3. Der „Rebound“-Effekt nach Therapie-Ende kann als Beweis der Wirksamkeit angesehen werden. Er hat aber den Nachteil, dass Patientinnen Schwierigkeiten beim Absetzen der Therapie erlebten, zu den „Entzugs“-Phänomenen gehörten wie Schwindel oder Benommenheit (14 %), lebhaftere Träume (13 %) exzessives Schwitzen (11 %), und Übelkeit (11 %) (1).

Wie bereits 2006 eine Meta-Analyse feststellte, können nicht-hormonelle Therapien wie SSRIs (oder SNRIs) für stark betroffene Frauen, die keine Östrogene nehmen dürfen, nützlich sein – für die meisten Frauen aber stellen sie keine optimale Wahl dar (4;5). Über die oben genannten Nebenwirkungen nach dem Absetzen sollte – besonders da es sich bei SSRIs für diese Indikation um „off-label“ Anwendung handelt – sorgfältig aufgeklärt werden.

## Literatur

1. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B et al.: Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 267–274.
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V: Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 4: CD002978.
3. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H et al.: Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, ran-

## FAZIT

Escitalopram kann nicht als ein Durchbruch in der Behandlung klimakterischer Symptome angesehen werden. Neben der von vielen Frauen empfundenen Stigmatisierung, die für sie mit der Einnahme von psychotropen Medikamenten einhergeht, sind die handfesten Probleme beim Absetzen schon nach einem vergleichsweise kurzen Behandlungs-Intervall beunruhigend. Bereits 2006 zeigte eine Meta-Analyse, dass nicht-hormonelle Therapien wie SSRIs (oder SNRIs) für stark betroffene Frauen nützlich sein können, aber meist keine optimale Wahl darstellen.

domized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12: 18–26.

4. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–2071.
5. Rada G, Capurro D, Pantoja T et al.: Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer.

Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 9: CD004923.

### Interessenskonflikte

Die Autorin und Mitglieder ihrer Arbeitsgruppe haben Honorare für Vorträge oder Reisekosten für Kongress-Teilnahme von den Firmen Amgen, Besins, MSD erhalten, erhielten Forschungsförderung von den

Firmen Diasorin, Danone, Roche Diagnostics und Novartis Oncology, besitzen keine Firmen-Aktien, und waren nicht als Gutachter für Firmen tätig.

*PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss, München  
vanadin.seifert-klauss@lrz.tum.de*

## In eigener Sache

# Leserbrief: Anmerkungen zum Beitrag „Arzneimittelwechselwirkungen mit Phytopharmaka“, AVP Ausgabe 3, Mai 2011, S. 68–69

1. Zur hepatotoxischen Wirkung von Kava-Kava (*Piper methysticum* oder *Piper wichmannii*) bzw. des synthetischen Kavains: Es sind seit 21.12.2007 keine entsprechenden Fertigarzneimittel mehr im Verkehr. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ordnete damals den nach §30 Arzneimittelgesetz sofort vollziehbaren Widerruf der Zulassung an.

2. Knoblauch (*Allium sativum*) war Anlass für eine Risikomaßnahme des BfArM vom 1.1.2008. Die Hersteller von Knoblauchpräparaten mit mehr als 0,8 g frischem Pflanzenmaterial mussten Änderungen in

die Gebrauchs- und Fachinformation aufnehmen unter den Punkten „Vorsichtsmaßnahmen“ bzw. „Wechselwirkungen“, um auf die Wirkungsminderung bei gleichzeitiger Gabe von Saquinavir (Invirase®) und Knoblauch hinzuweisen.

3. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist durch das Bundesministerium für Gesundheit weiterhin unbefriedigend reguliert. Seit 1.4.2009 unterliegt Johanniskraut zur Behandlung einer „mittelschweren Depression“ der Verschreibungspflicht, jedoch nicht zur Behandlung einer „leichten Depression“. Das Kriterium für die Verschreibungspflicht ist also nicht

etwa die Dosis des Johanniskrauts, sondern die Indikation. Unklar bleibt hierbei, wie die Diagnosestellung außerhalb einer ärztlichen Praxis eigentlich erfolgt.

### Literatur

Beim Verfasser

### Interessenskonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Therapie-Symposien der AkdÄ – Terminankündigung

Folgende Therapie-Symposien finden statt:

**in Kooperation mit der ÄK Hamburg und der KV Hamburg**

**Termin: 19. Oktober 2011  
15.00–18.45 Uhr**

**Tagungsort:**

**ÄK Hamburg**

Saal des Ärztehauses  
Humboldtstraße 56,  
22083 Hamburg

**in Kooperation mit KV Sachsen-Anhalt**

**Termin: 22. Oktober 2011  
10.00–13.45 Uhr**

**Tagungsort:**

**KV Sachsen-Anhalt**

Doctor-Eisenbart-Ring 2  
39120 Magdeburg

**in Kooperation mit der LÄK Thüringen und der KV Thüringen**

**Termin: 9. November 2011  
15.00–18.45 Uhr**

**Tagungsort:**

**KV Thüringen**

Zum Hospitalgraben 8  
99475 Weimar

**in Kooperation mit der KV Westfalen-Lippe**

**Termin: 30. November 2011  
15.00–18.45 Uhr**

**Tagungsort:**

**KV Westfalen-Lippe**

Robert-Schimrigk-Straße 4–6  
44141 Dortmund

**Wissenschaftliches Programm:** Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen • Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen • Arzneimitteltherapiesicherheit: Eine Herausforderung im Alltag • Aktuelle Themen und interessante Fälle aus der Pharmakovigilanz • Neue Arzneimittel – ein Überblick

**Die Teilnahme ist kostenlos, als Fortbildungsveranstaltung anerkannt**

**Auskunft und Organisation:** Karoline Luzar, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: sekretariat@akdae.de, www.akdae.de