



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

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

## Impressum

### Herausgeber:

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

### Wissenschaftlicher Beirat:

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

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group Verlagsgesellschaft mbH,  
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,  
E-Mail: avp@triplempr.de, Telefax: 0228/2245 11  
Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

### Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2012



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

## Das aktuelle Thema

Thrombembolien und pulmonale Hypertonie Seite 2

## Therapie aktuell

Hypertonie in der Schwangerschaft Seite 4

HPV-Impfprogramm in Australien erfolgreich Seite 5

Tranexamsäure bei schweren Traumen? Seite 6

Schizophrenie-Behandlung mit Antipsychotika:  
Depot-Injektionen schützen nicht besser vor Rezidiven als eine orale Medikation Seite 8

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Fosfomycin Seite 9

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und das Risiko eines Herzinfarktes Seite 11

## Neue Arzneimittel

Eliquis® (Apixaban) Seite 12

Halaven® (Eribulin) Seite 14

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Paracetamol in der Schwangerschaft – Entdeckung eines neuen Teratogens? Seite 16

Das Arzneimittel bedingte Restless-legs-Syndrom Seite 18

Neuere Antiepileptika in der Schwangerschaft:  
Erhöhtes Risiko von Missbildungen? Seite 19

## Zitate

Impfung schützt ältere Menschen vor Zoster Seite 20

Kann man eine HIV-Infektion durch eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit  
Tenofovir+Emtricitabin (Truvada®) verhindern? Seite 20

## Was uns sonst noch auffiel

Was ist ein „Originalpräparat“? Seite 22

## In eigener Sache

Georg-Klemperer-Medaille für Professor Walter Thimme. Seite 23

## Thrombembolien und pulmonale Hypertonie

Die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (= CTEPH) ist als selbstständiges Krankheitsbild von der akuten Lungenembolie z. B. nach Operationen zu trennen. Die Inzidenz der CTEPH wird auf 3 bis sogar 8 % geschätzt. Sie kann auch nach einer akuten Lungenembolie auftreten, was aber eher selten ist.

Die CTEPH wird in vier verschiedene Typen eingeteilt, die von zentral nach peripher eine zunehmende perioperative Mortalität aufweisen: Typ I (zentraler Thrombus), Typ II (Befall der Lappenarterien), Typ III (Befall der segmentalen und subsegmentalen Gefäße) und Typ IV (weit distale Thromben). Bei über der Hälfte der Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck > 50 mm Hg führt die Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung zum Tode. Dabei scheint die CTEPH aber eine bessere Prognose zu haben als die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) aus anderer Ursache. Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten einer CTEPH werden diskutiert: ein ventrikulo-atrialer Shunt, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Osteomyelitis und myeloproliferative Syndrome, Substitution von Schilddrüsenhormonen und maligne Erkrankungen.

### Ätiologie/Pathophysiologie

Eine genetische Grundlage konnte bislang nicht identifiziert werden. Eine spezielle Ursache für die fehlende Thrombusresolution wurde bislang nicht nachgewiesen. Bekannte Thrombophilie-Ursachen sind nicht mit einer CTEPH assoziiert. In einer Studie mit 141 CTEPH-Patienten konnte allerdings bei 41 % eine erhöhte Faktor VIII-Konzentration festgestellt werden.

Hämodynamisch wird die CTEPH durch einen invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Mitteldruck > 25 mm Hg bei

### Übersicht über die gebrauchten Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
LAE	symptomatischer Lungenarterienembolie
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonary arterial pressure, Pulmonalarteriendruck
PE	Pulmonale Embolie, Lungenembolie
PEA	Pulmonale Enderarteriektomie
PVR	pulmonary vascular resistance, pulmonaler Gefäßwiderstand
TTE	transthorakale Echokardiographie
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonisten

einem Wedgedruck von < 15 mm Hg definiert. Sie ist neben einer intraluminalen Thrombusorganisation, die zur Stenosierung bzw. Obliteration führen kann, durch einen Gewebeumbau (sog. Remodelling) der kleinen Pulmonalarterien gekennzeichnet. Die Druck- und Volumenbelastung noch perfundierter Gefäße kann hierbei einen ähnlichen Prozess auslösen wie bei der PAH. Die kontinuierliche Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf führt schließlich zum Rechtsherzversagen. Hinweise für die entscheidende Beteiligung der kleinen Gefäße ergeben sich aus der Beobachtung, dass eine pulmonale Hypertonie nach operativer Entfernung der Thromben (PEA = pulmonale Enderarteriektomie) persistieren kann. Auch kann eine spezifische PAH-Therapie bei inoperablen CTEPH-Patienten erfolgreich sein (siehe Abschnitt Therapie). Je weiter distal sich die Veränderungen in der vaskulären Strombahn befinden, desto höher ist das Risiko einer chirurgischen Intervention und geringer die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Besserung.

### Symptomatik / Diagnostik

Patienten mit CTEPH weisen typischerweise episodisch auftretende Symptome des Rechtsherzversagens auf, die aus Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Müdig-

keit, Thoraxschmerzen, Synkopen, Hämoptysen und Schwindel sowie Palpitationen bestehen können. Die Belastungsdyspnoe ist meist das Frühsymptom. Lungenembolien z. B. postoperativ sind in der Anamnese eher selten.

Funktionell findet sich zu Krankheitsbeginn eine erhöhte alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz bei beginnender Partialinsuffizienz. Weiterhin ist die Einschränkung der Diffusionskapazität ein wichtiges Zeichen. Hinweise auf eine PH können konventionell radiologisch eine rechtsbetonte Kardiomegalie und verbreiterte Pulmonalarterien und im EKG Zeichen der Rechtsherzbelastung sein. Die weitere Diagnostik sollte eine transthorakale Echokardiographie (TTE), ein Pulmonalis-CT, eine Ventilations- / Perfusionsszintigraphie sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung umfassen. Die TTE ist für die Beurteilung der pulmonalen Hypertonie als auch als wichtigste Screeningmethode von großer Bedeutung. Eine Routine-TTE sollte sechs Wochen nach stattgehabter LAE durchgeführt werden, um frühzeitig Risikopatienten für die Entwicklung einer CTEPH zu identifizieren. Zur Planung einer operativen Intervention sollte grundsätzlich eine Pulmonalisangiographie durchgeführt werden (Abbildung 1).

## Therapie

Alle Patienten mit CTEPH sollten lebenslänglich eine Antikoagulation erhalten. Leider kann dies einer Progression der Erkrankung nicht sicher vorbeugen. Immer ist die chirurgische Interventionen (PEA) zu erwägen. Dabei wird der Inzision in der proximalen intraperikardialen Pulmonalarterie folgend die Endarteriektomieschicht aufgesucht und bis in die Subsegmentarterien aller Lappen präpariert. Ziel der PEA ist die Verbesserung der Belastbarkeit, Hämodynamik und der Überlebenschancen. In günstigen Fällen kann kurativ operiert werden. Während in den Anfangszeiten der PEA höhere Letalitätsraten in Kauf genommen werden mussten, liegt nach neueren Daten die OP-Letalität bei < 5–11 %.

Zur Beurteilung der Operabilität sollten die folgenden aufgeführten Kriterien herangezogen werden:

- Eine symptomatische pulmonale Hypertonie mit einem PAP > 25 mm Hg
- Die Überprüfung des Verlaufs unter einer effektiven Antikoagulation nach mindestens drei Monaten
- Die nach der Bildgebung zu erwartende anatomische Operabilität
- Eine zu erwartende Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes um mehr als 50 % nach PEA
- PVR (pulmonary vascular resistance) < 1000 dynes/cm<sup>3</sup>s-5
- Abwesenheit schwerer weiterer Erkrankungen
- Keine relevanten funktionellen Einschränkungen des Lungenparenchyms

CTEPH-Patienten mit vorwiegend distal lokalisiertem thrombotischem Material, erhöhter Komorbidität oder mutmaßlich nur gering zu verbessernder Hämodynamik sollten nicht operiert werden. Dies trifft leider für > 50 % der Patienten zu. Diese Patientengruppe aber auch Patienten mit erneut auftretender, persistierender oder residueller PH nach PEA (ca. 24 %) müssen medikamentös behandelt werden. Weiterhin kann eine medikamentöse Therapie als Überbrückung bis zur PEA oder Transplanta-

## FAZIT

Die CTEPH (chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie) ist als selbstständiges Krankheitsbild von der akuten Lungenembolie zu trennen. Ihr erstes Symptom ist eine Belastungsdyspnoe. Die beste Therapie ist die operative Entfernung des organisierten thrombotischen Materials. Leider ist dieses Vorgehen nur bei weniger als der Hälfte der Betroffenen möglich. Alle Patienten

sollten lebenslang eine Antikoagulation erhalten. Bei Inoperabilität ergeben sich bis heute nur eingeschränkte medikamentöse Ansätze durch die bisher verfügbaren Substanzen. Der berechtigte Einsatz dieser Medikamente bleibt allerdings in kontrollierten Studien zu prüfen. Andere Substanzen sind erst in Phase II-Studien untersucht, hier ist die Datenlage bislang positiv zu beurteilen.

tion diskutiert werden. Klare Therapieempfehlungen der aufgeführten Sonderfälle existieren bislang nicht.

Therapieoptionen für diese Patientengruppen bestehen in der Anwendung der PAH-spezifischen Medikamente. Hierzu werden Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), Prostanoiden, PDE-5-Inhibitoren und Guanylatzyklase-Stimulatoren gerechnet.

Eine randomisierte Studie mit Bosentan (Tracleer®, ein ERA) zeigte eine signifikante Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes sowie der NT-pro-BNP-(N-terminal pro-brain natriuretic peptide)-Werte nach 16 Wochen, wobei sich keine Änderungen hinsichtlich des 6-Min-Gehtestes als auch der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung ergaben. Für diese Studie wurden Patienten mit entweder inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender pulmonaler Hypertonie nach PEA (länger als 6 Monate nach OP) eingeschlossen. Eine nicht-kontrollierte Studie mit einem kleineren Patientenkollektiv konnte den effektiven Einsatz von Bosentan bei Langzeittherapie von > 24 Monaten demonstrieren. Eine Arbeit aus dem Jahre 2010 konnte zeigen, dass Patienten mit CTEPH in Abhängigkeit der pulmonalarteriellen Dehnbarkeit auf eine Silde-nafiltherapie ansprechen. Dabei konnte eine funktionelle Verbesserung im 6-Min-Gehtest sowie ein Rückgang der NT-pro-BNP-Werte nachgewiesen werden. In einer Phase-II Studie, ebenfalls 2010, wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat, einem löslichen Guanylatzyklase-Stimulator, evaluiert. Die Ver-

träglichkeit war gut. Der Median der 6-Min-Gehteststrecke verbesserte sich signifikant um 55 m (Ausgangswert 390 m) und im Vergleich bei PAH-Patienten um 57 m (Ausgangswert 337 m). Dabei zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der funktionellen Klasse II oder III sowie bei mit Bosentan vorbehandelten Patienten.

In Einzelfällen ist die Lungentransplantation für Patienten eine weitere Therapieoption.

## Literatur (Übersichtsarbeiten)

1. Klok FA, Huisman MV: Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med* 2010; 68: 347–351.
2. Dromann D: [Thromboembolism and pulmonary hypertension]. *Internist (Berl)* 2009; 50: 1080, 1082–1080, 1085.
3. McNeil K, Dunning J: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 2007; 93: 1152–1158.
4. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.

Weitere Literatur beim Autor

## Interessenkonflikte

Honorare, Referententätigkeit: Pfizer, GSK; Reisekostenübernahmen: Actelion, BayerVital.

*Priv.-Doz. Dr. med. D. Drömann, Lübeck  
daniel.droemann@uk-sh.de*

## Hypertonie in der Schwangerschaft

Ausgehend von einem praktischen Fall referiert das NEJM den heutigen Wissensstand zur Thematik „Hypertonie in der Schwangerschaft“ (1).

Eine 35 Jahre alte, bisher kinderlose Frau, die seit fünf Jahren einen Hochdruck hat, möchte schwanger werden. Sie hat einen BMI von 27 und sie war bisher mit Lisinopril 10 mg/Tag gut eingestellt.

Frauen mit einer Hypertonie unterliegen in der Schwangerschaft einer größeren Zahl von Risiken: Eine Eklampsie ist rund 5 bis 8-mal häufiger als bei Frauen ohne Hypertonie. Weitere Risiken sind eine vorzeitige Plazentalösung, fetale Wachstumsstörungen, Frühgeburt, Totgeburt und die Notwendigkeit, eine Sektio durchzuführen. Auch die mütterliche Gesundheit ist durch die bekannten Folgen des Hochdrucks gefährdet.

Bei den meisten hypertensiven Schwangeren kommt es ebenso wie bei Normotensiven bis zum Ende des ersten Trimesters zu einer Blutdrucksenkung und danach wieder zu einem Anstieg. Folglich kann die antihypertensive Therapie anfangs oft vermindert, muss aber später wieder angepasst werden.

Idealerweise wird das Vorgehen vor der Empfängnis geplant. Mit anderen Worten, es muss also eine Hypertonikerin eindringlich vor einer ungeplanten Schwangerschaft gewarnt werden. Eine Voruntersuchung sollte durch die Hypertonie bereits verursachte Organschäden – falls vorhanden – aufzudecken versuchen. Liegen solche vor, muss mit dem Paar das Schwangerschaftsrisiko gegen den Kinderwunsch abgewogen werden.

Zur medikamentösen Behandlung (siehe auch Tabelle 1):

Das Medikament, mit dem die längste Erfahrung, nämlich seit den sechziger Jah-

ren, besteht, ist Methyldopa. Es wird daher als die Therapie der ersten Wahl allgemein angesehen, reicht aber oft nicht aus und muss dann kombiniert werden. Da Methyldopa müde machen kann, stößt seine Anwendung in höheren Dosen oft an Grenzen. Es gibt Studien, die dafür sprechen, dass es unter Betablockern zu weniger hypertensiven Entgleisungen als bei Methyldopa kommt. Insgesamt gelten Betablocker als sicher. Lang wirksame Kalziumkanalblocker werden ebenso als sicher angesehen. Diuretika galten lange als kontraindiziert aus Furcht vor einer Volumenreduktion und damit vor einem Oligohydramnion. Kontrollierte Studien zeigten keinen Nachteil. Es wird daher

empfohlen, insbesondere bei Frauen, die zuvor schon z. B. Hydrochlorothiazid erhalten haben, dieses fortzusetzen.

ACE-Hemmer und AT-1-Blocker („Sartane“) gelten als kontraindiziert. Es wurden Fälle von Oligohydramnion und anderen teratogenen Effekten beschrieben, insbesondere, wenn diese Medikation zu Beginn der Schwangerschaft bestand. Daher gilt, dass Frauen, die unter dieser Medikation stehen, zu sicherer Empfängnisverhütung geraten werden muss. Eine Umstellung ist vor einer gewünschten Schwangerschaft – wie im eingangs genannten praktischen Fall – zwingend notwendig.

**Tabelle 1: Übersicht zu Substanzen, die als sicher gelten**

Substanz	Handelsnamen	Klasse oder Wirkungsmechanismus	Dosierung	Anmerkungen
Methyldopa	Presinol®, Generika	Zentral wirkender Alpha-Agonist	250–1500 mg 2 x tgl.	Es liegen reichliche Daten vor, die <i>gegen</i> eine Embryotoxizität sprechen.
Metoprolol	Beloc®, Generika	Betablocker	25–200 mg 2 x tgl.	Nicht bei Asthma! Möglicherweise verbunden mit kindlichen Wachstumsstörungen
Nifedipin (Retardierte Form)	Adalat®, Generika	Kalziumkanalblocker	30–120 mg 1 x tgl.	Kurz wirksames Nifedipin wird nicht empfohlen. Auch andere Kalziumkanalblocker wurden ohne Nachteil verordnet
Dihydralazin	Nepresol®	Peripherer Dilatator	12,5–100 mg 2–4 x tgl.	Kurze HWZ, häufige Einzeldosen erforderlich
Hydrochlorothiazid	Esidrix®, Generika	Diuretikum	12,5–50 mg 1 x tgl.	Im Gegensatz zu früherer Auffassung sprechen neuere Daten für Ungefährlichkeit

Welche Blutdruckwerte sind erstrebenswert? Hierzu gibt es keine eindeutigen Studien. Man ist sich aber einig, dass eher nicht zu starke Senkungen angestrebt werden sollten, Ziele zwischen < 140/90 bis < 160/110 werden genannt. Eine randomisierte Studie zur Klärung dieser Therapieziele wird 2013 abgeschlossen sein. Da die Wahrscheinlichkeit eines verminderten Größenwachstums erhöht ist, sollte der Fundus-Stand wiederholt sonografisch kontrolliert werden. So kann dann auch die Menge an Amnion-Flüssigkeit erfasst werden. Nicht selten ist aufgrund dieser Untersuchungen eine frühzeitige Geburtseinleitung indiziert.

### Stillzeit

Die Spiegel der meisten Antihypertensiva liegen im Plasma weit höher als die in der Milch. Es können nach Meinung der Autoren alle Antihypertensiva gegeben werden, auch ACE-Hemmer. Bei Betablockern muss darauf geachtet werden, dass das Kind lethargisch werden könnte. AT1-Blocker werden wegen zu geringer Erfahrungen nicht empfohlen.

## FAZIT

Eine Hypertonie-Patientin im gebärfähigen Alter sollte energisch darauf hingewiesen werden, dass eine Schwangerschaft geplant werden muss. Der erste Schritt ist dann die Einstellung mit Methyldopa, einem Betablocker oder einem langwirksamen Kalziumantagonisten. Während früher Diuretika als kontraindiziert galten, wird heute Hydrochlorothiazid als ungefährlich angesehen. Der Blutdruck kann in der ersten Zeit der Schwangerschaft sinken, um später wieder zu steigen. Dementsprechend muss die Patientin in kurzen Ab-

ständen überwacht und die Dosis angepasst werden. Auch das Kind sollte sonografisch kurzfristig überprüft werden, um die Fruchtwassermenge und die Größenentwicklung im Auge zu behalten. Während der Stillzeit können alle Antihypertensiva gegeben werden. Die Übersicht bringt nichts grundsätzlich Neues, außer, dass Hydrochlorothiazid nicht mehr als kontraindiziert betrachtet wird und dass Ziele des zu erreichenden Blutdrucks nach oben angehoben wurden.

### Richtlinien

Zum Schluss fassen die Autoren die Richtlinien verschiedener Gesellschaften in einer Tabelle zusammen. Hier werden vom American College of Obstetricians bis zur entsprechenden Australischen Gesellschaft fünf Empfehlungen nebeneinander gestellt. Es finden sich nur marginale Unterschiede. Übereinstimmend wird Methyldopa als Mittel der ersten Wahl genannt und vor ACE-Hemmern und AT-1-Blockern (Sartanen) gewarnt.

### Literatur

1. Seely EW, Ecker J: Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2011; 365: 439–446.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

## HPV-Impfprogramm in Australien erfolgreich

Seit 2006 steht ein Impfstoff gegen humane Papillomviren der Typen 6, 11, 16 und 18 (Gardasil®) und seit 2007 ein Impfstoff gegen HPV der Typen 16 und 18 (Cervarix®) zur Verfügung. Im März 2007 verabschiedete die Ständige Impfkommission (STIKO) eine HPV-Impfempfehlung für alle 12 bis 17 Jahre alten Mädchen (1). Impfziel ist die Reduktion der Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses. Im November 2008 haben mehrere deutsche Wissenschaftler den Nutzen der HPV-Impfung in Frage gestellt und die Impfempfehlung der STIKO kritisiert (2). Daraufhin hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die STIKO

um eine erneute Bewertung der HPV-Impfung gebeten, die im August 2010 nach aktueller Literaturrecherche die Impfempfehlung bekräftigte (3). Trotzdem haben sich in Deutschland Zweifel an der HPV-Impfung gehalten und als Bremse auf die Impfbereitschaft ausgewirkt. Die angestrebte Durchimmunisierung von mindestens 70 % der weiblichen Jahrgänge wurde nicht annähernd erreicht. Nach jüngsten Schätzungen liegt die Impfbeteiligung der Mädchen im Impfalter nur bei 35 % (4). Deutschland liegt hier im internationalen Vergleich auf einem hinteren Platz.

Inzwischen erscheinen Publikationen, die über Erfolge von HPV-Impfprogrammen berichten und somit den Nutzen der HPV-Impfung unabhängig von Studien belegen. Das jüngste Beispiel kommt aus Australien (5). In Victoria/Australien wurden seit 2007 alle Mädchen bzw. Frauen zwischen 12 und 26 Jahren mit dem 4-valenten HPV-Impfstoff Gardasil® geimpft. Die Inzidenz von histologisch gesicherten zervikalen Krebsvorstufen (CIN II oder mehr) vor (Jan 2003 bis März 2007 mit fast 2,5 Millionen Mädchen bzw. Frauen) und nach Einführung der Impfung (April 2007 bis Dezember 2009 mit mehr als 1,5 Millionen Mädchen bzw.

Frauen) wurde analysiert. Dabei wurden fünf Altersgruppen unterschieden. Als statistische Methoden wurden der exakte Fisher-Test und die Poisson Regressionsanalyse eingesetzt.

## Ergebnis

In dem Dreijahreszeitraum wurde in der Mädchengruppe bis 18 Jahren eine Abnahme der Inzidenz der hochgradigen zervikalen Krebsvorstufen (> CIN II) festgestellt: Inzidenz 0,38 % (95 % CI 0,61–0,16) im Vergleich zur Inzidenz vor Impfeinführung 1,14 (95 % CI 1,00–1,30). Signifikanz:  $p = 0,05$ . Ein ähnlicher Befund konnte weder mit geringgradigen zervikalen Krebsvorstufen (CIN I) noch bei älteren Frauen beobachtet werden. Wenn geringgradige Läsionen (CIN I) und Frauen über 18 Jahre keinen signifikanten Impfschutz zeigten, spricht das dafür, dass die Impfung offensichtlich am ehesten zur Verhütung fortgeschrittener Krebsvorstufen und im Jugendalter bei „naiven“ (d. h. immunologisch nicht vorbelasteten) Impfungen nachweisbar wirkt.

Das Ergebnis unterstreicht den Vorteil eines jungen Impfalters. Die Autorinnen betonen, dass dies die erste Publikation mit einem nachweisbaren Effekt der HPV-Impfung in einem bevölkerungsweiten Impfprogramm sei. Und sie verweisen aber in diesem Zusammenhang auch auf die Dringlichkeit einer gynäkologischen Überwachung geimpfter Frauen.

## Literatur

1. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiol Bull* 2007; Nr. 12: 97–103.
2. Gerhardus A, Dören M, Gerlach FM et al.: Wie wirksam ist die HPV-Impfung? *Dtsch Arztebl* 2009; 106: A 330–334.
3. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiol Bull* 2009; Nr. 32: 319–328.
4. Schneider A: HPV-Impfung: „Wesentlich wirksamer als wir vor drei Jahren

## FAZIT

Erstmals wurde in einem Impfprogramm der australischen Bevölkerung bei Mädchen bis 18 Jahren eine signifikante Reduktion schwerer zervikaler Krebsvorstufen und damit der Nutzen der HPV-Impfung nachgewiesen.

dachten“. *Ärzte Zeitung* vom 26. November 2011.

5. Brotherton JM, Fridman M, May CL et al.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085–2092.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor verneint.

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

# Tranexamsäure bei schweren Traumen?

Tranexamsäure (CYCLOKAPRON®), ein indirektes Antifibrinolytikum, ist als Injektionslösung zugelassen zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen auf Grund einer generalisierten oder lokalen Hyperfibrinolyse bei größeren chirurgischen Eingriffen.

Da bei schweren Traumen Todesfälle häufig auf Blutungskomplikationen zurückzuführen sind, die u. a. durch reaktive Hyperfibrinolyse verursacht werden, könnten Antifibrinolytika einen kausal begründeten Therapieansatz darstellen. Ob dieser Ansatz tragfähig ist, wird in einem CRASH (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage)-Programm untersucht.

In CRASH-2, einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie, wurden 20.211 erwachsene Unfallpatienten aus 274 Krankenhäusern in 40 Ländern einbezogen (1). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tranexamsäure vermindert die Sterblichkeit um 1,5 % (16,0 % minus 14,5 %), was vorwiegend darauf zurückzuführen ist, dass tödliche Blutungen seltener auftraten. Ohne Einfluss waren die Art der Verletzung (stumpf oder penetrierend), der systolische Blutdruck und das Ausmaß der Bewusstseinsstörung (Glasgow Coma Score) zu Beginn der Therapie. Insgesamt ist der positive Effekt der Tranexamsäure sehr gering, was möglicherweise aber auch daran liegen

kann, dass die gewählte Dosis recht niedrig war.

In einer späteren Subgruppenanalyse (2) wurde deutlich, dass der Zeitpunkt der Intervention die tödlichen Blutungen erwartungsgemäß beeinflusst (Tabelle 2).

Der günstigste Effekt wird innerhalb der ersten Stunde erreicht. Später ist kein positiver Effekt mehr zu erwarten. Im Gegenteil – Tranexamsäure könnte sich im Einzelfall sogar schädlich auswirken.

In einer weiteren Subgruppenanalyse (3) wurden Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma separat analysiert. Das betraf 126 Plazebo- und 123 Tranexamsäure-

**Tabelle 1: CRASH-2 (modifiziert nach 1)**

20.211 Unfallpatienten (34 ± 14 Jahre, 58 % ≤ 34 Jahre, 84 % Männer) mit starkem Blutverlust oder mit einem hohen Risiko für schwere Blutungen wurden innerhalb von maximal 8 Stunden (im Mittel 2,8 Stunden) nach dem Trauma randomisiert: Tranexamsäure-Infusion 1,0 g über 10 Minuten, anschließend 1,0 g über 8 Stunden) versus Placebo. Primärer Endpunkt (bei 20.127 Patienten): Tod im Krankenhaus innerhalb von 4 Wochen nach dem Unfall.

Ereignis	Placebo (n = 10.067) %	Tranexamsäure (n = 10.060) %	ARR %	NNT n	P
Gesamtsterblichkeit	16,0	14,5	1,5	67	0,0035
Tod durch Blutungen	5,7	4,9	0,8	125	0,0077
durch Gefäßverschluss*	0,5	0,3	0,2	500	0,096
durch Multiorganversagen	2,3	2,1	0,2	500	0,25
durch Kopfverletzungen	6,2	6,0	0,2	500	0,60
Vaskulär, tödlich und nicht tödlich	2,0	1,7	0,3	333	0,084
Chirurgische Eingriffe	48,0	47,9	0,1	1000	0,79
Transfusionen	51,3	50,4	0,9	111	0,21

\* einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall und Lungenembolie  
ARR: absolute Risikoreduktion    NNT: number needed to treat

**Tabelle 2. CRASH-2 (modifiziert nach 2)  
Häufigkeit tödlicher Blutungen in Abhängigkeit vom Beginn der Behandlung**

Interventionszeit	Placebo %	Tranexamsäure %	ARR %	NNT n	NNK n
≤ 1 Std.	7,7	5,3	2,4	42	–
1–3 Std.	6,1	4,8	1,3	77	–
> 3 Std.	3,1	4,4	–1,3	–	77

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

Patienten. Ein Nutzen der Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. Das mag aber an der relativ geringen Patientenzahl gelegen haben.

Die Autoren erhoffen deshalb zuverlässigere Ergebnisse durch die CRASH-3-Studie, in die 10.000 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma einbezogen werden sollen (4). Da die Studie erst im Dezember 2016 beendet werden soll, bleibt noch viel Zeit für Spekulationen.

## Literatur

1. Shakur H, Roberts I, Bautista R et al.: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32.

2. Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al.: The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096–1101.

3. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ* 2011; 343: d3795.

4. CHRASH-3 trial: Tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: an international randomised, double blind placebo controlled trial: <http://crash3.lshtm.ac.uk/>. Zuletzt geprüft: 1. Dezember 2011.

## FAZIT

Ob das Antifibrinolytikum Tranexamsäure die Prognose von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma verbessern könnte, werden wir erst in einigen Jahren nach Beendigung der CRASH-3-Studie erfahren. Die bisherige Datenlage zeigt bei Unfallpatienten nur einen sehr geringen Nutzen (CRASH-2). Der reicht offenbar nicht aus, eine Indikationserweiterung für CYKLOKAPRON® zu beantragen.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Frank P. Meyer,  
Groß Rodensleben  
[U\\_F\\_Meyer@gmx.de](mailto:U_F_Meyer@gmx.de)

# Schizophrenie-Behandlung mit Antipsychotika: Depot-Injektionen schützen nicht besser vor Rezidiven als eine orale Medikation

In der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie ist mangelnde Therapietreue ein häufiges Problem. Intramuskulär injizierte Depot-Formulierungen von Antipsychotika könnten die Sicherheit der Medikation und konsekutiv den klinischen Verlauf verbessern.

Das erste als Depot verfügbare Antipsychotikum aus der Gruppe der sog. „atypischen“ Antipsychotika ist Risperidon (Risperdal consta®). Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit oral eingenommenen Risperidons gegenüber Placebo, wenngleich es auch gegenteilige Studien gibt. In Studien zur Umstellung von oral verfügbaren Risperidon auf das Depot, in denen eine Überlegenheit des Depots gegenüber oral verfügbaren Risperidon gezeigt worden war, waren nur schizophrene Patienten mit gegenwärtig stabilem Verlauf eingeschlossen worden.

Ziel einer in diesem Jahr publizierten Studie (1) war es, die Überlegenheit der Depotform von Risperidon gegenüber einer Behandlung mit oralen Antipsychotika bei Patienten mit instabilem Verlauf zu belegen.

## Methodik:

Es wurden Patienten eingeschlossen, die an einer schizophrenen oder schizoauffektiven Erkrankung litten und gegenwärtig oder in den letzten zwei Jahren hospitalisiert waren oder ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufwiesen. Letzteres wurde aus einem erhöhten Bedarf an Kontakten zum Gesundheitssystem abgeleitet, durch welche ein Rückfall vermieden werden sollte.

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt das Risperidon-Depot-Präparat in einer Dosierung von 25 mg alle zwei Wochen i. m. Eine schrittweise Dosiserhöhung auf maximal 50 mg alle zwei Wochen war möglich. Nach 6–8

Wochen wurde die Medikation wenn möglich reduziert. In der Kontrollgruppe wurde die übliche orale Medikation gemäß der Verordnung des jeweils behandelnden Psychiaters durchgeführt.

In beiden Gruppen war eine psychotrope Komedikation (einschließlich oraler Antipsychotika, Anticholinergika) erlaubt. Alle Teilnehmer erhielten wie üblich psychosoziale Unterstützung. Die Beobachtungsdauer betrug bis zu zwei Jahren.

Bei monatlichen Visiten durch eine nicht-verblindete Studienkrankenschwester wurden der globale klinische Eindruck und Veränderungen gegenüber dem Ausgangspunkt (gemessen mittels Clinical Global Impressions Scale) und die Zufriedenheit mit der Medikation (Drug Attitude Inventory) dokumentiert. Die Therapietreue wurde ebenfalls dokumentiert: Die Injektionen des Risperidon-Depots gemäß den Studienunterlagen, die Einnahme oraler Medikation gemäß den Angaben der Patienten. Ferner erfolgten unter blinden Bedingungen alle drei Monate videogestützte Studienvisiten zur Erfassung der Lebensqualität und des sozialen Funktionsniveaus sowie des Substanzkonsums. Hierzu wurden auch verschiedene Skalen verwendet (z. B. Positive and Negative Syndrome-Scale zur Erfassung typischer schizophrener Symptome; Heinrichs-Carpenter Quality of Life-Scale zur Erfassung der Lebensqualität; Personal and Social Performance-Scale zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus). Neurologische und sexuelle Nebenwirkungen wurden standardisiert erfasst.

Primärer Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zur Hospitalisierung oder, falls der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung hospitalisiert war, die Zeit von der Entlassung bis zu einer erneuten Hospitalisierung. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Symptomschwere nach zwölf Monaten.

## Ergebnisse

Von 1.045 untersuchten Patienten wurden letztlich 369 in die Studie eingeschlossen. Von diesen waren 40 % zum Zeitpunkt der Randomisierung hospitalisiert, 55 % waren in den letzten zwei Jahren hospitalisiert und 5 % hatten ein hohes Risiko für eine baldige Hospitalisierung. In die Risperidon-Depot-Gruppe wurden 187 Patienten randomisiert, 182 in die Kontrollgruppe.

Ein relevantes Problem mit Alkohol oder Drogen wiesen 37 % der Patienten auf.

Die Dosierung des Risperidon-Depot betrug 25 mg alle zwei Wochen bei ca. 17 % der Teilnehmer, 37,5 mg alle zwei Wochen bei ca. 31 % und 50 mg alle zwei Wochen bei ca. 50 %. Während der ersten sechs Wochen erhielten 40 % der Teilnehmer in dieser Gruppe eine zusätzliche orale antipsychotische Medikation, danach bestand eine zusätzliche orale Medikation bei etwa einem Drittel der Injektionen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 474 Tage in der Risperidon-Depot-Gruppe, 502 Tage in der Kontrollgruppe. Die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch unterschieden sich nicht.

Es gab keinen Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts, nämlich der Zeit bis zur Hospitalisierung. Der Bedarf an Kontakten zum Gesundheitssystem und die im Krankenhaus verbrachten Tagen waren in beiden Gruppen gleich. Die Schwere der Symptome, die Lebensqualität und das soziale Funktionsniveau unterschieden sich nicht signifikant. Allerdings war die (unverblindete) Einschätzung der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks für die Risperidon-Depot-Gruppe signifikant größer.

Vorteile für das Risperidon-Depot ergaben sich in Bezug auf die Zufriedenheit mit der Medikation, welche allerdings

ebenfalls unverblindet erfasst wurde. Die Therapietreue hingegen unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Hinsichtlich psychotroper Komedikation gab es keinen Unterschied.

Die Teilnehmer in der Risperidon-Depot-Gruppe erlebten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle sowie mehr Kopfschmerzen und extrapyramidal-motorische Symptome. Es gab vier Todesfälle: In der Risperidon-Depot-Gruppe verstarb ein Teilnehmer aus ungeklärter Ursache, ein Teilnehmer beging Suizid. In der Kontrollgruppe verstarb ein Teilnehmer an einer Lungenerkrankung, einer bei einem Unfall.

Die Autoren benennen mehrere Schwächen ihrer Studie. So sei beispielsweise die Stichprobe nicht repräsentativ, da ältere männliche Veteranen überwogen. Auch sei die Stichprobe nicht so groß, wie ursprünglich geplant (Ziel: n = 450). Dadurch könnte bei großem Konfidenzintervall bei der Zeit bis zur Hospitalisierung möglicherweise ein kleiner Unterschied nicht nachgewiesen werden. Es stellt sich allerdings die Frage, ob ein so kleiner Unterschied überhaupt relevant wäre, beziehungsweise den hohen Preis des Risperidon-Depots rechtfertigen würde.

Wie könnte es zu diesem Ergebnis gekommen sein? Es werden keine Serumspiegel von Risperidon in den beiden Gruppen angegeben; man könnte daher diskutieren, ob evtl. durch das Risperidon-Depot relativ niedrige Spiegel aufgebaut werden. Eine retrospektive norwegische Studie (2) fand tatsächlich niedrigere Serumspiegel von Risperidon und seinem aktiven Metaboliten unter 25–50 mg Risperidon-Depot vierzehntä-

gig im Vergleich zu einer nach gängigem Vorgehen als äquivalent anzusehenden oralen Einnahme von Risperidon 2–6 mg/Tag.

Wurde überhaupt der Verlauf der Erkrankung günstig beeinflusst? Dies lässt sich nicht eindeutig beantworten, da es in der vorliegenden Studie keinen Placebo-Arm gab. Entsprechend dem Einschlusskriterium der instabilen Schizophrenie waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 40 % der Teilnehmer hospitalisiert, 55 % in den vorangegangenen zwei Jahren. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von etwa 11 Monaten waren inzwischen etwa 40 % der Teilnehmer in beiden Gruppen (kein signifikanter Unterschied) erneut im Krankenhaus gewesen. Einer Abbildung der Publikation lässt sich entnehmen, dass nach 24 Monaten etwa 50 % der Teilnehmer beider Gruppen erneut im Krankenhaus gewesen waren. Dies scheint doch ein Hinweis darauf zu sein, dass – verglichen mit einem gleich langen Zeitraum vor der Studie – es zu einer Verbesserung des Verlaufs gekommen ist.

Eine eindeutige Erklärung für dieses Resultat – gleiches Behandlungsergebnis bei beiden Therapieformen – kann aus der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden. Bei weiterführenden Studien sollten unbedingt Blutspiegel-Messungen eingeplant werden.

## Literatur

1. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R et al.: Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011; 364: 842–851.
2. Nesvag R, Hensset M, Refsum H, Tanum L: Serum concentrations of

## FAZIT

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie konnte keine Überlegenheit von Risperidon-Depot gegenüber üblicher oraler antipsychotischer Medikation bei schizophrenen oder schizoaffektiv Erkrankten mit instabilem Verlauf nachgewiesen werden. Entgegen der gängigen Annahme, dass eine Depot-Injektion zu einer Verbesserung führe, konnte gerade bei Hoch-Risiko-Patienten die alleinige Sicherstellung einer regelmäßigen Medikation den Verlauf nicht verbessern. Angesichts des extrem hohen Preises des Risperidon-Depots muss nach Vorlage dieser Studie der Vorteil von Risperidon-Depot gegenüber oral verfügbaren Antipsychotika bezweifelt werden.

risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 21–26.

## Interessenkonflikte:

UK: ein Interessenkonflikt wird verneint.

TB: hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, Servier und AstraZeneca und Kongressreiseunterstützung der Firmen Servier und AstraZeneca erhalten.

*Ursula Köberle, Ärztin, Berlin  
Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
psychiatrie@schlosspark-klinik.de*

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Fosfomycin

#### Einführung und Wirkungsspektrum

Fosfomycin, ein natürlich vorkommendes Derivat der Phosphonsäure, wurde 1969 erstmals aus *Streptomyces* iso-

liert und Anfang der 80er Jahre in Deutschland eingeführt. Es hemmt den Aufbau der Zellwand von Bakterien durch Störung der Mureinsynthese und gelangt durch aktiven Transport in das Bakterie-

ninnere. Damit wirkt es bakterizid.

Das antibakterielle Wirkungsspektrum umfasst sowohl gram-positive, als auch gram-negative Mikroorganismen. Es be-

sitzt somit bakterizide Aktivität gegen Staphylokokken, Streptokokken, einschließlich Pneumo- und Enterokokken. Erreicht werden auch die meisten humanpathogenen Spezies der Enterobacteriaceae (z. B. Salmonellen, Shigellen, E. coli, Proteus mirabilis und vulgaris) sowie von Haemophilus influenzae und Pseudomonas aeruginosa. Resistent gegen Fosfomycin sind Morganella morganii, Acinetobacter baumannii, Listeria monozytogenes sowie obligate Anaerobier und atypische Erreger (Mykoplasmen und Chlamydien). Um die Wirkung von Fosfomycin zu ermöglichen, ist die Anwesenheit von Glucose-6-Phosphat (G-6-P) erforderlich. Dieses ist als Zwischenprodukt des Kohlenhydrat-Stoffwechsels ubiquitär in humanen und animalischen Geweben vorhanden. G-6-P aktiviert eines der beiden aktiven Transportsysteme, die Fosfomycin zum Eintritt in die Bakterienzelle benutzt. Dies ist auch der Grund, warum bei der Empfindlichkeitsprüfung von Fosfomycin in vitro mit der Agardilutionsmethode dem Testsystem G-6-P in einer Konzentration von 25 mg/l zugesetzt werden muss.

### Derzeitige Resistenzsituation

Fosfomycin wurde all die Jahre, seit es verfügbar ist, eher zurückhaltend und vor allem gezielt eingesetzt. Dies hat eine nur relativ geringe Resistenzentwicklung zur Folge gehabt. So hat sich z. B. die Wirksamkeit von Fosfomycin gegen Methicillin-sensible und -resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) in unseren Breiten in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich verändert. Auch gegen Vancomycin-intermediäre (VISA) und Vancomycin-resistente (VRSA) Stämme von Staphylococcus aureus ist Fosfomycin teilweise wirksam. Weiterhin bedeutsam für Fosfomycin ist die gute Wirksamkeit gegenüber ESBL (= Extended Spectrum Betalactamase)-produzierende Stämme von E. coli und Klebsiella pneumoniae, die sich weltweit seit dem Jahr 2001 besonders rasch und bedrohlich ausbreiten. Diese Erreger, die vorwiegend Harnwegsinfektionen aller Ausprägungen, Urosepsis und intraabdominelle Infektionen verursachen, sind häufig außerdem resistent gegenüber Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und/

oder Cotrimoxazol. Fosfomycin ist auch als Kombinationspartner mit anderen bakteriziden Antibiotika geeignet, da überwiegend synergistisch oder additiv wirkende Interaktionen mit anderen Antibiotika nachgewiesen werden konnten. Mit anderen Antibiotika besteht keine Kreuzresistenz.

Allerdings korrelieren die Ergebnisse der Resistenzprüfung in vitro nicht immer befriedigend mit der Wirksamkeit in vivo.

### Pharmakokinetik und klinische Anwendung

Dank seines geringen Molekulargewichts ist eine gute bis sehr gute Gewebegängigkeit auch in tiefe Kompartimente gewährleistet. Serumspitzenspiegel nach 3 g i. v. liegen über 100 mg/l. Gute Diffusion erfolgt in Lunge, Galle, Liquor, Haut und Knochen. Es besteht keine Bindung an Plasmaeiweiß. Die renale Elimination erfolgt zu 90 % durch glomeruläre Filtration der nicht metabolisierten Substanz. Fosfomycin ist gut dialysierbar. Die Halbwertszeit beträgt zwei Stunden.

Eine Resistenzbestimmung sollte wegen möglicher resistenter Stämme insbesondere bei lebensbedrohlichen Infektionen wie Sepsis oder Meningitis in jedem Falle angestrebt werden. Eine enge klinische Kontrolle des Infektionsverlaufs – insbesondere bei lebensbedrohlichen Infektionen wie Sepsis und

Meningitis – (sorgfältige Fiebermessung, täglich CRP und Leukozyten) sollt selbstverständlich sein. Fosfomycin wird als Di-Natriumsalz i. v. infundiert. Eine oral verfügbare Formulierung ist Fosfomycin-Trometamol, das zur Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion eingesetzt wird. (Siehe dazu auch AVP-Artikel von Wagenlehner und Naber in AVP, 38, Ausgabe 6, November 2011, Seite 124). Die empfohlene intravenöse Tagesdosis beträgt für Erwachsene 8 bis 16 g (maximal 20 g) pro Tag, verteilt auf 2–3 Gaben als Infusion über 30 bis 60 Minuten. Die Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut, Art und Zahl der Nebenwirkungen gilt als gering.

Fosfomycin ist zugelassen zur Behandlung schwerer Haut- und Weichgewebeanfektionen. Weitere Indikationen sind Fälle von Osteomyelitis, Infektionen der Harnwege (Urosepsis), sowie posttraumatische Hirnabszesse, Empyeme der Liquorräume. Letztere zeigten gute Behandlungsergebnisse insbesondere in Kombination mit Cephalosporinen der Gruppen 3 oder 4 und/oder Metronidazol. Schwere bakterielle Infektionen durch Fosfomycin-empfindliche Erreger sollten möglichst in Kombination mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum behandelt werden. Diese Kombination bewirkt einen synergistischen Effekt und verzögert möglicherweise eine sekundäre Resistenzentwicklung. Wenngleich es sich in bestimmten Fällen durchaus lohnt, auf ein älteres Antibiotikum zurückzugreifen, muss aller-

### FAZIT

Fosfomycin hat in den mehr als 30 Jahren seiner klinischen Anwendung kaum Tendenzen zur Resistenzentwicklung gezeigt. Angesichts der ständig steigenden Bedrohung durch multiresistente Erreger stellt es eine echte Alternative zu zahlreichen anderen Antibiotika wie beispielsweise Beta-Laktame, Chinolone, Aminoglykoside etc. dar. Sein Wirkungsspektrum ist eingeschränkt, umfasst jedoch sowohl gram-positive als auch bedeutsame und häufig multiresistente gram-negative Erreger. Als vergleichsweise recht kleines Molekül mit guter

Gewebegängigkeit eignet es sich besonders zur Behandlung schwerer bakterieller Infektionen (nach vorheriger in-vitro-Testung), verursacht durch Fosfomycin-empfindliche Mikroorganismen. Hierzu gehören z. B. akute und chronische Osteomyelitis, Gelenkinfektionen (bei Endoprothese), Haut- und Weichgewebeanfektionen, Lungeninfektionen, Gallenwegs-Infektionen, Infektionen bei Verbrennungen, Mediastinitis, Sepsis und auch Endokarditis. Die Dosierung beträgt 2-3(-4) x 2-5 g pro Tag (maximal 20g/Tag).

dings auch bedacht werden, dass multi-zentrische, kontrollierte Studien, wie sie heutzutage für die Zulassung eines neuen Antibiotikums gefordert werden, nicht vorhanden sind. Insofern fehlen auch Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fosfomycin weitgehend.

Interessant ist noch die Frage, warum dieses doch hochwirksame Antibiotikum relativ selten angewandt wurde und wird. Die Erklärung ist nicht einfach. Nachdem es anfänglich stark beworben wurde, verlor sich das Interesse an seiner Bewerbung (verständlicherweise) nach Ablauf des Patentschutzes. Auch mag eine Rolle spielen, dass Fosfomycin auch

innerhalb seines Wirkungsspektrums in Einzelfällen unwirksam sein kann und folglich eine Resistenzbestimmung gefordert wird, die aus bekannten Gründen zu Therapiebeginn und auch im weiteren Verlauf eher selten vorliegt.

### Literatur

1. Traunmüller F, Steinort D, Gattringer R, Graninger W: Fosfomycin intravenös. *Chemother J* 2011; 20: 9–17.
2. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C: Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 127–142.
3. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P et al.: Intravenous fosfomycin for the

treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 184–186.

4. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C et al.: Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 995–998.

### Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint.

*Prof. Dr. med., Dr. rer. nat., Dr. h. c.  
Dieter Adam, München  
dieter.adam@med.uni-muenchen.de*

## Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und das Risiko eines Herzinfarktes

Im Jahr 2004 wurde die VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)-Studie publiziert (1). Es erhielten 15.245 Hypertoniker mit hohem kardiovaskulärem Risiko im Mittel über 4,2 Jahre entweder Valsartan (80–160 mg täglich) oder Amlodipin (5–10 mg täglich), bei Bedarf auch kombiniert mit Hydrochlorothiazid oder anderen Antihypertensiva. Überraschend traten unter Valsartan im Vergleich zu Amlodipin mehr Herzinfarkte (4,8 % bzw. 4,1 %;  $p = 0,02$ ) und numerisch mehr Schlaganfälle (4,2 % bzw. 3,7 %;  $p = 0,08$ ) auf. Wir berichteten darüber (2).

In diesem Kontext wurde jetzt eine Meta-Analyse veröffentlicht (3), in die 37 randomisierte klinische Studien mit 147.020 Patienten einbezogen wurden. In 17 Studien wurden Sartane (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan) gegen Placebo verglichen. 20 Studien wurden aktiv kontrolliert, z. B. gegen Amlodipin, Atenolol, Benazepril, Captopril, Enalapril, Hydrochlorothiazid, Nitrendipin, Ramipril. Untersucht wurden folgende klinisch relevante Aspekte: Herzinfarkt, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Angina pectoris, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und

das Neuauftreten eines Diabetes mellitus. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Unterschiede zwischen den Sartanen und den Kontrollen sind entweder nicht signifikant oder waren – wie bei Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Diabetes – klinisch völlig irrelevant.

Nun müssen natürlich auch die Limitationen dieser Meta-Analyse benannt werden. Zunächst wird eine bunte Mischung von Wirkstoffen de facto „homogenisiert“. Auch die Indikationen differieren:

**Tabelle 1: Ergebnisse der Meta-Analyse nach (3)**

Ereignis	N	Sartan %	Placebo und aktive Kontrolle %	RR (95 % CI)
Herzinfarkt	31	4,17	4,14	0,99 (0,92–1,07)
Tod, total	37	11,06	11,14	1,00 (0,97–1,02)
Tod, kardiovaskulär	31	7,45	7,50	0,99 (0,94–1,04)
Angina pectoris	21	7,56	7,37	0,95 (0,85–1,06)
Schlaganfall	30	4,42	4,82	0,90 (0,84–0,98)
Herzinsuffizienz	30	6,92	7,60	0,87 (0,81–0,93)
Diabetes mellitus	13	7,59	8,72	0,85 (0,78–0,93)

N: Anzahl der bewerteten Studien

RR: Relatives Risiko

CI: Konfidenzintervall

Hypertonie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit mit oder ohne Diabetes. Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten reicht von 80 bis 20.332. Die Therapiedauer beträgt zwischen 1 Jahr und 5 Jahren. Dass bei diesem Konglomerat wenig Differenziertheit zu erwarten ist, leuchtet ein.

Interessant ist deshalb aber die IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)-Studie (1.146 Patienten mit Hypertonie, Nephropathie und Diabetes), in der über 2,6 Jahre Irbesartan gegen Amlodipin verglichen wurde (4). Auch hier traten unter Irbesartan deutlich mehr Herzinfarkte auf (7,6 %) als unter Amlodipin (4,8 %). Auch der Anteil der Schlaganfälle war höher (4,8 % bzw. 2,6 %).

Insofern sind VALUE und IDNT vergleichbar. Allerdings war in beiden Studien die Anzahl der Fälle von Herzinsuffizienz unter Amlodipin etwas höher als unter Valsartan bzw. Irbesartan.

## Literatur

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
2. Meyer FP: Sartane und Herzinfarkt. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2005; 32: 80–81.
3. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH: Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342: d2234.
4. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al.: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542–549.

## FAZIT

Was merken wir wieder einmal – hier speziell bei der Anwendung von Sartanen, aber auch bei vielen anderen Antihypertensiva? Nach wie vor gilt der Satz des Pharmakologen Kuschinsky: „Eine Substanz, die Wirkungen hat, zeigt auch Nebenwirkungen“. Woraus zwingend folgt, dass Arzneimittel nicht zum beliebigen Gebrauch bestimmt sind. Das klingt zwar banal, sollte aber doch immer wieder bedacht werden.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Neue Arzneimittel

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

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

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

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

## Eliquis® (Apixaban)

### Indikation

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

### Pharmakologie und klinische Studien

Apixaban ist ein oraler, reversibler, direkter und selektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Es hemmt die

Aktivität des freien und im Tenasekomplex gebundenen Faktors Xa. Apixaban hat keine direkten Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt durch die verminderte Throm-

## Bewertung

Nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz tritt unter einer Thromboembolieprophylaxe mit Apixaban der kombinierte primäre Endpunkt (asymptomatische oder symptomatische tiefe Venenthrombosen (TVT), nichttödliche Lungenembolie oder Tod jeder Ursache) seltener auf als unter Enoxaparin. Apixaban führt aber nicht zu einer Verminderung symptomatischer Thromboembolien, Lungenembolien oder Todesfällen. Die Rate schwerer Blutungen unterscheidet sich zwischen Apixaban und Enoxaparin nicht. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einem niedermolekularen Heparin kann ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor eingesetzt werden, dabei zeigt der indirekte Vergleich Vorteile von Rivaroxaban gegenüber Apixaban.

binbildung die Thrombozytenaggregation. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von venösen Thromben vor.

Insgesamt 8464 Patienten wurden in den beiden zulassungsrelevanten doppelblinden randomisierten Studien ADVANCE-2 (n = 3057) und ADVANCE-3 (n = 5407), in denen 2,5 mg Apixaban oral 2 x tgl. mit 40 mg Enoxaparin subkutan 1 x tgl. verglichen wurde, untersucht.

In der ADVANCE-2-Studie (Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation, Behandlungsdauer 12 ± 2 Tage) wurde der kombinierte primäre Endpunkt (asymptomatische oder symptomatische tiefe Venenthrombose, nichttödliche Lungenembolie oder Tod jeder Ursache) bei 147 von 976 (15,06 %, 95 % Konfidenzintervall [CI] 12,95–17,46) Patienten im Apixaban-Arm und bei 243 von 997 (24,3 %, 95 % CI 21,81–27,14) im Enoxaparin-Arm, in der ADVANCE-3-Studie (Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation, Behandlungsdauer 35 ± 3 Tage) bei 27 von 1949 (1,39 %, 95 % CI 0,95–2,02) der Patienten in der Apixaban-Gruppe und bei 74 von 1917 (3,86 %, 95 % CI 3,08–4,83) in der Enoxaparin-Gruppe er-

reicht. Das relative Risiko (RR) lag in der ADVANCE-2-Studie bei 0,62 (95 % CI 0,51–0,74), in der ADVANCE-3-Studie bei 0,36 (95 % CI 0,22–0,54), resp. die absolute Risikoreduktion (ARR) bei 9,27 % (95 % CI 5,79–12,74) bzw. 2,47 % (95 % CI 1,50–3,54) (jeweils p < 0,0001).

Bei dem kombinierten sekundären Endpunkt schwere venöse Thromboembolien (VTE) (proximale tiefe Venenthrombose, nicht tödliche Lungenembolie und VTE-bedingter Tod) lag in der ADVANCE-2-Studie die Ereignisrate unter Apixaban bei 1,09 % (95 % CI 0,62–1,88) vs. 2,17 % (95 % CI 1,47–3,18) unter Enoxaparin (ARR 1,04 %, 95 % CI 0,05–2,03; p = 0,0373), in der ADVANCE-3-Studie unter Apixaban bei 0,45 % (95 % CI 0,24–0,85) vs. 1,14 % (95 % CI 0,77–1,69) unter Enoxaparin (ARR 0,68 %, 95 % CI 0,17–1,27; p = 0,0107).

Die Rate schwerwiegender Blutungen betrug in der ADVANCE-2-Studie 0,60 % (95 % CI 0,30–1,16) im Apixaban-Arm und 0,93 % (95 % CI 0,54–1,57) im Enoxaparin-Arm (ARR 0,33, 95 % CI –0,29–0,95, p = 0,3014), in der ADVANCE-3-Studie 0,82 % (95 % CI 0,54–1,25) in der Apixaban-Gruppe und 0,68 % (95 % CI 0,42–1,08) in der Enoxaparin-Gruppe (ARR –0,15 %, 95 % CI –0,63–0,33; p = 0,54).

Schwerwiegende oder klinisch relevante nicht schwerwiegende Blutungen (kombinierter Endpunkt) traten in der ADVANCE-2-Studie bei Patienten im Apixaban-Arm (3,53 %) nicht signifikant seltener im Vergleich zum Enoxaparin-Arm (4,77 %) auf (ARR 1,24 %, 95 % CI –0,18–2,66; p = 0,0881), in der ADVANCE-3-Studie zeigte sich ebenfalls eine nicht signifikante Verbesserung in der Apixaban- (4,83 %) vs. der Enoxaparin-Gruppe

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Eliquis® (Apixaban)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung. Kombination von Apixaban mit Acetylsalicylsäure aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht einsetzen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Patienten mit Kreatinin-Clearance (CrCl) < 15 ml/min oder Patienten unter Dialyse: Anwendung nicht empfohlen. Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min): Plasmakonzentration von Apixaban kann erhöht sein. Apixaban allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei diesen Patienten aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht anwenden und eventuell Dosisanpassung durch Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Schwere Leberfunktionsstörung: Anwendung nicht empfohlen. Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B): Apixaban mit Vorsicht anwenden und eventuell Dosisanpassung. Erhöhte Leberenzyme ALT/AST > 2 x ULN (Upper Limit of Normal) oder Gesamt-Bilirubinwerte ≥ 1,5 x ULN: Anwendung mit Vorsicht, ALT-Wert bei präoperativen Untersuchungen routinemäßig messen.
Anwendung bei Schwangeren	Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Daher keine Anwendung in der Stillzeit.

(5,04 %) (ARR 0,21 %, 95 % CI -0,95–1,38; p = 0,72).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Anämie (einschließlich postoperativer + hämorrhagischer Anämie + entsprechender Laborparameter), Blutung (einschließlich Hämatom + vaginale/urethrale Blutung), Übelkeit, Hämatom.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Thrombozytopenie (einschließlich Verminderung der Thrombozytenzahl), Hypotonie (einschließlich RR-Abfall während des Eingriffs), Epistaxis, gastrointestinale Blutung (einschließlich Hämatemesis + Meläna), Hämatochezie, Erhöhung der Transaminasen, erhöhte  $\gamma$ -GT, abnormale Leberfunktionstests, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, Hämaturie, postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle, Blutung an Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom), intraoperative Blutung.

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Überempfindlichkeitsreaktionen, Augen-, einschließlich Bindehautblutung, Hämoptyse, Rektal-, Zahnfleisch- und Muskelblutung.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Anwendung von Apixaban

## Dosierung und Kosten

Eliquis® (Apixaban)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 14 Tage [€] <sup>2,3</sup>	Kosten für 38 Tage [€] <sup>2,4</sup>
Filmtabletten	2 x 2,5 mg	120,06	287,87

Stand Lauerntaxe: 15.09.2011

<sup>1</sup> Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Produktinformation; <sup>2</sup> Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup> Kniegelenkersatz-OP; <sup>4</sup> Hüftgelenkersatz-OP.

nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol), und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten. Die Apixabanspiegel können in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das Zweifache oder stärker erhöht werden. Gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixabanspiegel um ca. 50 % führen: gleichzeitige Anwendung daher nur mit Vorsicht. Vorsicht bei Patienten, die gleichzeitig mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko verbunden sind.

Warnhinweise: Sorgfältige Überwachung auf Anzeichen einer Blutung. Bei erhöhtem Blutungsrisiko (unbehandelte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, aktive ulzerierende gastrointestinale Erkrankungen, Thrombozytopenien, Thrombozytenfunktionsstörungen, hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, schwere unkontrollierte Hypertonie sowie vor kurzem erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder an den Augen) mit Vorsicht anwenden. Beim Auftreten schwerer Blutung Behandlung abbrechen.

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) Eliquis® vom 20.06.2011.

Stand: 28.09.2011

## Halaven® (Eribulin)

### Indikation

Eine Halaven®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Pro-

### Bewertung

In einer Phase-3-Studie wurde gezeigt, dass Eribulin im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes (TPC) zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) von Patientinnen mit fortgeschrittener Brustkrebserkrankung um 2,5 Monate

führte. Die höhere Toxizität von Eribulin im Vergleich zu den Kontrollen sowie das Fehlen valider Daten zur Verbesserung der Lebensqualität relativieren aber den Überlebensvorteil. Die Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Rezeptorstatus ist nicht untersucht.

gression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

## Pharmakologie und klinische Studien

Eribulin ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Es hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin wirkt über einen tubulin-basierten anti-mitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M-Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach Mitoseblockade zum apoptotischen Zelltod führt.

762 Frauen mit lokal rezidivierendem oder metastasiertem mehrfach vortherapiertem (mindestens 2, höchstens 5 Chemotherapien) Brustkrebs wurden in der zulassungsrelevanten randomisierten zweiarmigen offenen Phase-3-Studie EM-BRACE per Zufallsverfahren in einem 2:1-Verhältnis entweder Eribulin (n = 508) oder nach Wahl des Arztes TPC (n = 254) zugeordnet. Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach letzter Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der TPC-Arm bestand zu 97 % aus einer Chemotherapie und zu 3 % aus Hormontherapien. Primärer Endpunkt der Studie war OS. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag unter Therapie mit Eribulin bei 53,9 % vs. 43,7 % unter TPC. Das mediane OS in der Eribulin-Gruppe (Median 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,809; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,660–0,991; p = 0,041) verglichen mit der TPC-Gruppe (Median 324 Tage/10,6 Monate). Es zeigte sich eine Verbesserung des medianen OS in der Eribulin-Gruppe (Median 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805; 95 % CI 0,677–0,958; p = 0,014) im Vergleich zur TPC-Gruppe (Median 321 Tage/10,5 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Eribulin-Gruppe nicht signifikant besser als im TPC-Arm 3,7 Mo-

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Halaven® (Eribulin)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassungen empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Schwer eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min): Dosisreduktion kann erforderlich sein. Optimale Dosis muss noch festgelegt werden. Engmaschige Sicherheitsüberwachung. Leichte bis mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion: Keine speziellen Dosisanpassungen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<b>Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Metastasen:</b> Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh A): Empfohlene Dosis 0,97 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 + 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für 2–5 Min. Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh B): Empfohlene Dosis 0,62 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 + 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für 2–5 Min. Schwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C): Keine Untersuchungen, aber es ist davon auszugehen, dass eine stärkere Dosisreduktion notwendig ist. <b>Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Zirrhose:</b> Keine Untersuchungen zu dieser Patientengruppe vorliegend. Oben genannte Dosen können bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden, aber engmaschige Überwachung ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.
Anwendung bei Schwangeren	Während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate danach sichere Empfängnisverhütung anwenden.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung während der Stillzeit.

nate (95 % CI 3,3–3,9) vs. 2,2 (95 % CI 2,1–3,4); HR 0,87 (95 % CI 0,71–1,05; p = 0,137). Unerwünschte Wirkungen des Schweregrades 4 (nach CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) wie Neutropenien traten bei 24 % der Patienten in der Eribulin-Gruppe und bei 7 % in der Kontroll-Gruppe auf.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle Schweregrade: Sehr häufig (≥ 1/10): Neutropenie (54,5 %) Leukopenie (22,1 %) Anämie (20,3 %), periphere Neuropathie (32,0 %) Kopfschmerzen, Appetitminderung, Übelkeit (35,1 %) Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit/Asthenie (52,8 %), Pyrexie.

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Harnwegsinfektionen, orale Candidiasis, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutro (4,7 %), Thrombozyto- und Lymphopenie, Hypokaliämie, -magnesiämie, -phosphatämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Insomnie, Depression, Dysgeusie, Schwindel, Hypoaesthesie, Lethargie, Neurotoxizität, verstärkter Tränenfluss, Konjunktivitis, Vertigo, Tachykardie, Hitzewallungen, Dyspnoe, Husten, oropharyngeale Schmerzen, Epistaxis, Rhinorrhoe, Bauchschmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundschleimhautgeschwüre, aufgetriebenes Abdomen, ALT und AST erhöht, Hautausschlag, Pruritus, Nagelerkrankungen, nächtliche Schweißausbrüche, palmar-plantare Erythrodyssästhesie, trockene Haut,

## Dosierung und Kosten

Halaven® (Eribulin)			
Darreichungsform	Dosis <sup>1,2</sup>	Kosten für 6 Zyklen [€] <sup>3,4,5</sup>	
Injektionslösung	Tag 1 + 8 jedes 21-Tage-Zyklus: 1,23 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>6</sup>	teilmengen- genau: 15.168,77	nach Packungsgröße: 18.087,42

Stand Lauertaxe: 15.10.2011

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Produktinformation (PI); <sup>2</sup> Gründe für Dosisverzögerung und Empfehlungen für Dosisreduktion sind der PI zu entnehmen; <sup>3</sup> Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>4</sup> Kostenberechnung für durchschnittliche Körperoberfläche von 1,8 m<sup>2</sup>; <sup>5</sup> angelehnt an EMBRACE-Studie mit Median von 6 Behandlungszyklen; <sup>6</sup> Verabreichungsdauer: 2–5 Min. i.v.

Erythem, Hyperhidrose, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, -schwäche, muskuloskelettale Schmerzen, Schleimhautentzündung (9,8 %), peripheres Ödem, Schüttelfrost, grippeähnlicher Zustand, Brustschmerzen, Gewichtsabnahme.

Schweregrad 3 und 4 CTCAE: ≥ 1 %: Neutropenie (48,3 %), Leukopenie (14 %), febrile Neutropenie (4,6 %), Anämie (1,4 %), periphere Neuropathie (6,9 %), Übelkeit (1,1 %), ALT erhöht (1,1 %), Müdigkeit/Asthenie (8,4 %), Schleimhautentzündung (1,3 %).

Klinische Prüfungen: gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): Pneumonie, neutropenische Sepsis, oraler Herpes, Herpes zoster, Tinnitus, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, interstitielle Lungenerkrankung, Hyperbilirubinämie, Angioödem, Dys-, Hämat- und Proteinurie, Nierenversagen.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die hepatische Transportproteine (TP) hemmen, wird nicht empfohlen. Zu den Inhibitoren dieser TP zählen u. a. Cyclosporine, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir, Efavirenz, Emtricitabin, Verapamil, Clarithromycin, Quinin, Quinidin, Disopyramid. Eine gleichzeitige Behandlung mit enzyminduzierenden Substanzen wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut wird nicht empfohlen, da diese Arzneimittel wahrscheinlich zu einer deutlichen Absenkung der Plasmaspiegel von Eribulin führen. Mit CYP3A4-Hemmern sind keine Wechselwirkungen zu erwarten, sofern sie keine potenten P-Glykoprotein-Hemmer sind. Die gleichzeitige Anwendung von durch CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln sollte mit Vorsicht erfolgen, es wird empfohlen, Patienten

engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

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

**Warnhinweise:** Vor jeder Gabe von Eribulin sollte ein Differential-Blutbild anfertigt werden. Die Behandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l und Thrombozyten > 100 x 10<sup>9</sup>/l eingeleitet werden. Patienten mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sollten entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 der Produktinformation behandelt werden. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen für periphere motorische oder sensorische Neuropathie zu überwachen. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert das Hinausschieben der Gabe oder Reduktion der Dosis. Ein EKG-Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen.

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) Halaven® vom 11.04.2011.

Stand: 19.10.2011

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Paracetamol in der Schwangerschaft – Entdeckung eines neuen Teratogens?

Seit Jahrzehnten wird Paracetamol als Schmerzmittel erster Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt. Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien wurde bislang nach mütterlicher An-

wendung von Paracetamol in der Schwangerschaft nicht angenommen. Neuere retrospektive Studien (siehe unten) vermuten einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paraceta-

mol und kindlichem Asthma bzw. Hodenhochstand (Kryptorchismus). Inwieweit mit diesen Studien eine Kausalität nachgewiesen werden kann, ist kritisch zu hinterfragen.

Paracetamol entfaltet seine Wirkung wohl hauptsächlich durch eine zentrale, weniger durch eine periphere Prostaglandinsynthesehemmung. In Tierversuchen mit Mäusen zeigten sich keine teratogenen Effekte. Lediglich hohe Paracetamol-Dosen führen bei Ratten und Mäusen zu Einschränkungen der Spermio-genese und Hodenatrophie. Eine prospektive Studie zum Einsatz von Analgetika in der Schwangerschaft fand eine erhöhte Abortrate unter NSAID, nicht aber unter Paracetamol. Zahlreiche Fall-Kontroll-Studien ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft. Nach Anwendung von Paracetamol im ersten Trimenon beobachtete man bei den Nachkommen von 697 Schwangeren keine Zunahme von Fehlbildungen. Unter 538 Kindern mit Neuralrohrdefekten ergab sich kein Zusammenhang mit einer Paracetamol-Einnahme im ersten Trimenon. Eine Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der National Birth Defects Prevention Study in den USA zeigte auf der Basis von 11.610 Fällen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft und kongenitalen Anomalien. Bei Applikation von Paracetamol wegen Fiebers bzw. Infektionen in der Frühschwangerschaft sank vielmehr das Risiko für Neuralrohrdefekte, Anotie und Mikrotie (Ohrmissbildungen), Lippenspalten und Gastroschisis. Selbst nach Überdosen von Paracetamol registrierte man in 300 Schwangerschaften keinen Anstieg der Fehlbildungsrate.

Eine Evaluation der Danish National Birth Cohort (1) berichtet von einem Zusammenhang zwischen der Gabe von Paracetamol im ersten bzw. zweiten Trimenon und der Diagnose Kryptorchismus bei den Nachkommen, allerdings mit einem statistisch grenzwertigen Resultat (adjusted hazard ratio 1,33, 95 %-Konfidenzintervall 1,00–1,77). Insbesondere in der kritischen Phase zwischen SSW 9 und SSW 14 beobachtete man kein erhöhtes Risiko. In diesem Zeitraum wäre die größte Empfindlichkeit für Einflüsse auf die embryonale Androgenproduktion zu erwarten. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von

Acetylsalicylsäure (ASS) oder Ibuprofen ließ sich in keiner Phase der Schwangerschaft erkennen. Eine weitere retrospektive Analyse von dänischen und finnischen Schwangerschaften (2) postuliert einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol im zweiten, nicht aber im ersten Trimenon und der Entwicklung eines Kryptorchismus (adjusted OR 2,78; 95 %-Konfidenzintervall 1,13–6,84). Diese Studie stellte auch einen Zusammenhang zur Einnahme von ASS, nicht jedoch Ibuprofen her. In der finnischen Teilpopulation der Studie fehlte jeglicher Anhaltspunkt für einen Anstieg des Kryptorchismus-Risikos nach mütterlicher Medikation mit Paracetamol, ASS oder Ibuprofen. Die Angaben zur Arzneimittelexposition in der Schwangerschaft basieren auf einem Interview der Mütter im letzten Trimenon, nicht auf prospektiv erhobenen Daten. Eine signifikante Zunahme von Kryptorchismus wurde in dieser Studie nach Einnahme von mehr als einem milden Analgetikum (ASS, Ibuprofen, Paracetamol) in der dänischen Teilpopulation (adjusted OR 7,55; 95 %-Konfidenzintervall 1,94 – 29,3), nach Anwendung von ASS im ersten Trimenon (adjusted OR 5,60; 95 %-Konfidenzintervall 1,83 – 17,1) sowie im zweiten Trimenon (adjusted OR 3,76; 95 %-Konfidenzintervall 1,15 – 12,3), nach Einnahme von Ibuprofen im zweiten Trimenon (adjusted OR 4,69; 95 %-Konfidenzintervall 1,1–19) und nach Applikation von analgetischen Kombinationspräparaten im zweiten Trimenon (adjusted OR 16,1; 95 %-Konfidenzintervall 3,29–78,6) beobachtet. Das höchste Risiko ergab sich für die Therapie mit diesen Analgetika über mehr als zwei Wochen im ersten bzw. zweiten Trimenon (adjusted OR 21,7; 95 %-Konfidenzintervall 1,83–258). Die relativ geringen Fallzahlen dieser Studie führen zu sehr weiten Konfidenzintervallen: 27 von 42 Müttern mit betroffenen Söhnen (64,3 %) gaben die Einnahme von milden Analgetika an, während dies nur bei 249 von 449 Müttern gesunder Jungen (55,5 %) der Fall war (adjusted OR 1,43; 95 %-Konfidenzintervall 0,73–2,79). Eine statistische Signifikanz im Gesamtkollektiv fand sich für die Nicht-Opioid-Analgetika insgesamt nicht. Zur Untermauerung ihrer Hypo-

these eines antiandrogenen Effektes von Paracetamol auf die fetale Entwicklung präsentierten die Autoren ein Tierexperiment an Ratten: Unter hohen Paracetamol-Dosen von 250 mg/kg/Tag verringerte sich dabei die anogenitale Distanz bei den männlichen Nachkommen um 9 %.

Widersprüchliche Aussagen existieren auch zur Auslösung von kindlichem Asthma durch intrauterine Exposition mit Paracetamol. Während Studien aus, Singapur, Dänemark, Spanien und den USA einen Zusammenhang nahelegen, geht eine weitere amerikanische Studie von einem protektiven Effekt aus. Die Schädigung des respiratorischen Epithels durch Paracetamol soll auf einem oxidativen Effekt beruhen. Da das respiratorische Epithel mit zunehmender Schwangerschaftsdauer durch entsprechende Differenzierung empfindlicher wird, sollte eine Schädigung bevorzugt im letzten Trimenon auftreten. Die dänische Studie beobachtet hingegen einen Effekt bevorzugt im ersten Trimenon.

Zusammenfassend stellen wir fest:

Eine Medikamentenanwendung in der Schwangerschaft sollte grundsätzlich nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Dies gilt auch für die Anwendung sogenannter schwacher Analgetika. Angesichts der sehr inhomogenen Datenlage erscheint es jedoch nicht angebracht, die Einnahme von Paracetamol als Auslöser für eine allgemeine Verschlechterung der Spermienqualität in den letzten Jahrzehnten verantwortlich zu machen. Unser Beratungs- und Pharmakovigilanzzentrum beobachtet seit über 30 Jahren die Anwendung von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit. Schwangere reagieren besonders sensibel auf beunruhigende Meldungen. Ein Therapieverzicht oder ein Wechsel auf weniger erprobte Alternativen könnte nach der aktuellen Datenlage zu noch schwerwiegenderen Komplikationen führen. Daher sollten diese vorläufigen Studienergebnisse Anlass zu umfangreicheren Untersuchungen geben, nicht aber durch massive Warnungen Panik bei den betroffenen Schwangeren auslösen. Durch prospek-

tive kontrollierte Follow-up-Studien – wie wir sie im Rahmen des European Network of Teratology Information Services durchführen – hoffen wir, mit überzeugenden Fallzahlen zur Klärung der aufgeworfenen Fragestellungen beitragen zu können. Dazu bitten wir um eine intensive Interaktion mit allen Beteiligten im Gesundheitswesen.

## Literatur

1. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM et al.: Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010; 21: 779–785.
2. Kristensen DM, Hass U, Lesne L et al.:

Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011; 26: 235–244.

Ein gering ausführlicheres Manuskript, jedoch mit detaillierten Literaturangaben können Sie erhalten unter [dhoeffler@t-online.de](mailto:dhoeffler@t-online.de).

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Wolfgang E. Paulus, Ravensburg/Ulm*  
[paulus@reprotox.de](mailto:paulus@reprotox.de)

## FAZIT

Die Datenlage für Paracetamol ist inhomogen. Dennoch erscheint es nicht angebracht, von einer Teratogenität von Paracetamol auszugehen. Meldungen dieser Art könnten unter den heute sehr sensibel reagierenden werdenden Müttern zu Panik-Reaktionen führen. Ein Therapieverzicht oder ein Wechsel auf weniger erprobte Substanzen könnte zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Daher sollten die aufgeführten Untersuchungen lediglich Anlass sein, weitere prospektive Studien durchzuführen, nicht aber, Schwangere und Ärzte zu verunsichern.

# Das durch Arzneimittel bedingte Restless-legs-Syndrom

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) ist gekennzeichnet durch unangenehme sensorische und motorische Symptome, kurz eine „Unruhe“ in den Beinen. Die Symptome treten insbesondere in der Ruhe auf und sind intensiver am Abend und in der Nacht. Sie bessern sich, wenn der Patient aufsteht und umhergeht, kommen aber sofort wieder, wenn er sich erneut hinlegt. Die Ursache des Syndroms ist unbekannt. Es scheint so zu sein, dass Patienten mit einem Eisenmangel (mit oder ohne Anämie), schwangere Frauen (besonders im ersten Trimenon) und Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei Diuretika-Therapie besonders oft betroffen sind. In 50 % der Fälle besteht eine positive Familien-Anamnese.

Bisher liegen Berichte über ca. 60 Patienten vor, bei denen ein Restless-legs-Syndrom durch Medikamente ausgelöst wurden. In *Prescrire* (1) erschien eine Zusammenfassung hierzu. 40 der 60 Fälle arzneimittelbedingten RLS betrafen Antidepressiva. Besonders Mirtazapin (Remergil®, Generika) und Mianserin (Mianeurin®, Generika) werden ge-

nannt (20 bzw. 10 Fälle). Weiterhin werden Neuroleptika wie Clozapin (Elcrit®, Leponex®, Generika) und Olanzapin (z. B. Zyprexa®) erwähnt. Auch Antiepileptika und andere psychotrope Substanzen wie Donepezil (Arizept®) und Lithium werden aufgezählt.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand Mitte Februar 2011) sind 161 Berichte verzeichnet, die 326 Substanzen betreffen. Hier wird manche Substanz nur einmal genannt. Mit 67 Nennungen liegt Mirtazapin weit an der Spitze, gefolgt von Venlafaxin (24), Rofecoxib (16), Risperidon (15) und Clozapin (11).

Dopaminerge Substanzen wie Levodopa sind in der Therapie des RLS die Mittel der Wahl (2). In Deutschland sind derzeit ein L-Dopa-Präparat (Restex®, Levodopa-Generika) und die Dopaminagonisten Ropinirol (Requip®, Generika) und Pramipexol (Sifrol®) für diese Indikation zugelassen. Das zugelassene L-Dopa-Präparat ist übrigens um einiges teurer als die Generika, die die gleiche Substanz

enthalten. Eine individuelle Dosistitration wird empfohlen. Leider und in tückischer Weise können diese Substanzen nach anfänglicher Verbesserung dieses Syndroms noch verschlechtern.

## FAZIT

Ein Restless-legs-Syndrom (RLS) kann durch Medikamente ausgelöst werden. Besonders häufig werden in diesem Zusammenhang die Antidepressiva Mirtazapin (Remergil®, Generika) und Mianserin (Mianeurin®, Generika) sowie Venlafaxin, Rofecoxib, Risperidon und Clozapin genannt. Aber auch für andere psychotrope Substanzen ist diese UAW beschrieben. Besonders tückisch ist der Umstand, dass Medikamente, die zur Behandlung des RLS zugelassen sind (L-Dopa und die Dopaminagonisten) dieses nach anfänglicher Besserung verstärken können. In jedem Fall von RLS ist eine genaue Medikamenten-Anamnese zu erheben.

Auch fünf Fälle von RLS, die sich auf Tramadol (wird im „Off-label use“ ebenfalls gelegentlich zur Therapie eingesetzt) zurückführen ließen, wurden publiziert.

In den meisten Fällen kommt es bei einer Dosisreduktion oder Absetzen des auslösenden Medikamentes zu einer raschen Besserung. Wichtig ist das „Dran-denken“.

## Literatur

1. [Drug induced restless legs syndrom]. La revue Prescrire 2010; 30: 270–272.
2. Pharmakotherapie des Restless-Legs-Syndroms. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neuenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 389–390.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

# Neuere Antiepileptika in der Schwangerschaft: Erhöhtes Risiko von Missbildungen?

Nach verschiedenen neueren Studien nehmen etwa 0,2–0,5 % aller Schwangeren in Dänemark und den USA Antiepileptika ein. Natürlich ist die Hauptindikation die Epilepsie, aber neuerdings kommen auch als Indikationen die bipolare Erkrankung, die Migräne und neuropathische Schmerzen hinzu – unter Umständen als Off-Label-Use. Die Einnahme von älteren Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Valproat und Carbamazepin führt zu einer etwa dreifachen Steigerung des Missbildungsrisikos (1), eine Zahl, die sich auch aus einer neueren Metaanalyse ergibt (2).

Um über das Risiko der „neueren“ Antiepileptika wie Lamotrigin (Lamictal®, Generika), Oxcarbazepin (Aydan extant®, Generika), Topiramamat (Topamax®, Generika), Gabapentin (Gabagamma®, Generika) und Levetiracetam (Keppra®) Klarheit zu bekommen, unternahm eine dänische Autoren eine Studie (3), bei der ihnen das wohl nahezu einzigartige Erfassungssystem Dänemarks zu Gute kam. Sie fanden so 1.532 Kinder, die während des ersten Trimesters den oben genannten Antiepileptika ausgesetzt waren und verglichen die Missbildungshäufigkeit mit der bei 836.263 Kindern, bei denen dieses Risiko nicht bestand. Als Kriterium für eine Missbildung galt die Klassifikation nach EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies).

Die Information über die Verordnung der antiepileptischen Substanzen bekamen die Autoren aus einem Register, das seit 1992 alle Verordnungen erfasst, die in dänischen Apotheken eingelöst wurden.

Summarisch ergab sich, dass unter den 837.795 lebend geborenen Kindern (mit und ohne Risiko) nach der oben genannten Definition 2,4 % eine Missbildung aufwiesen. Bei den Kindern mit Risiko (1.532) waren es 49 d.h. 3,2 %. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant. Gliedert man diese 49 Kinder mit Missbildungen auf und bezieht sie auf die einzelnen Substanzen, so ergibt sich folgendes Bild: Unter den 58 „Levetiracetam“-Kindern war kein missgebildetes, unter den 104 „Topiramamat“-Kindern 5 (= 4,8%). Diese Zahlen sind allerdings zu klein, um etwa die Behauptung zuzulassen, dass die eine Substanz gefährlicher sei als die andere. Interessant ist noch, dass sich bei Lamotrigin in der niedrigeren Dosis (250 mg) mehr Fälle fanden als bei Lamotrigin in der höheren Dosis (> 250 mg), auch ein Ergebnis, das der kleinen Zahl geschuldet sein dürfte.

## Literatur

1. Tracik F, Hajak G: Wie teratogen sind Antikonvulsiva? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2001; 28 (4): 17–18.

## FAZIT

Nach einer großen dänischen Studie lässt sich nach Exposition der folgenden Substanzen im ersten Trimester der Schwangerschaft kein erhöhtes Mißbildungsrisiko belegen: Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramamat, Gabapentin und Levetiracetam. Bei älteren Antikonvulsiva wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin und insbesondere Valproat muss jedoch nach heutigem Kenntnisstand mit einem dreifach erhöhten Mißbildungsrisiko gerechnet werden.

2. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al.: Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res 2008; 81: 1–13.
3. Molgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA 2011; 305: 1996–2002.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

## Impfung schützt ältere Menschen vor Zoster

In den USA erkrankt jährlich etwa eine Million Menschen an Zoster. Nach einer erfolgreichen klinischen Studie an einer ausgewählten Population (1) wurde der Impfstoff Zostavax® – eine attenuierte Lebendvakzine – 2006 von der FDA zugelassen. Über den Zeitraum von zwei Jahren (2007–2009) wurde anschließend die Schutzwirkung des Impfstoffs in der Durchschnittsbevölkerung in einer Vergleichs-Kohorten-Studie an 75.761 geimpften und 227.283 ungeimpften Personen ab 60 Jahre überprüft. Die Ergebnisse liegen jetzt vor (2).

Die Tabelle zeigt zusammengefasst die Zoster-Inzidenz bei Geimpften und bei Ungeimpften im Vergleich. Es ergibt sich eine ARR (absolute Risikoreduktion) von 0,94, was einer NNT von 106 entspricht. Dies ist für eine Impfung ein akzeptabler Wert. Die gefürchtete postherpetische Neuralgie ist ein eher seltenes Ereignis. In (1) wird sie für Ungeimpfte über 60-Jährige mit 1,38 Fällen / 1000 Personenjahre. Zur Verträglichkeit der Impfung:

in (1) wird eine Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle als häufig angegeben, systemische UAW aber verneint. In der Arbeit (2) wird auf dieses Problem nicht eingegangen.

Die europäische Zulassungsbehörde hat das Präparat Zostavax® ab dem 50. Lebensjahr (!) zugelassen. In Deutschland ist es bisher nur in Sachsen erhältlich. Die Kosten einer Impfdosis liegen bei

etwa 150 Euro. Die STIKO hat sich zur Impfung noch nicht geäußert. Die Sächsische Impfkommision (SIKO) empfiehlt ab 01.01.2010 die einmalige Zoster-Impfung mit Zostavax® für alle Älteren ab dem 50. Lebensjahr.

### FAZIT

Eine umfangreiche klinische Studie in den USA bestätigte das Ergebnis der Zulassungsstudie des Impfstoffs, dass eine einmalige Zosterimpfung die Hälfte der geimpften Personen ab dem 60. Lebensjahr vor einer Gürtelrose, einer u. U. sehr folgenreichen Erkrankung (postzosterische Neuralgie), schützt. Die Reduktion des Zosterrisikos war bei den Geimpften unabhängig von Rasse und chronischem Kranksein.

### Literatur

1. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271–2284.
2. Tseng HF, Smith N, Harpaz R et al.: Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011; 305: 160–166.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

**Tabelle 1: Vergleichs-Kohorten-Studie, Ergebnisse**

Geimpfte				Ungeimpfte				Odds Ratio	Signifikanz
Probandenzahl	Zoster Fallzahl	Zahl der Personenjahre	Inzidenz/1000 Personenjahre (95 % CI)	Probandenzahl	Zoster Fallzahl	Zahl der Personenjahre	Inzidenz/1000 Personenjahre (95 % CI)	Ratio (95% CI)	p
75.761	828 = 1,09 %	130.415	6,4 (5,9–6,8)	227.283	4606 2,03 %	355.659	13,0 (12,6–13,3)	0,49 (0,46-0,53)	< 0,001

## Kann man eine HIV-Infektion durch eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit Tenofovir+Emtricitabin (Truvada®) verhindern?

Die effektivste Maßnahme zur Verhinderung der Übertragung des HI-Virus ist der Gebrauch von Kondomen. Aus ver-

schiedenen Gründen werden diese jedoch bei sexuellem Kontakt oftmals nicht oder falsch angewendet. Es gibt

daher Überlegungen zur HIV-Prävention durch die Einnahme antiretroviraler Substanzen vor dem sexuellen Kontakt

mit einer (mutmaßlich) HIV-positiven Person, bezeichnet als Präexposition prophylaxe (PrEP).

Über viele Jahre erschien der PrEP-Ansatz nicht umsetzbar, da von der eingesetzten Substanz eine rasche Wirksamkeit gegen HIV, ein einfaches Einnahmeschema, niedrige Nebenwirkungsraten und eine hohe Resistenzbarriere zu fordern sind. Mit Tenofovir+Emtricitabin wurde erstmals eine Substanzkombination gefunden, welche die meisten der oben geforderten Eigenschaften in sich vereint. Mit Spannung wurden daher die nun publizierten Daten zur Effektivität einer medikamentösen PrEP (1) erwartet.

Die iPREX-Studie war als eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie konzipiert. Sie wurde in 6 Ländern an 11 Zentren bei homosexuellen Männern durchgeführt (1). Es wurde der Effekt einer einmal täglich einzunehmenden Tablette (Tenofovir+Emtricitabin = Truvada®) zur Prävention der HIV-Infektion untersucht. Knapp 2.500 Männer wurden eingeschlossen. Die Hälfte erhielt eine Tablette Truvada®, die andere ein Placebo. Alle Probanden wurden engmaschig überwacht, und die Tablettenaufnahme wurde kontrolliert. In monatlichen Abständen erhielten sie ein Beratungsgespräch und wurden auf HIV und weitere Geschlechtskrankheiten getestet.

Die Infektionsrate konnte durch die PrEP mit Truvada® deutlich gesenkt werden, ein Ergebnis, das erstmals die Wirksamkeit einer oralen PrEP-Strategie belegt. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,2 Jahren hatten sich in der Truvada®-Gruppe 36 Männer mit HIV infiziert, während in der Placebogruppe im gleichen Zeitraum 64 Männer HIV-positiv getestet wurden. Der Direktvergleich entspricht einer Inzidenz von 2,4 % versus 4,2 % pro Jahr. Dies entspricht einer ARR (absoluten Risikoreduktion) von 1,8 und damit einer NNT (number needed to treat) von 56. In der mit Truvada® behandelten Gruppe traten HIV-Neuinfektionen über die ganze Beobachtungsperiode hinweg auf. Jedoch zeigte sich tendenziell eine Zunahme der HIV-Neuinfektionen zum Ende der Studienperiode. Dies legt den Gedanken

nahe, dass die Teilnehmer nicht mehr zuverlässig ihre Tabletten einnahmen. Auf den ersten Blick ist die Senkung der HIV-Infektionsrate von 4,2 auf 2,4 % zwar ein wichtiges Indiz für die grundsätzliche Wirksamkeit einer PrEP-Strategie, gleichzeitig ist die geringe Schutzwirkung aber enttäuschend. Es gibt einige Hinweise, dass die Therapietreue (= Adhärenz) der Probanden unzureichend war und so die Infektionshäufigkeit steigerte. In den ersten 4 Wochen war die planmäßige Einnahme besonders gering. In der Truvada®-Gruppe lag die Adhärenz laut Probandenangaben initial nur bei 89 % (Placebo 92 %,  $p < 0,001$ ), später bei 95 %. Spiegelmessungen wiesen darauf hin, dass zwischen einem Drittel und der Hälfte der Patienten weniger als die vorgegebene Tagesdosis eingenommen hatten. In einer Sub-Studie wurden Medikamentenspiegel für Tenofovir intrazellulär gemessen. Die Substanz persistiert in den Zellen über lange Zeiträume und ist somit ein verlässliches Maß für die Einnahme des Medikaments. Nur bei 6 % (2 von 34) später HIV-infizierten Probanden fanden sich messbare Spiegel, und diese waren zusätzlich sehr gering. Bei den nicht infizierten Kontrollpersonen wurden bei der Hälfte der Patienten deutlich höhere Spiegel gemessen (21 von 42). Aufgrund dieser Ergebnisse ist ein Zusammenhang zwischen fehlender Einnahme und einer HIV-Infektion sehr wahrscheinlich. Gleichzeitig belegt der nachweisbare präventive Effekt trotz schlechter Adhärenz seitens der Probanden das deutliche Optimierungspotenzial, welches noch auszuschöpfen ist (2).

Von erheblicher Bedeutung sind auch ökonomische Aspekte einer Prophylaxe. In einem veröffentlichten Kommentar zur Studie (3) werden diese näher beleuchtet. Entsprechend einer angegebenen ARR 1,8 müssten 56 Personen eine PrEP erhalten, um eine Infektion zu verhindern. Die monatlichen Kosten für Truvada® belaufen sich in Deutschland laut Roter Liste auf 834 Euro, sodass das Verhindern einer einzigen HIV-Infektion in einem Jahr etwa 560.000 Euro kosten würde. Diese Kosten übersteigen die jährlichen Kosten für eine HIV-Therapie um das Zwanzigfache.

Der breite prophylaktische Einsatz von Truvada® birgt außerdem die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Nephrotoxizität) und einer zunehmenden Resistenzentwicklung. Insbesondere bei spät erkannter HIV-Infektion könnte eine fortgeführte Monotherapie (statt einer dann erforderlichen HIV-Kombinationstherapie) eine frühzeitige Resistenzbildung begünstigen.

Der Ansatz der PrEP ist zum jetzigen Zeitpunkt sicherlich nicht genügend ausgereift, um eine Empfehlung für den breiten Einsatz geben zu können. Auch neuere und besser wirksame, erschwingliche Medikamente werden das Problem der Therapietreue nicht lösen. Die Schutzwirkung ist jedoch unseres Erachtens keinesfalls ernüchternd, sondern ermutigend, und PrEP wird das Armentarium der HIV-Prävention in Zukunft sicherlich bereichern. Einige Herausforderungen der Zukunft sind Kosteneffektivität, optimaler Applikationsmodus, Anpassung an das sexuelle Verhalten, zeitliche Optimierung zur Exposition und Steigerung der Adhärenz.

Neben der PrEP konnte auch für verschiedene andere Präventionsansätze ein Schutzeffekt gezeigt werden, insbesondere für den Kondomgebrauch (4) (Mindel-A 2008), die männliche Zirkumzision (5) (Johnson-KE 2008) und für Tenofovir-Vaginalgel (6) (Abdool Karim Q 2010). Für sich alleine genommen bietet keine der Methoden adäquate Sicherheit vor einer HIV-Infektion, da die Bereitschaft der Anwendung einer einzelnen Technik individuell variiert. So verschiedenartig die Sexualpraktiken, so verschiedenartig sind auch die Ansichten und Vorlieben für oder gegen einzelne Präventionsmaßnahmen. Um eine möglichst große Gruppe von Risikopatienten zu erreichen, wird es daher künftig darauf ankommen, wirksame Ansätze so zu kombinieren, dass Pakete aus verschiedenen Schutzmaßnahmen geschnürt und auf einzelne Risikogruppen zugeschnitten werden können.

Es ist noch ein weiter Weg bis zur idealen prophylaktischen Strategie. Am Ende dieses Weges wird es höchstwahrscheinlich keinen Präventionsansatz geben,

der als Einzelmaßnahme eine ausreichend hohe Schutzwirkung erzielt. Viel-

## FAZIT

Die iPREG-Studie belegt, dass prinzipiell ein Medikament wirksam vor HIV schützen kann, wenn es der Verordnung entsprechend eingenommen wird. Hier aber d. h. bei der Therapietreue (Adhärenz) liegt das Problem. Ein solches Vorgehen für die Praxis zu empfehlen, wäre also deshalb und wegen der Kosten unverantwortlich. Künftige Studien werden daher klären müssen, ob durch eine intermittierende Einnahme des Medikamentes, also dann, wenn jemand Sex hat, eine bessere Adhärenz erzielt werden kann, um auf diese Weise die Wirksamkeit zu erhöhen

mehr wird es auf das Zusammenspiel der Einzelmaßnahmen ankommen, um sowohl das individuelle Risiko als auch die HIV-Epidemie im Ganzen nachhaltig beeinflussen zu können.

## Literatur

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al.: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363: 2587–2599.
2. Myers GM, Mayer KH: Oral preexposure anti-HIV prophylaxis for high-risk U.S. populations: current considerations in light of new findings. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25: 63–71.
3. Lee DH, Vilemeyer O: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention. *N Engl J Med* 2011; 364: 1372–1373.

4. Mindel A, Sawleshwarkar S: Condoms for sexually transmissible infection prevention: politics versus science. *Sex Health* 2008; 5: 1–8.
5. Johnson KE, Quinn TC: Update on male circumcision: prevention success and challenges ahead. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10: 243–251.
6. Abdool KQ, Abdool Karim SS, Frohlich JA et al.: Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329: 1168–1174.

## Interessenkonflikte

Der Autor hat Honorare für Vorträge der Firmen ViiV, Tibotec, Boehringer Ingelheim und Gilead erhalten.

*PD Dr. med. Stefan Reuter, Leverkusen  
stefan.reuter@klinikum-lev.de*

## Was uns sonst noch auffiel

### Was ist ein „Originalpräparat“?

In der Frankfurter Allgemeinen Zeitung fanden sich kürzlich unter der Überschrift „Pharmabranche wirft Krankenkassen Sabotage vor“ die Sätze:

„Seit Jahreswechsel können sich Patienten in der Apotheke teure Originalpräparate statt der vorgeschriebenen (wirkungsgleichen, aber preiswerteren) Generika geben lassen. Allerdings müssen sie für diese Wahlfreiheit die anfallenden Mehrkosten selbst zahlen.“ (1)

Die Begriffe „Originalpräparat“ und „Generikum“ sind in der Gesundheitspolitik ubiquitär, im Arzneimittelgesetz (AMG) sind beide Termini aber nicht genau bestimmt. Wie soll man die Begriffe definieren und bewerten?

### Originalpräparat

Das Originalpräparat entlehnt sein Prestige vom Patentschutz. Ein Pharmazeutischer Unternehmer bringt ein Arzneimittel auf den Markt, bei dem entweder der

Wirkstoff oder auch bestimmte Schritte der Herstellung durch Patent geschützt sind. Der Patentschutz umfasst in Deutschland und in der EU 20 Jahre. Wegen der sehr langen Entwicklungszeiten in der Pharmaindustrie hat der Rat der Europäischen Gemeinschaft mit Beschluss vom 18.6.1992 zusätzlich das sogenannte Schutzzertifikat geschaffen, das den Patentschutz um höchstens fünf weitere Jahre verlängert. Läuft die Schutzfrist ab, bleibt das besondere Ansehen für das Originalpräparat meist weiter bestehen, wobei ein höherer Preis im Vergleich zu den konkurrierenden Generika diesen Nimbus weiter nährt. Die Festbetragsregelung hat allerdings bei Originalpräparaten, auch wenn sie eine therapeutische Sonderstellung beanspruchen, häufig eine Preisabsenkung auf das Niveau der übrigen Festbetragsgruppe zur Folge, wie dies im Jahre 2010 der erfolglose Rechtsstreit von Pfizer in Sachen Sortis® gegen den GKV-Spitzenverband und den Gemeinsamen Bundesausschuss vor dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg

(L 9 KR 351/09) gezeigt hat (2).

Was aber ist eigentlich „original“ an einem „Originalpräparat“? Die Frage führt uns zum arzneimittelrechtlichen Begriff des „Herstellers“, der gern mit dem Begriff des Pharmazeutischen Unternehmers gleichgesetzt wird. Muss ein Pharmazeutischer Unternehmer auch der Hersteller sein? Nein, er muss nicht selbst die physische Herstellung des Arzneimittels vornehmen. Solange der Patentschutz besteht, mag es geschäftspolitische Gründe für eine Herstellung im eigenen Haus geben, arzneimittelrechtlich ist dies jedoch nicht zwingend. „Hersteller“ ist derjenige, der die sogenannte „Endfreigabe“ eines Arzneimittels durchführt. Das führt uns zu einem etwas genaueren Blick auf den Begriff des „Herstellens“. Der Begriff zerfällt nach § 4 Arzneimittelgesetz (AMG) in die folgenden Einzelteile: „Herstellen ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe“ (AMG §4,

Abs. 14). Dieses ist erlaubnispflichtig, wobei die Erlaubnis sowohl persönliche Voraussetzungen (Sachkunde etc.) als auch sachliche Bedingungen (z. B. Räumlichkeiten, geeignete Einrichtungen) erfordert.

Nicht erlaubnispflichtig ist jedoch die Synthese des Wirkstoffs, es sei denn, dieser wäre gentechnisch erzeugt oder menschlicher bzw. tierischer Herkunft. Jedoch müssen auch chemisch synthetisierte Wirkstoffe immer unter den Bedingungen der Guten Herstellungspraxis erzeugt worden sein. Dieser Grundsatz wird in §13 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung festgelegt.

### Auftragsherstellung und Auftragsprüfung

Vergibt der Pharmazeutische Unternehmer die Herstellung an einen Auftragshersteller, so muss dieser wiederum selbst eine Herstellungserlaubnis nach §13 AMG besitzen. Über die Herstellungserlaubnisse ist innerhalb der EU ein behördlicher Informationsaustausch etabliert worden.

Ebenfalls ausgelagert werden kann die Qualitätsprüfung. Wenn das beauftragte Prüfunternehmen selbst keine eigene Herstellungserlaubnis nach §13 AMG besitzt, muss es auf jeden Fall in der Herstellungserlaubnis des Auftraggebers genannt werden. Das Prüfunternehmen kann seinen

## FAZIT

Die Begriffe „Originalpräparat“ und „Generikum“ beinhalten keine automatische Aussage zum eigentlichen Hersteller eines Arzneimittels. „Hersteller“ im Sinne des Arznei-

Sitz durchaus in anderen Staaten der EU, des Europäischen Wirtschaftsraumes oder den Vertragsstaaten der Pharmaceutical Inspection Co-operation (PIC) haben (3).

### Endfreigabe

Der Auftragshersteller wird nur dann erkennbar, wenn er auch die Endfreigabe der von ihm hergestellten Arzneimittel durchführt. Dann muss er in der Packungsbeilage, nicht jedoch in der Fachinformation, genannt werden (§11 AMG, Abs. 6, Buchstabe g). Es ist durchaus möglich, dass eine Generika-Tochtergesellschaft eines großen multinationalen Pharmabetriebs auf denselben Produktionsanlagen ein Arzneimittel herstellt, das anschließend sowohl als Originalpräparat als auch gleichzeitig als Generikum in den Verkehr kommt.

### AMIS-Datenbank

Das vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bereitgestellte Arzneimittelinformationssystem (AMIS) bietet in sei-

mittelrechtes ist derjenige, der die Endfreigabe vor dem Inverkehrbringen durchführt. Das ist nicht zwingend derjenige, der das Arzneimittel auch tatsächlich produziert hat.

nem öffentlichen Teil eine gebührenpflichtige Auskunft zu den Zulassungsdaten der im Verkehr befindlichen Arzneimittel an, darunter auch die Angabe, wer die Endfreigabe durchgeführt hat.

### Literatur

1. Mihm A: Pharmabranche wirft Krankenkassen Sabotage vor. Frankfurter Allgemeine Zeitung, Ausgabe 5 vom 7. Januar 2011; 132.
2. Sucker-Sket K: Landessozialgericht bestätigt Sortis-Festbetrag. Dtsch Apoth Ztg 2010; 10: 403.
3. „Auftragsprüfung“ zu §16 AMG. In: Kloesel A, Cyran W (Hrsg.): Arzneimittelrecht-Kommentar. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2010.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## In eigener Sache

### Georg-Klemperer-Medaille für Professor Walter Thimme

Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) hatte seinerzeit (AVP, 34, Ausgabe 4, Oktober 2007, Seite 117 ff.) über den zeitgeschichtlichen Hintergrund der von der Berliner Ärztekammer verliehenen Georg-Klemperer-Medaille berichtet. (<http://tinyurl.com/865k9gx>)

Es erfüllt uns mit besonderer Freude, dass unser langjähriges ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der

Kardiologe Prof. Dr. Walter Thimme in diesem Jahr Träger dieser Auszeichnung geworden ist. Prof. Thimme wurde 1936 in Bielefeld geboren und hat nach langjähriger akademischer Tätigkeit am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin 1979 die Leitung der Inneren Abteilung am Humboldt-Krankenhaus in Berlin übernommen. Bis 2006 war er der Vorsitzende des von ihm begründeten Berliner Herzinfarktregisters, das systematisch Daten über Herzinfarktpatien-

ten auswertet, um auf diese Weise deren Therapie zu optimieren und die Mortalität des Myokardinfarkts zu reduzieren.

Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und für AVP aber ist Prof. Thimme vor allem einer der verantwortlichen Herausgeber unserer ISDB – Schwesterzeitschrift „Der Arzneimittelbrief“ (AMB). Zusammen mit den anderen drei deutschsprachigen ISDB-Zeitschriften ist auch der AMB

einer unabhängigen Information der Ärzteschaft zur Arzneitherapie verpflichtet. Das besondere Interesse am Thema Unabhängigkeit drückt sich auch darin aus, dass Walter Thimme Mitglied der AG „Interessenkonflikte“ der AKdÄ ist, die gemeinsam mit dem Vorstand derzeit ein neues Procedere für den Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der Kommission erarbeitet. Mit großem Engagement arbeitet er auch in der Redaktion der u. a. von AVP mit getragenen, gemeinsam herausgegebenen Laienzeitschrift „Gute Pillen - Schlechte Pillen“. Wir haben deshalb allen Grund, ihm zu seiner Auszeichnung herzlich zu gratulieren und möchten bei dieser Gelegenheit auch erwähnen, dass in diesem Jahre sein langjähriger Mitstreiter beim AMB, Dr. Dietrich von Herrath die Ver-

dienstmedaille der Bundesrepublik erhalten hat, und dass dem Chefredakteur und Herausgeber des „Arzneitelegramm“, Wolfgang Becker-Brüser für seine 30-jährigen Bemühungen um eine ebenso wissenschaftlich exakte wie unabhängige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker am 29. September das Verdienstkreuz der Bundesrepublik Deutschland verliehen wurde. Wir freuen uns mit den so geehrten Kollegen darüber, dass die Politik damit den Wert einer unabhängigen Arzneimittelinformation in diesem Land so deutlich zum Ausdruck gebracht hat.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass David Klemperer, ein Nachkomme des verdienten Berliner jüdischen Arztes Georg Klemperer für die

AKdÄ wegen seiner Arbeiten zum Thema der ärztlichen Interessenkonflikte eine besondere Bedeutung besitzt. Auf das soeben erschienene Buch „Interessenkonflikte in der Medizin“, herausgegeben von den AKdÄ-Mitgliedern Klaus Lieb und Wolf-Dieter Ludwig zusammen mit David Klemperer sei deshalb an dieser Stelle nachdrücklich hingewiesen.

(Interessenkonflikte in der Medizin, K. Lieb, D. Klemperer, W.-D. Ludwig (Hrsg.), Springer Medizin. 1.Aufl. 2011, ISBN: 978-3-642-19841-0).

*Für Vorstand und Geschäftsstelle  
Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin.  
Ehrenmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*

## Terminankündigung

### Individualisierte Pharmakotherapie

Eine Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
innerhalb des Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer

<b>Termin</b>	Samstag, 4. Februar 2012, 9:00 – 12:30 Uhr
<b>Veranstaltungsort</b>	Hotel Aquino/Tagungszentrum Katholische Akademie, Hannoversche Straße 5b, 10115 Berlin-Mitte
<b>Vorsitz</b>	Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy
<b>Begrüßung</b>	Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
<b>Programm</b>	Pharmakogenetik/-genomik als Grundlage individualisierter Therapieentscheidungen <i>Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi, Kiel</i> Individualisierte Therapieentscheidungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit <i>Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Wuppertal</i> Individualisierte Therapieentscheidungen bei der Behandlung der Hypertonie <i>Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven</i> Möglichkeit stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie <i>Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin</i>
<b>Auskunft</b>	Claudia Drees, E-Mail: claudia.drees@akdae.de; Telefon: 030 400456-500; Fax: 030 400456-555