



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 40 · Ausgabe 3 · Mai 2013



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group Verlagsgesellschaft mbH,
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,
E-Mail: avp@triplempr.de, Telefax: 0228/224511
Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2013



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

Das aktuelle Thema

Wirtschaftliche Verordnung in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Seite 50

Therapie aktuell

Depression: Behandlung bei Therapieresistenz

Seite 53

Divertikulitis – Erkennung und Behandlung

Seite 56

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Sicherheit von Patienten mit akutem koronarem Syndrom unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Seite 58

Neue Arzneimittel

Forxiga® (Dapagliflozin)

Seite 60

Eylea® (Aflibercept)

Seite 63

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Muskelkrämpfe als unerwünschte Arzneimittelwirkung

Seite 65

Nitrofurantoin – Eine ganze Palette an Nebenwirkungen

Seite 68

Zitate

Thrombozytopenie durch Walnüsse

Seite 69

Tolvaptan (Samsca®) zur Behandlung der polyzystischen Nierendegeneration?

Seite 70

Was uns sonst noch auffiel

Statine bei niedrigem kardialen Risiko besonders effektiv – Hope oder Hype?

Seite 71

In eigener Sache

AVP-Themenheft: Arzneimitteltherapiesicherheit

Seite 72

Wirtschaftliche Verordnung in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Fallkonstellationen beim Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten, Dabigatran und Rivaroxaban.

Ca. 1 Mio. Menschen in Deutschland – vorwiegend jenseits des 65. Lebensjahres – leiden unter einem nicht valvulären Vorhofflimmern. Das Risiko, im Gefolge dieser Herzrhythmusstörung einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, ist bekannt. Die Risikoklassifikation erfolgt nach dem CHADS₂-Score¹. Die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und Warfarin (gleich zu beurteilen) waren bislang mehr als 50 Jahre lang der Therapiestandard.

Mit der Zulassung des oralen direkten Thrombininhibitors (Dabigatran, Pradaxa®) beginnt sich nun die Therapie zu wandeln. Inzwischen haben auch Faktor Xa-Inhibitoren die Zulassung bei nicht valvulärem Vorhofflimmern erhalten (Rivaroxaban, Xarelto®; Apixaban, Eliquis®).

Überall auf der Welt (insbesondere in den OECD-Staaten) dürften die Gesundheitssysteme vor großen finanziellen Herausforderungen stehen, wenn die neuen Antikoagulanzen flächendeckend eingesetzt werden würden und die Cumarine vollständig ersetzen, weil die reinen Medikamentenkosten der Cumarine sehr gering und die der neuen Substanzen deutlich höher sind. Die neuen Antikoagulanzen haben einen Apothekenverkaufspreis von 3,37 Euro/Tag im Falle von Pradaxa® und 3,27 Euro/Tag von Xarelto®. Mit Blick auf das Wirtschaftlichkeitsgebot (§ 12 SGB V) sei anhand von einigen Fallkonstellationen dargestellt, wie aus Sicht der Kostenträger und der Vertragsärzte die Wirtschaftlichkeitsproblematik beurteilt werden kann, bevor die Mechanismen des AMNOG greifen. Das wird erst dann passieren, wenn ein

weiterer neuer Wirkstoff aus dieser Wirkstoffklasse erstmals zugelassen werden wird. Die bisherigen Zulassungen von Pradaxa® und Xarelto® sind Indikationsausweitungen von im Markt befindlichen Wirkstoffen. Eine frühe Nutzenbewertung ist daher bislang nicht erfolgt.

Der § 12 Abs. 1 des SGB V lautet:

§ 12 Wirtschaftlichkeitsgebot

Abs. 1 „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“

1. „Das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“

Das Behandlungsziel der oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern ist die Vermeidung eines ischämischen Schlaganfalls und einer systemischen Embolie. Eine solche Therapie ist ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 nach den neusten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie notwendig [Evidenz-Klasse I, Level B], wobei den neuen oralen Antikoagulantien der Vorzug gegeben wird (Evidenz-Klasse IIa, Level A, (1)). In diesem Sinne sind alle drei Substanzen (Phenprocoumon, Dabigatran, Rivaroxaban) notwendig.

2. „Zweckmäßig“

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten hat sich über fünf Dekaden grundsätzlich als zweckmäßig erwiesen. Insbesondere dann, wenn es gelingt, die Blutgerinnung so weit herabzusetzen, dass das Risiko einer Thromboembolie aus dem Vorhof minimiert wird, ohne zugleich Blutungen wegen zu stark herab-

gesetzter Gerinnung zu provozieren. Das setzt ein aufwendiges Gerinnungsmanagement voraus. Die Erreichung der therapeutischen Zielwerte (INR 2–3) für eine große Patientenpopulation ist sehr ehrgeizig. Dieser Zielbereich wird aus unterschiedlichsten Gründen selbst unter Studienbedingungen in nicht mehr als 60–70 % der Fälle erreicht. Dieses schwierige und aufwendige Gerinnungsmanagement kann bekanntlich im Falle von Überdosierungen zu schweren Blutungskomplikationen und im Falle von Unterdosierungen zu einem Ausfall des gewünschten protektiven Effekts führen. Das Spontanerfassungssystem für UAW (gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ) nennt kein Medikament häufiger als Phenprocoumon. Das Gerinnungsmanagement ist für die Versicherten wegen des regelmäßig erforderlichen Arztbesuchs samt Blutkontrollen belastend. Es erfolgt in der Regel alle 3–4 Wochen. Die Klientel ist vornehmlich betagt bis hochbetagt. Für die kontrollierenden Ärzte in Deutschland sind, betriebswirtschaftlich betrachtet, die Laboruntersuchungen und die Führung des Gerinnungspasses in der Regel nicht kostendeckend. Dies bedeutet mit anderen Worten: eine zwar preiswerte medizinisch zweckmäßige Therapie belästigt und belastet jedoch alte meist multimorbide Menschen mit aufwendigen Arztbesuchen und führt beim Arzt zu betriebswirtschaftlichen Verlusten. In Landregionen mit ausgedünnter ärztlicher Versorgung ein erhebliches logistisches Problem. Wenn Patienten Ihre Ärzte nur mit großem Aufwand erreichen können, dürften Dabigatran und Rivaroxaban geeignete Alternativen darstellen. Zwar ist der Arzt an das Zweckmäßigkeitsgebot gebunden und wird deswegen stabil auf Phenprocoumon eingestellte Patienten nicht auf die neuen Therapievarianten

¹ Erklärung der Abkürzungen siehe Tabelle 1

umstellen. Aber tendenziell wird er danach trachten, Lösungen zu finden, die ihn und seine Patienten organisatorisch und kostenmäßig weniger belasten. Dabigatran und Rivaroxaban sind in diesem Zulassungssegment „Vorhofflimmern“ ebenso zugelassen wie die Vitamin-K-Antagonisten. Aber sie bedürfen nicht des umständlichen Gerinnungsmanagements, sondern werden (Dabigatran) 2x täglich und (Rivaroxaban) 1x täglich verabreicht.

Allerdings sind für beide Wirkstoffe in der Fachinformation besondere Einnahmehinweise festgelegt. So soll zum Beispiel die Einnahme von Rivaroxaban aus Gründen der Bioverfügbarkeit stets zu einer Mahlzeit erfolgen, und bei Dabigatran ist wegen der Hydrophilie die Entnahme aus dem Blister direkt vor der Applikation vorzunehmen.

Ergebnis	Sehr zweckmäßig	zweckmäßig
Vitamin-K-Antagonisten	nein	ja
Dabigatran	ja	ja
Rivaroxaban	ja	ja

3. „Ausreichend“

Die Schlaganfallprophylaxe durch den Einsatz der preiswerten Vitamin-K-Antagonisten ist ausreichend. Ausgenommen die Fälle, in denen diese Wirkstoffe nicht toleriert werden oder trotz eines optimalen Therapiemanagements das Therapieziel nicht erreicht wird (INR 2-3). Ausnahmen gelten auch bei solchen Patienten, die wegen beruflicher Tätigkeit und der Unmöglichkeit der Gerinnungskontrolle unterwegs eine zuverlässige Einstellung nicht erreichen können.

Ausreichend gilt auch für Dabigatran und Rivaroxaban. Zu diskutieren ist, wie sich die statistisch signifikante Überlegenheit von Dabigatran bzgl. Wirksamkeit (150 mg/2x tgl.) und Sicherheit (110 mg/2x tgl.) vs. Warfarin auf das Wirtschaftlichkeitsgebot auswirken. Rivaroxaban hat in der Zulassungsstudie nur

Ergebnis	ausreichend
Vitamin-K-Antagonisten	ja
Dabigatran	ja
Rivaroxaban	ja

Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin zeigen können.

4. „Wirtschaftlich“

Steht nur ein einziger Wirkstoff zur Lösung eines Patientenproblems zur Verfügung, und handelt es sich um eine zweckmäßige und notwendige medizinisch indizierte Therapiemaßnahme, dann stellt sich die Frage der Wirtschaftlichkeit nicht. Zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern sind bislang drei Wirkstoffe bzw. eine Wirkstoffgruppe aus dem Kreis der Vitamin-K-Antagonisten und zwei Monosubstanzen zugelassen. Nach den verbindlichen aus dem SGB V abgeleiteten „Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses“ ist der Arzt verpflichtet, unter den vorhandenen therapeutischen Alternativen die preiswerteste (sprich billigste) auszuwählen (§ 9 AMR). Er kann

von dieser Vorgabe im Einzelfall abweichen, wenn die preiswertere Variante nicht toleriert oder das Therapieziel nicht erreicht wird. Diese Abweichung unterliegt einer Dokumentationspflicht, um im Falle einer Prüfung mit Rechtfertigungsgründen vorbereitet zu sein. Grundsätzlich unterliegt der Arzt einer Dokumentationspflicht (§10 Berufsordnung). Dies gilt für alle Arzneimittel. (Siehe auch § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V)

Ergebnis	wirtschaftlich
Vitamin-K-Antagonisten	„ja“
Dabigatran	„nein“
Rivaroxaban	„nein“

Werden Cumarine nicht vertragen oder führen sie nicht zum Erreichen des Therapieziels (Dokumentationspflicht) ist unter den Marktmitbewerbern dasjenige auszuwählen, welches dann das am besten Geeignete ist. Zu den Kriterien für dieses „optimale Präparat“ zählt unter anderem auch der Preis. Substanzen mit spezieller Indikationsstellung sind unter diesen Aspekten wirtschaftlich.

Sind im Falle von zwei Wirkstoffen beide nahezu preisgleich, erfolgt die Auswahl nach dem Prinzip, dass dasjenige zu verordnen ist, welches zum Erreichen des Therapieziels den größten klinischen Nutzen unter Beweis gestellt hat. (oder gegebenenfalls auch ein geringeres Schadenspotential besitzt).

Ohne das Vorhandensein von direkten Kopf-zu-Kopf-Studien und/oder einer systematischen Nutzenbewertung durch z. B. das IQWiG ist es dem Einzelarzt in der Praxis nicht möglich, sachkundig zu vergleichen und die „richtige“ Auswahl zu treffen. Hier wird man den Vorteil von 0,10 Euro von Xarelto® gegenüber Pradaxa® vernachlässigen können. Pradaxa® hat jedoch einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber Warfarin, da gezeigt werden konnte, dass Schlaganfälle und Blutungen signifikant weniger häufig auftraten. 150 mg 2-mal am Tag demonstrieren eine signifikant bessere Wirksamkeit als Warfarin bei einer vergleichbaren Rate schwerer Blutungen. Eine vergleichbare Wirksamkeit bei einer signifikanten Reduktion schwerer Blutungen hatten 110 mg 2-mal am Tag (2;3). Rivaroxaban war Warfarin bei der Prävention von Schlaganfällen und Embolien nicht unterlegen. Es kam zu einer ähnlichen Rate von schweren Blutungen und unerwünschten Ereignissen unter Rivaroxaban wie unter Warfarin. Allerdings ist die klinische Relevanz solcher Studienergebnisse zu relativieren. Bei einer NNT von 137 pro Jahr im Vergleich zu Warfarin zeigt das höher dosierte Dabigatran (2 x 150 mg) einen wirklich sehr geringen Nettovorteil pro Jahr (6,91 vs. 7,64 %, (4)) Da Langzeitergebnisse für beide Wirkstoffe fehlen und noch kein abschließender Überblick über die Nebenwirkungsquote und Abbruchrate unter Alltagsbedingungen zu gewinnen ist, wird eine Entscheidung zugunsten des einen oder anderen Wirkstoffes an Stelle von Phenprocoumon eventuell zu begründen sein.

Ergänzende Anmerkungen des Autors

Für Dabigatran und Rivaroxaban gibt es einige wichtige Hinweise aus den Fachinformationen: Man muss sich vor Be-

Ergebnis im Vergleich zu Warfarin	Gerinnungsmonitoring	Einmalgabe	Überlegenheit	Nichtunterlegenheit	Antidot
Pradaxa®	nein	nein	ja	ja	nein
Xarelto®	nein	ja	nein	ja	nein

handlungsbeginn und bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz auch während der Behandlung einen Überblick über die Nierenfunktion der Patienten verschaffen (Schätzwert der Kreatinin-Clearance). Denn mit zunehmender Niereninsuffizienz steigt die Blutungsgefahr erheblich. Bei älteren Patienten liegt oft eine Einschränkung der Nierenfunktion vor. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.) existieren für beide neuen Substanzen keine belastbaren Daten. Zu beachten ist darüberhinaus, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/Min. laut Fachinformation nur eine Dosis von 15 mg Rivaroxaban einzunehmen ist.

Unter der Cumarintherapie war bislang eine Unterbrechung der Gerinnungshemmung zum Zwecke eines interkurrenten Eingriffs immer besonders aufwendig. Dieses Management ist unter den beiden neuen Wirkstoffen deutlich unkomplizierter und preiswerter, weil in der Regel keine Überbrückung mit fraktioniertem niedermolekularem Heparin erforderlich wird. Kompliziert wird dieses Verfahren allerdings bei Niereninsuf-

fizienz, da hier die Einnahme länger unterbrochen wird. Ein großer Nachteil der beiden neuen Substanzen ist, dass – im Gegensatz zu Phenprocoumon – kein Antidot vorhanden ist. Verletzt sich ein Patient unter dieser Medikation, können Patient und Arzt in schwere Bedrängnis geraten.

Interessenkonflikte

Der Autor hat in unterschiedlichen ehrenamtlichen Funktionen in der Selbst-

verwaltung regelmäßig Vorträge zur rationalen und rationellen Pharmakotherapie gehalten und dafür Honorare von Kammern, KVen, Krankenkassen und vielen forschenden und generischen pharmazeutischen Unternehmen aus dem In- und Ausland erhalten.

*Dr. med. Jürgen Bausch Frankfurt / Main
juergen.bausch@gmx.net*

FAZIT

Die Embolie-Prophylaxe mit Phenprocoumon/Warfarin, Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) ist im Sinne der Wirtschaftlichkeitsvorschrift des SG notwendig, zweckmäßig und ausreichend. Phenprocoumon/Warfarin ist – sieht man nur auf das, was in der Apotheke bezahlt werden muss – sehr viel preiswerter. Jedoch: Selbst in Studien gelingt die gewünschte Einstellung mit Phenprocoumon/Warfarin nur in 60–70 % der Fälle. Die oft hochbetagten Patienten werden durch die Gerinnungskontrollen sehr belastet. Der

Arzt macht meist mit der Betreuung dieser Patienten ein Verlustgeschäft. Die Unterbrechung der Gerinnungshemmung zum Zwecke eines interkurrenten Eingriffs ist bei den beiden neuen Mitteln deutlich einfacher, solange keine Niereninsuffizienz besteht. Bisher gibt es aber für die neuen Substanzen kein Antidot, so dass z. B. bei einem Unfall eine schwer stillbare Blutung auftreten kann. Unser System wird sich auf die mit den neuen Wegen der Gerinnungshemmung verbundenen Kostensteigerungen einstellen müssen.

Tabelle 1: Abkürzungen

AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
CHADS ₂ -Score	Ein Punktsystem, das das Risiko eines Schlaganfalles einzuschätzen helfen soll.
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Der lässt eine etwas feinere Differenzierung bei Patienten mit geringem Schlaganfallrisiko zu, und ermöglicht so ggf. eine bessere Risikostratifizierung
HAS-BLED-Score	Abschätzung des Blutungsrisikos

Alle drei genannten Score's (Punktsysteme) können in der oben genannten Broschüre der AkdÄ (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/>) nachgelesen werden. Sie finden sich auch in Wikipedia.

Ergänzende Anmerkungen der Redaktion

Die meisten Zeitschriften, die wie wir Mitglieder der International Society of Drug Bulletins sind, enthalten Artikel, die nicht von einzelnen Autoren gezeichnet sind, sondern die vielmehr von der gesamten Redaktion getragen werden. Beispiele: Der Arzneimittelbrief, das arzneitelegramm. In AVP sind jedoch die Ar-

tikel gezeichnet und drücken nicht immer die Meinung der gesamten Redaktion und aller Mitglieder der AkdÄ aus. Dieser Weg – gezeichnete Artikel – wurde vor vielen Jahren gewählt, um auch anderen als unseren eigenen Meinungen Raum zu geben. Es ist ja in der Medizin nicht selten so gewesen, dass

Ansichten, die nur von wenigen geteilt wurden, eines Tages der consensus omnium wurden und umgekehrt. Wir weisen also darauf hin, dass die Sicht des Kollegen Dr. Bausch, dem früheren Vorsitzenden der KV-Hessen, nicht von allen Mitgliedern der AkdÄ im Detail geteilt wird.

Zeitgleich mit der Erstellung des vorliegenden Manuskriptes wurde ein Leitfaden (5) der AkdÄ erarbeitet mit dem Titel:

Orale Antikoagulation – Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®)

Diese Broschüre kann unter <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/> aus dem Internet abgerufen werden oder kann über die Geschäftsstelle der AkdÄ formlos angefordert werden. In ihr können Details zum Abschätzen des Schlaganfall- und Blutungsrisikos nach dem CHADS₂-Score und dem HAS-BLED-Score nachgelesen werden. Auch wird auf das Vorgehen bei besonderen Patientengruppen (Nieren- und Leberinsuffizienz, ältere Patienten, Schwangerschaft und Stillzeit) eingegangen. Weiterhin werden Vorschläge zur Behandlung von Blutungen gemacht. Die Pharmakologie der Substanzen (Vitamin-K-Antagonisten, Dabigatran, Rivaroxaban) wird ausführlich behandelt. Auch wird das neu für die Prophylaxe venöser Thromboembolien zugelassene Apixaban (Eliquis®) besprochen.

Indikationen und Kontraindikationen sieht die AkdÄ wie folgt:

„Bei der Auswahl des Antikoagulans sollten Risiken und möglicher Nutzen individuell für den Patienten abgewogen werden.“

Dabigatran oder Rivaroxaban können eine Option sein für Patienten:

- die mit Vitamin-K-Antagonisten schwer einzustellen sind
- mit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter Vitamin-K-Antagonisten
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist.

Nur nach eingehender Prüfung und Rücksprache mit den Patienten sollten Dabigatran oder Rivaroxaban angewendet werden bei

- Alter > 75 Jahren
- Körpergewicht < 60 kg
- Niereninsuffizienz (Dosisreduktion oder Kontraindikation)
- zusätzlicher Indikation für Thrombozyten-Aggregationshemmer (Monotherapie)
- unsicherer Adhärenz.

Nicht eingesetzt werden sollten Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten

- die mit Vitamin-K-Antagonisten gut einzustellen sind bzw. deren INR unter bereits bestehender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten stabil im therapeutischen Bereich liegt
- die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen, da das resultierende Blutungsrisiko mangels Erfahrungen nicht kalkulierbar ist
- die in besonderem Maße blutungsgefährdet sind, da im Fall einer Blutung unter Dabigatran oder Rivaroxaban kein Antidot zur Verfügung steht. Eine Blutung unter Vitamin-K-Antagoni-

sten bei INR im Zielbereich ist keine Indikation für eine Umstellung“.

Literatur

1. Camm AJ, Lip GY, De CR et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875–1876.
4. Lomas O, Argyle RA, Prendergast BD: Will direct thrombin inhibition change the boundaries of oral anti-coagulation? QJM 2010; 103: 429–434.
5. Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Version 1.0. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Berlin: AkdÄ, 2012.

Hö

Therapie aktuell

Depression: Behandlung bei Therapieresistenz

Einleitung

50 bis 60 Prozent der depressiven Patienten erreichen keine Remission auf eine erste antidepressive Pharmakotherapie [1, 2, 3, 4]. „Response“ (Ansprechen) bezeichnet in der Depressionsbehandlung die mindestens 50 %ige Reduktion der depressiven Symptomatik, meist erfasst

durch die Hamilton Depression Rating Skala (HAMD). „Remission“ bedeutet, dass die depressive Symptomatik weitgehend abgeklungen ist (meist HAMD-Wert unter 7 Punkten) [5]. 15 bis 30 Prozent der depressiven Patienten sind therapieresistent im Sinne der nachstehend genannten Definition [6].

Begriffsklärung

Die am häufigsten gebrauchte Definition von Therapieresistenz stammt von Thase und Rush (1995), die Therapieresistenz als fehlendes Ansprechen auf eine Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen Antidepressiva aus unterschiedlichen Substanzklassen (in jeweils

adäquater Dosierung und Dauer) kennzeichneten [6, 7, 8]. Unter einer adäquaten Dauer versteht man etwa vier Wochen [9]. Die adäquate Dosis eines Antidepressivums ist z. B. nachzuschlagen bei [10]. Die eingenommene Dosis korreliert in vielen Fällen nur unzureichend mit dem individuellen Medikamentenspiegelniveau. Er ist von genetischen und anderen Faktoren (z. B. auch Komedikation) abhängig. Die Messung des Medikamentenspiegels im Sinne von TDM (Therapeutisches Drug-Monitoring) ist bei Therapieresistenz deshalb sinnvoll. Vor allem kann TDM fehlende Tabletteneinnahme aufdecken. Hierbei sei auf die Konsensus-Empfehlung der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) hingewiesen [11].

Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Häufig liegt nur scheinbar ein Nichtansprechen auf eine Behandlung vor, da Diagnostik oder Therapie nicht adäquat durchgeführt wurden. In diesen Fällen spricht man von Pseudotherapieresistenz, die insbesondere folgende Ursachen haben kann [12]:

- inadäquat durchgeführte antidepressive Behandlung
- fehlende Therapietreue des Patienten
- genetische Polymorphismen im Cytochrom P450-System (z. B. im Sinne eines übermäßig raschen Abbaus des Pharmakons)
- zu großer sekundärer Krankheitsgewinn des Patienten
- unerkannte psychosoziale Faktoren, die die Depression verursachen oder aufrecht erhalten

- unerkannte somatische Komorbidität oder Verkennen einer somatischen Erkrankung als Depression
- unerkannte psychiatrische Komorbidität oder Verkennen einer anderen psychiatrischen Erkrankung als Depression
- pharmakogen verursachte Depression

Pharmakotherapie

Bei der antidepressiven Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression kommen verschiedene Möglichkeiten zur Fortführung/Optimierung der Behandlung in Betracht. Die Response sollte spätestens vier (bei älteren Patienten: sechs) Wochen nach Medikationsbeginn überprüft werden, um über einen potentiellen Wechsel der Behandlungsstrategie entscheiden zu können. Die folgenden sechs prinzipiellen Strategien sollen besprochen werden, da sie entweder häufig im klinischen Alltag Anwendung finden oder da für sie mehrere kontrollierte Studien vorliegen (Abbildung 1):

1) Antidepressiva-Hochdosistherapie

Wie eine systematische Übersichtsarbeit von Adli und Mitarbeitern [13] zeigt, müssen die verschiedenen Antidepressiva-Klassen bezüglich der Wirksamkeit einer Hochdosisbehandlung unterschieden werden. Eine Dosiserhöhung von trizyklischen Antidepressiva (TZA), von dem irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin [14, 15] und von Venlafaxin kann zu einer größeren therapeutischen Wirksamkeit führen. Für SSRI hingegen ist dies nicht gezeigt worden. Die S3 Leitlinie Unipolare Depression (www.depression.versorgungsleitli-

nien.de) rät daher davon ab, als Reaktion auf ein fehlendes Ansprechen auf einen SSRI, die Dosis zu erhöhen.

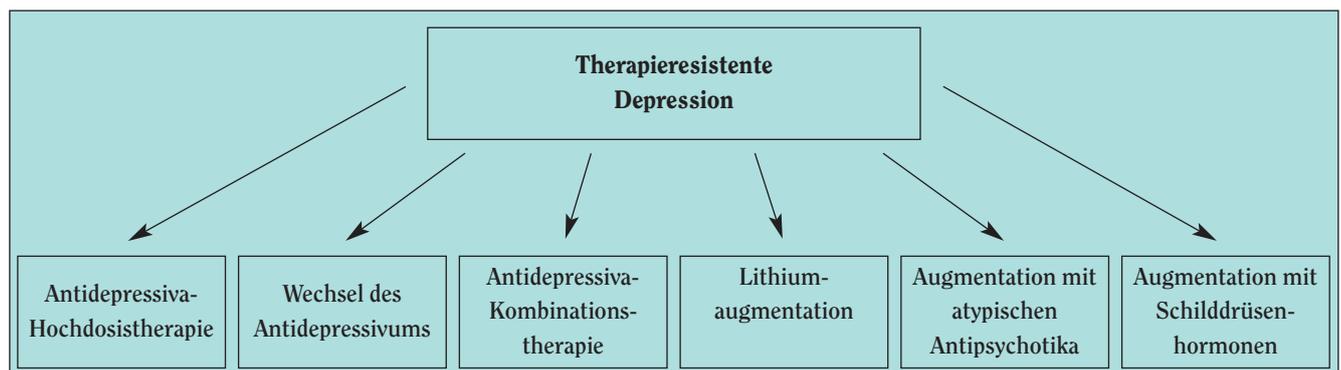
2) Wechsel des Antidepressivums

Eine systematische Metaanalyse fand lediglich drei Untersuchungen mit geeignetem Studienprotokoll, um zu überprüfen, ob der Wechsel des Antidepressivums eine Wirkung hat, die über die lediglich Ausdehnung der Behandlungsdauer hinaus geht [16]. In keiner der Studien war die Strategie „Wechsel des Antidepressivums“ wirksamer als die simple Fortführung des bislang nicht effektiven Antidepressivums. Von einer langen Reihung immer neuer Antidepressiva bei der Behandlung depressiver Patienten ist deshalb dringend abzuraten.

Trotz des Gesagten sprechen verschiedene Argumente dafür, dass der Wechsel von einem selektiven Antidepressivum auf ein trizyklisches Antidepressivum (TZA) sinnvoll sein könnte: Eine große Metaanalyse [17] ergab, dass TZA bei hospitalisierten Patienten signifikant wirksamer sind als ein SSRI sowie, dass Amitriptylin insgesamt wirksamer ist als SSRIs.

Auch dem Wechsel auf den irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin (Jatrosom®) kommt vermutlich ein besonderer Stellenwert zu [14, 15, 18], was möglicherweise darauf beruhen könnte, dass MAO-A- und -B-Hemmer die einzigen verfügbaren Antidepressiva mit einer „dreifachen“ Wirkung sind, da die Hemmung der beiden Monoaminoxidasen die Konzentration an Serotonin, Noradrenalin und Dopamin erhöht.

Abbildung 1: Prinzipielle pharmakotherapeutische Strategien bei der therapieresistenten Depression



3) Antidepressiva-Kombinationsbehandlung

Auch die häufig geübte Kombination verschiedener Antidepressiva ist leider wenig evidenz-basiert [19]. Gemäß den verfügbaren Daten scheint die folgende Kombinationsstrategie allerdings sinnvoll [20]:

→ Wiederaufnahmehemmer (TZA oder SSRI, vermutlich auch SNRI) mit Mirtazapin (Remergil®, Generika) oder Mianserin (Tolvin®, Generika).

In fast allen diesen Studien erwies sich die Kombination als wirksamer im Vergleich zu einer Monotherapie (plus Placebo). Aufgrund dieser guten Studienlage, die auch eine gute Verträglichkeit der Kombination zeigt, eines plausiblen pharmakologischen Wirkmechanismus und der klinischen Erfahrung, kann diese spezielle Kombinationsbehandlung empfohlen werden.

4) Lithiumaugmentation

Unter Augmentation versteht man die Addition einer zweiten Substanz, die kaum eigenständige antidepressive Wirksamkeit besitzt, zu einem bislang nicht wirksamen Antidepressivum. Dieser Behandlungsstrategie liegt die Annahme zu Grunde, dass eine spezifische pharmakologische Interaktion doch noch zu einem Ansprechen auf die Behandlung führt. Von den unterschiedlichen, zur Augmentation eingesetzten Substanzen ist Lithium besonders gut wissenschaftlich untersucht [21].

Zur Lithiumaugmentation wird Lithium unter Beachtung der Kontraindikationen und der erforderlichen Voruntersuchungen zum unverändert fortgeführten (und bislang unwirksamen) Antidepressivum addiert. Es werden ähnliche Lithium-Spiegel wie für die phasenprophylaktische Behandlung (0,6–0,9 mmol/l) benötigt [22]. Bis auf möglicherweise rein noradrenerge Antidepressiva wie Nortriptylin oder Reboxetin [23] ist eine effektive Augmentation aller gängigen Antidepressiva möglich.

Die gut belegte antisuizidale Wirksamkeit von Lithium [24] sollte dabei beachtet und genutzt werden. Auf unsere ausführliche Darstellung der Lithiumthera-

pie (in AVP 2013; 40: 12–15) sei verwiesen.

5) Augmentation mit atypischen Neuroleptika

Diese Augmentationsstrategie ist eine Alternative zu der etablierten Augmentation mit Lithium bei therapieresistenter Depression [25].

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurden 14 placebokontrollierte, randomisierte, doppel-blinde Studien (RCT) zur Augmentation mit den atypischen Neuroleptika Olanzapin (z. B. Zyprexa®), Quetiapin (z. B. Seroquel®), Risperidon (z. B. Risperdal®, Generika) und Aripiprazol (z. B. Abilify®) in der Behandlung von unipolaren nicht wahnhaften Depressionen, die auf eine Antidepressiva-Monotherapie nicht angesprochen hatten, gefunden [26]. Dabei deuten die vorliegenden Daten zum einen auf eine signifikant bessere Wirksamkeit im Vergleich zur Placebo-Augmentation hin, zum anderen aber auch auf einen schnellen Wirkeintritt des antidepressiven Effektes im Vergleich zum Antidepressivum allein. Weiterhin ist zu bemerken, dass die dabei notwendigen Dosierungen geringer sind, als es in der Schizophrenie-Behandlung üblich ist.

Einzig retardiertes Quetiapin besitzt in Deutschland die Zulassung als Add-on zu Antidepressiva zur Augmentationsbehandlung bei Episoden einer unipolaren Depression.

Die Wirksamkeit sowohl der Augmentation mit Lithium als auch mit atypischen Antipsychotika kann bereits schon nach zwei Wochen erwartet werden. Eine naturalistische Studie bei fast 100 Patienten weist des Weiteren darauf hin, dass diese Strategien insgesamt wohl zu besseren Behandlungsergebnissen führen als die Antidepressiva-Kombination oder der Wechsel des Antidepressivums (d. h. als eine Behandlung weiterhin ausschließlich mit Pharmaka aus der Gruppe der Antidepressiva) [27]. Ein Vergleich beider Augmentationsstrategien im Rahmen doppelblinder Studien liegt bislang noch nicht vor. Eine offene Pilotstudie mit 20 Patienten verglich Lithium mit unretardiertem Quetiapin. Diese

zeigte Vorteile in der Quetiapin-Gruppe [28]. Für die Ableitung von verallgemeinerbaren Aussagen ist die kleine Studie jedoch ungeeignet.

6) Augmentation mit Schilddrüsenhormonen

Die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen ist eine experimentelle Therapie [29].

Sowohl für den Einsatz von Trijodthyronin als auch für suprathyrogisch hoch dosiertes L-Thyroxin zusätzlich zu einem Antidepressivum existieren zahlreiche Hinweise für eine positive Beeinflussung depressiver Symptome. Für Trijodthyronin gibt es mehr Studien, allerdings auch einige negative. Insgesamt scheint die Hochdosisbehandlung mit L-Thyroxin praktikabler und besser verträglich. Bei Euthyreose kann dabei mit 100 µg/Tag L-Thyroxin begonnen werden und diese Dosis wöchentlich um 100 µg/Tag erhöht werden. Zieldosis sollten 250–400 µg/Tag sein (stets Einmalgabe am Morgen). Bei Auftreten von typischen hyperthyreoten Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder langsamer aufdosiert werden [29]. Untersuchungen vor und während der L-Thyroxin-Hochdosisbehandlung sind z. B. in [29] aufgelistet. Die Indikation hierfür sollte eng gestellt und Kontraindikationen müssen beachtet werden [30].

Elektrokrampftherapie

Die Elektrokrampftherapie (EKT) ist eine gut untersuchte Behandlungsstrategie bei der unipolaren Depression und durchaus wirksamer als eine psychopharmakologische Behandlung [31, 32]. Dies gilt für alle Schweregrade. Auf unsere Darstellung in AVP 2010; 37: 77–79 dürfen wir verweisen. Sie scheint dabei effektiver zu sein als der Wechsel des Antidepressivums oder die Augmentationsstrategien [33]. Es konnte demonstriert werden, dass die EKT sehr effektiv ist bei schweren therapieresistenten depressiven Episoden. So können dabei noch Remissionsraten von etwa 50 Prozent bei therapieresistenten Depressionen erreicht werden [34]. Die lege artis durchgeführte EKT besteht meist aus einer Serie von 6–12 Einzelbe-

handlungen, wobei 2–3 Behandlungen pro Woche stattfinden [35].

Psychotherapie

Die Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren speziell bei therapieresistenten Depressionen ist kaum untersucht. Einige Studien konnten allerdings zeigen, dass die zusätzliche Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) bei einer bestehenden antidepressiven Pharmakotherapie zu besseren Behandlungsergebnissen bei therapieresistenter Depression führt [36]. Eine in Lancet online im Dezember 2012 veröffentlichte randomisierte und kontrollierte Multicenterstudie mit über 400 Patienten bestätigt dies [37].

→ Für die therapieresistente Depression an sich existiert keine spezielle psychotherapeutische Behandlungsform. Allerdings steht für die Behandlung einer chronischen Depression ein Psychotherapieverfahren zur Verfügung: das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) [38].

FAZIT

Die Behandlung der therapieresistenten Depression ist eine therapeutische und ökonomische Herausforderung. Bei der antidepressiven Pharmakotherapie sollte die Augmentationsbehandlung dem Wechsel des Antidepressivums oder der Antidepressiva-Kombinationsbehandlung vorgezogen werden. Als Augmentator ist Lithium der Goldstandard. Alternativen sind atypische Antipsychotika. Die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen ist ein experimentelles Behand-

lungsverfahren. Neben der Pharmakotherapie sollte auch eine Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie stattfinden. Bei Chronifizierung und entsprechendem Patientenverhalten kann eine Behandlung mit Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) erprobt werden. Insbesondere nach einer langen wirkungslosen Pharmakotherapie sollte an die Elektrokrampftherapie gedacht werden.

Literatur

Das 38 Positionen umfassende Literaturverzeichnis kann vom Erstautor angefordert werden

Interessenkonflikte

SE erhielt in den letzten fünf Jahren Reisekostenunterstützung durch die Firma AstraZeneca sowie Kongresskostenunterstützung durch die Firma Servier. UK verneint Interessenkonflikte.

TB hat in den letzten fünf Jahren Vortragshonorare der Firmen Lilly, BMS, Servier, AstraZeneca und Lundbeck sowie eine Kongressreiseunterstützung der Firma AstraZeneca angenommen.

*Dr. med. Sebastian Erbe, Berlin
Sebastian.Erbe@schlosspark-klinik.de
Dr. med. Ursula Köberle, Berlin
PD Dr. med. Tom Bschor, Berlin*

Divertikulitis – Erkennung und Behandlung

Divertikel im Kolon, die im Laufe des Lebens erworben werden, sind Pseudodivertikel: sie entwickeln sich an Durchtrittsstellen von Gefäßen durch die Darmwand und sind nur von Mukosa und Submukosa bedeckt. Neben genetischen und ethnischen Faktoren werden für die Entwicklung von Divertikeln ein erhöhter Druck bzw. eine gesteigerte Motilität durch Dehnungsreize (vor allem im Sigma) und eine gestörte neuronale Koordination der Kolonmotilität im Alter als pathophysiologische Mechanismen diskutiert (1). Dementsprechend findet sich die Divertikulose in den westlichen Industrienationen mit zunehmendem Alter mit höherer Prävalenz (30–50 % jenseits des 60. Lebensjahres).

Die früher vermutete kausale Beziehung zwischen verminderter Aufnahme von Ballaststoffen und zunehmender Prävalenz von Divertikeln konnte in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (2).

Die Divertikulitis ist die häufigste Komplikation der Divertikulose. Sie wurde in der Vergangenheit mit einer Häufigkeit bis 25 % der Divertikelträger angegeben (3). Aufgrund der heute weit verbreiteten Anwendung von endoskopischen, radiologischen und sonographischen Untersuchungsverfahren und dem damit verbundenen Nachweis von Divertikeln als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten, muss jedoch davon ausgegan-

gen werden, dass das Auftreten einer Divertikulitis bei Divertikulose deutlich seltener ist. Die weiteren Komplikationen einer Divertikulose wie die Divertikel-assoziierte segmentale Kolitis und die im Regelfall selbstlimitierend verlaufende akute Divertikelblutung sind nicht Gegenstand dieses Beitrages.

Eine akute Divertikulitis beginnt immer mit einer Mikroperforation eines oder mehrerer Divertikel mit zunächst lokalisierter bakterieller Entzündung. Leitsymptom der akuten Entzündung ist ein im linken Unterbauch lokalisierter Schmerz, oft in Verbindung mit einer druckdolenten Resistenz. Die Lokalisation kann im Einzelfall ebenso variieren

(zum Beispiel bei rechtsseitiger Divertikulitis) wie die weiteren Befunde: Veränderung der Stuhl-Gewohnheiten, perianaler Blutabgang, dysurische Beschwerden (als Hinweis auf eine Harnblasenbeteiligung), Übelkeit, Erbrechen, Fieber. Insbesondere bei immunsupprimierten und beim älteren Patienten können diese klinischen Zeichen fehlen. Das CRP ist ein hilfreicher Parameter insbesondere zur Verlaufsbeurteilung. Ein Normalbefund der unspezifischen Entzündungsmarker (CRP, Leukozytenzahl, BSG) findet sich jedoch bei bis zu 15 % der akuten Divertikulitiden. Dennoch kann die Diagnose Divertikulitis in den allermeisten Fällen klinisch durch Anamnese und körperliche Untersuchung gestellt werden. Bei klinisch lokaler Entzündung reicht zur Diagnosesicherung die Darstellung des entzündeten Divertikels in der Sonographie. Bei Zeichen einer diffusen Entzündung, unklaren Befunden und auch bei Verschlechterung im Verlauf sollte eine Computertomographie erfolgen. Die übliche Stadieneinteilung der Divertikulitis nach Hansen und Stock (Tabelle 1) orientiert sich nach den in der Bildgebung erhobenen Befunden (4).

Eine akute Divertikulitis mit milder Symptomatik ohne Hinweise auf Komplikationen, entsprechend dem Stadium I nach Hansen und Stock, ist mit einer vorübergehenden Nahrungskarenz (bei ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr!) und mit anschließender ballaststoffarmer Kost, körperlicher Schonung und einer oralen Antibiotikatherapie ausreichend behandelt (zum Beispiel Kombination eines Gyrasehemmers wie Ciprofloxacin 2 x 500 mg mit Metronidazol, 3 x 400 mg, für 7 Tage).

Bestehen primär starke Schmerzen, peritoneale Reizzeichen oder eine deutliche Leukozytose und/oder zeigt die Bildgebung einen komplizierten Verlauf (Stadium II/III nach Hansen und Stock) oder erweist sich im Stadium I die Therapie nach 3–4 Tagen als nicht ausreichend wirksam, ist eine stationäre Aufnahme indiziert. Grundsätze der Behandlung sind (vorübergehende) Bettruhe, Nahrungskarenz und intravenöse Gabe von Elektrolytlösungen und Anti-

biotika. Klinischer Befund und Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP) sind engmaschig, d. h. initial täglich zu überwachen. Acylaminopenicilline, III.-Generations-Cephalosporine, Gyrasehemmer und Carbapeneme sind in klinischen Studien gleichwertig (5). Trotz des Selektionsdrucks bezüglich multiresistenter gramnegativer Erreger kann als initiale Therapie zum Beispiel ein III.-Generations-Cephalosporin (z. B. Ceftriaxon) in Kombination mit Metronidazol empfohlen werden. Diese Therapie wird in der Regel über 7 Tage, in Einzelfällen bis zu 10 Tage durchgeführt. Ist die akute Erkrankungsphase überwunden, erfolgt ein schrittweiser Kostaufbau nach klinischer Verträglichkeit. 90 % der stationär behandelten Patienten können mit diesem Vorgehen erfolgreich therapiert werden. Die Indikationen zu einer dringlichen Operation sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Muss in akuten Entzündungssituationen operiert werden, kann ein mehrzeitiges Vorgehen mit Anlage eines passageren Anus praeter naturalis notwendig werden. Liegt ein grundsätzlich operationsbedürftiger Abszess vor, wird man versuchen, durch eine interventionell platzierte Drainage den Operationszeitpunkt aus der akuten Entzündungssituation zu verschieben. Bei schweren Komorbiditäten kann dieses interventionelle Vorgehen im Einzel-

fall auch die definitive Behandlung darstellen (6).

Eine elektive Operation bereits nach der ersten Divertikulitis sollte erwogen werden bei schwerem komplizierten Verlauf (gedeckte Perforation, Abszess), bei immunkompromittierten oder dauerhaft immunsupprimierten Patienten und auch immer, wenn ein Malignom nicht sicher ausgeschlossen werden kann (Eine vollständige Koloskopie innerhalb von 6–8 Wochen ist bei allen Patienten nach Divertikulitis indiziert, die nicht in der näheren Vergangenheit bereits vollständig koloskopiert wurden). Dagegen ist das erste Rezidiv einer Divertikulitis und auch das zweite oder dritte, sofern dazwischen große Abstände (Jahre) liegen, heute keine grundsätzliche Indikation zur Resektion. Schwer verlaufende Rezidive, ein entzündlicher Divertikeltumor oder anhaltende Beschwerden zwischen den Divertikulitisschüben bestimmen in Abwägung von Begleiterkrankungen die Indikationsstellung (7). Die Patienten sollten über die Frequenz postoperativer Beschwerden (bis 20 %) und von Divertikulitisrezidiven (3–13 %) informiert sein.

Dieser Artikel basiert auf einer ausführlichen Darstellung in der deutschen medizinischen Wochenschrift (8).

Tabelle 1: Divertikulitis-Stadien nach Hansen und Stock

• Stadium I: akute, unkomplizierte Divertikulitis	
• Stadium II: akute, komplizierte Divertikulitis	(Mortalität < 1 %)
– Stadium IIa: Peridivertikulitis / Phlegmone	(Mortalität < 5 %)
– Stadium IIb: gedeckte Perforation, Abszess	(Mortalität < 5 %)
– Stadium IIc: freie Perforation / Peritonitis	(Mortalität 15–45 %)
• Stadium III: Komplikationen der chronisch rezidivierenden Divertikulitis wie Fisteln, Stenosierung	

Tabelle 2: Indikation zur dringlichen Operation

• Freie Perforation oder Ruptur eines Abszesses
• Bildung, Persistenz oder Progression eines großen (> 4 cm) Abszesses (nach 48 bis 72 Stunden) trotz adäquater Therapie
• Urosepsis bei vesikokolischer Fistel
• Darmobstruktion/Ileus
• Massive bzw. anhaltende Blutung

FAZIT

Die mit dem Alter zunehmende Ausbildung einer Divertikulose ist multifaktorieller Genese, wobei die früher geprägte Assoziation mit einer ballaststoffarmen Ernährung fraglich erscheint. Bei der akuten Divertikulitis als häufigster Komplikation ermöglichen Symptomatik und körperlicher Untersuchungsbefund in der Regel die Diagnosestellung; trotzdem muss im Einzelfall mit atypischen Symptomen/ Lokalisationen und Laborbefunden gerechnet werden. Die klinische Diagnose sollte stadienabhängig durch Sonographie und/oder Computertomographie gesichert werden. In leich-

ten Fällen ist eine ambulante Behandlung mit diätetischen Maßnahmen und oraler Antibiotikatherapie möglich. Schwere Verläufe oder fehlendes Therapieansprechen indizieren die stationäre Aufnahme mit Nahrungskarenz und intravenöser Antibiotika-Gabe. Die Indikationen zur dringlichen Operation müssen rechtzeitig erkannt werden, auch wenn sie nur eine Minderheit der Patienten betreffen. Die Indikationsstellung zur elektiven Operation erfolgt heute differenziert nach Schwere der Erkrankung, Rezidivfrequenz, Immunstatus und Komorbiditäten.

Literatur

1. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S et al.: Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2479–2488.
2. Peery AF, Barrett PR, Park D et al.: A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology* 2012; 142: 266–272.
3. Parks TG: The clinical significance of diverticular disease of the colon. *Practitioner* 1982; 226: 643–654.
4. Hansen O, Stock W: Prophylaktische Operation bei der Divertikelkrankheit des Kolons – Stufenkonzept durch exakte Stadieneinteilung. *Langenbecks Arch Chir* 1999; 384 (Suppl. II): 1257–1260.

5. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP et al.: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 223: 303–315.

6. Singh B, May K, Coltart I et al.: The long-term results of percutaneous drainage of diverticular abscess. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 297–301.

7. Margolin DA: Timing of elective surgery for diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 169–172.

8. Rosien U: Divertikelkrankheit des Kolons. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 137: 1808–1813.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de*

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Sicherheit von Patienten mit akutem koronarem Syndrom unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Patienten mit akutem koronarem Syndrom erhalten sehr häufig eine duale Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, z. B. Acetylsalicylsäure (ASS) plus Clopidogrel.

Das Risiko dieser Patienten für thrombotische Ereignisse ist relativ hoch, so dass zusätzlich häufig orale Antikoagulantien verabreicht werden. In einer Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien (orale Antikoagulantien versus Placebo) wurde die Nutzen-Schaden-Bilanz dieser Dreifachkombinationen ermittelt

(1). Ausgewertet wurden sieben Studien (Phase II fünf Studien, Phase III zwei Studien) mit den oralen direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®), Daxetaban (Entwicklung abgebrochen) und den direkten Thrombininhibitoren Dabigatran (Pradaxa®) und Ximelagatran (seit 2006 wegen Hepatotoxizität nicht mehr im Handel). Diese Studien wurden zwischen 2003 und 2012 publiziert. Einbezogen wurden 31.286 Patienten mit Infarkt mit ST-Strecken-Hebung (im Mittel 60 %), instabiler Angina pectoris (im

Mittel 10 %) und perkutaner koronarer Intervention (im Mittel 55 %). Alle Patienten erhielten eine ASS-Basistherapie,

FAZIT

Wenn Patienten mit akutem koronarem Syndrom, die mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, zusätzlich orale Antikoagulantien erhalten, ist dies mit einer deutlichen Erhöhung von Blutungen verbunden.

Tabelle 1: Nutzen und Schaden einer Dreifachtherapie – Patienten mit akutem koronarem Syndrom unter einer dualen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bei zusätzlicher Verabreichung von oralen Antikoagulantien oder Placebo. (modifiziert nach einer Meta-Analyse (1))

Ereignis	Placebo %	Orale Ak %	ARR %	NNT n	NNH n	OR (95 % CI)
Nutzen						
Mortalität	3,0	2,5	0,5	200	–	0,90 (0,76–1,06)
Ischämische Ereignisse	7,8	6,5	1,3	77	–	0,86 (0,79–0,94)
Stentthrombosen	1,3	1,0	0,3	333	–	0,73 (0,54–0,98)
Schaden						
Massive Blutungen nach TIMI	0,4	1,3	– 0,9	–	111	3,03 (2,20–4,16)
Massive plus klinisch relevante geringe Blutungen	3,5	10,2	– 6,7	–	15	2,68 (2,16–3,33)
Alle Blutungen	9,0	17,9	– 8,9	–	11	2,26 (2,01–2,56)

Ak: Antikoagulantien OR: Odds Ratio CI: Konfidenzintervall
 ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte = Risikoerhöhung)
 NNT: number needed to treat (100 : ARR) NNH: number needed to harm (100 : negative ARR)
 TIMI: thrombolysis in myocardial infarction

zusätzlich wurden im Mittel 82 % der Patienten mit Clopidogrel behandelt. Wie an den Zahlen in der Tabelle 1 zu erkennen ist, wird durch die orale Antikoagulation praktisch kein Zusatznutzen erzielt. Blutungen traten dagegen deutlich häufiger auf.

Literatur

1. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D: Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172: 1537–1545.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
 Wanzleben-Börde
 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 bei 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.

Forxiga® (Dapagliflozin)

Indikation

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:

- Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird;
- Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

Bewertung

Das zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung stehende orale Antidiabetikum Dapagliflozin ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und der Insulinwirkung.

Primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert, in einer Studie die Gewichtsreduzierung. Dapagliflozin zeigte – allein und in Kombination mit anderen Antidiabetika – eine stärkere Senkung des HbA_{1c} als Placebo. Dapagliflozin führte in der Add-on-Therapie zu einer moderaten, in der Monotherapie zu keiner Gewichtsreduzierung.

Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Letalität und Langzeitsicherheit.

Das Hypoglykämierisiko unter der Monotherapie mit Dapagliflozin ist auf Placeboniveau, in der Add-on-Therapie

mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin führt es zu höheren Hypoglykämieraten als Placebo.

Bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten traten im Vergleich zu Placebo Genital- und Harnwegsinfektionen häufiger auf. In den vorliegenden klinischen Studien traten bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten bösartige Blasen- und Brusttumoren häufiger auf als unter Placebo. Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Risk Management Plans muss der Hersteller weitere Studiendaten vorlegen und eine epidemiologische Studie zur Beurteilung der Inzidenz von Tumoren durchführen.

Dapagliflozin kann als Mittel der 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Metformin oder Glibenclamid als Monotherapie oder die Kombination von Metformin und Glibenclamid nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können.

Pharmakologie und klinische Studien

Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2). SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasmaglukosespiegel, indem es die renale Glukoseabsorption senkt und zur Glukoseausscheidung mit dem Harn führt. Die Glukosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blutglukosekonzentration und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ab. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glukoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie und wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung.

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin wurden elf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 5693 Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 3939 Personen wurden in diesen Studien mit Dapagliflozin behandelt. Primärer

Tabelle 1: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Monotherapie in Woche 24

	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	70	75	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	– 0,89	– 0,23	p < 0,0001

Tabelle 2: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Add-on-Kombination mit Metformin in Woche 24

	Metformin + Dapagliflozin 10 mg	Metformin + Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	135	137	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	– 0,84	– 0,30	p < 0,0001

Tabelle 3: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Add-on-Kombination mit Glimepirid in Woche 24

	Glimepirid + Dapagliflozin 10 mg	Glimepirid + Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	151	145	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	– 0,82	– 0,13	p < 0,0001

Tabelle 4: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Add-on-Kombination mit Pioglitazon in Woche 24

	Pioglitazon + Dapagliflozin 10 mg	Pioglitazon + Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	140	139	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	– 0,97	– 0,42	p < 0,0001

Tabelle 5: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (allein oder mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) in Woche 24

	Dapagliflozin 10 mg + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel	Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	194	193	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	– 0,90	– 0,30	p < 0,0001

Tabelle 6: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Add-on-Kombination mit Metformin in Woche 24

	Metformin + Dapagliflozin 10 mg	Metformin + Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	89	91	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	– 2,96	– 0,88	p < 0,0001

Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert, in einer Studie die Gewichtsreduzierung. In der zugelassenen Dosierung von 10 mg senkte Dapagliflozin in der Monotherapie den HbA_{1c} nach 24 Wochen um 0,7 %, in der Add-on-Therapie mit anderen Antidiabetika um 0,5–0,7 % im Vergleich zu Placebo¹.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Häufigkeit von leichten Hypoglykämie-Ereignissen war innerhalb der Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebogruppe, ähnlich (< 4 %). In allen Studien traten gelegentlich schwere Hypoglykämie-Ereignisse auf und waren innerhalb der Gruppen, die mit Dapagli-

flozin bzw. Placebo behandelt wurden, vergleichbar. Studien zur Add-on-Therapie mit Sulfonylharnstoff und zur Add-on-Therapie mit Insulin wiesen aber höhere Hypoglykämieraten auf.

Sehr häufig (≥ 1/10): Hypoglykämie (bei Anwendung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin).

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs, Harnwegsinfektionen, Dysurie, Polyurie, Rückenschmerzen, Dyslipidämie, erhöhter Hämatokrit.

Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): vulvovaginaler Pruritus, Volumenmangel, Durst, Verstopfung, Hyperhidrose, Nykturie, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Harnstoff im Blut.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifenduretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratation und eine Hypotonie erhöhen.
- Bisher vorliegende Wechselwirkungsstudien deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.
- Anhand bisher vorliegender Studienergebnisse scheint Dapagliflozin die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Valsartan, Digoxin oder Warfarin oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung nicht zu beeinflussen.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

¹ Weitere Studienergebnisse sind dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) zu entnehmen.

Warnhinweise:

- Dapagliflozin sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.
- Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts:
 - Dapagliflozin steigert aufgrund des Wirkmechanismus die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks, die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.
 - Dapagliflozin sollte nicht eingesetzt werden bei Patienten, die Schleifen-diuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben (s. o.). Bei auftretendem Volumenmangel wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Bei Patienten mit Volumenmangel sollte Dapagliflozin bis zur Korrektur des Volumenmangels abgesetzt werden.
 - Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.
- Harnwegsinfektionen:
 - Die Glukoseausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.
- Herzinsuffizienz:
 - Erfahrungen aus klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse I–II sind begrenzt, bei Patienten mit NYHA-Klasse III–IV liegen keine vor.
- Erhöhter Hämatokrit:
 - Bei der Behandlung mit Dapagliflozin wurde ein Anstieg des Hämato-

krits beobachtet; daher ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

- Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden:

- Patienten, die gleichzeitig mit Pioglitazon behandelt werden, sollten kein Dapagliflozin erhalten. Epidemiologische Daten deuten auf ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Forxiga® (Dapagliflozin)	
Ältere Patienten	Im Allgemeinen wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen. Aber die Nierenfunktion sollte kontrolliert und Risiken für das Auftreten eines Volumenmangels beachtet werden. Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung und der limitierten Daten wird der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter nicht empfohlen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Leichte Beeinträchtigung der Nierenfunktion: keine Dosisanpassung angezeigt. Moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m ²): Anwendung wird nicht empfohlen. Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) oder terminale Niereninsuffizienz: Anwendung von Dapagliflozin wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte oder moderate Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung: Anfangsdosis von 5 mg/Tag wird empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg/Tag erhöht werden.
Anwendung bei Schwangeren	Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.
Anwendung bei Stillenden	Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Forxiga® (Dapagliflozin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 10 mg ³	820,13

Stand Lauertaxe: 15.02.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff (z. B. Sulfonylharnstoff) kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden.

mit Pioglitazon behandelten Diabetestypen hin.

- Nicht untersuchte Kombinationen:
 - Dapagliflozin ist nicht in Kombination mit Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine) oder Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Analoga (Exenatide, Liraglutid) untersucht worden.
- Insulin und insulinotrope Wirkstoffe:
 - Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämien. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins

oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, wenn die Blutglukose eine Stunde nach einer Mahlzeit unter 10 mmol/l (180 mg/dl) oder der HbA1c-Wert unter 6,5 % liegt, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin zu senken.

- Urin-Laborauswertungen – Stoffwechselfbstkontrolle:
 - Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Dapagliflozin einnehmen, positiv aus. Eine Stoffwechsel-

selbstkontrolle mittels Harnzuckermessung ist nicht möglich.

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) Forxiga® erschienen am 07.12.2012.

Stand: 28.02.2013

Eylea® (Aflibercept)

Indikation

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Bewertung

Eylea® (Aflibercept) wurde basierend auf zwei identisch aufgebauten, parallel durchgeführten Phase-III-Studien zugelassen. Darin wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber Ranibizumab (0,5 mg monatlich) geprüft. Aflibercept wurde in drei unterschiedlichen Dosierungsschemata eingesetzt: durchgehend 0,5 mg bzw. 2 mg monatlich (0,5 mg/Monat bzw. 2 mg/Monat) sowie 2 mg jeden zweiten Monat nach drei initialen monatlichen Gaben von 2 mg (2 mg/2 Monate). Aflibercept zeigte sich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Ranibizumab nicht unterlegen. Auch die Dosierungsschemata von Aflibercept zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede. Die aktuelle Empfehlung des Herstellers lautet, im ersten Jahr das 2 mg/2 Monate-Schema anzuwenden und im zweiten Jahr die Intervalle an den funktionellen und morphologischen Erkrankungsverlauf anzupassen und gegebenenfalls auf zwölf Wochen zu verlän-

gern. Der mögliche Vorteil einer selteneren Behandlungsfrequenz von Aflibercept kann aus der Studie nicht abgeleitet werden, da Ranibizumab protokollbedingt häufiger verabreicht wurde, als dies nach derzeitiger Studienlage erforderlich ist, und auch häufiger, als es vom Hersteller empfohlen wird.

Pharmakologie und klinische Studien

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches als spezifischer Inhibitor des „vascular endothelial growth factor-A“ (VEGF-A) fungiert. Außerdem bindet Aflibercept den Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF), welcher bei retinaler Neovaskularisation synergistisch zu VEGF-A wirken kann.

Eylea® wird nur intravitreal injiziert. Die zwei zulassungsrelevanten Studien VIEW-1 (USA, Canada) und VIEW-2 (Asien, Europa, Lateinamerika) weisen ein identisches Studiendesign auf, so dass sie als eine Studie betrachtet werden können. Die Patienten wurden zwischen den drei Aflibercept-Dosierungsschemata und dem Ranibizumab-Kontrollarm im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Insgesamt wurden 2412 Patienten \geq 50 Jahre eingeschlossen.

Die Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert. Primärer Endpunkt bei Woche 52 war der Erhalt der Sehfähigkeit, ausgedrückt als Verlust von < 15 EDTRS-Buchstaben (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Lesetafel) im Vergleich zum Ausgangswert. Nach diesem ersten Jahr wurden die Patienten ein zweites Jahr weiterbehandelt, allerdings sollten die Injektionsabstände nun an den funktionellen und morphologischen AMD-Verlauf angepasst werden, mit der Möglichkeit, bei gleichbleibender Dosisstärke die Injektionsintervalle zwischen vier und zwölf Wochen zu variieren.

In Woche 52 zeigte sich für alle Aflibercept-Schemata eine Nichtunterlegenheit gegenüber Ranibizumab. Der Anteil der Patienten, die unter Aflibercept ihre Sehschärfe im Rahmen der Studienbedingungen beibehielten, lag zwischen 95,1 und 96,3 %. In VIEW-1 zeigte sich eine Überlegenheit von Aflibercept 2 mg/Monat gegenüber Ranibizumab bezüglich Änderung des Buchstabenscores der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), was sich allerdings in VIEW-2 nicht zeigte.

Insgesamt betrug in allen Gruppen die mittlere Visusverbesserung am Ende des ersten Jahres acht bis neun Buchstaben.

Bei etwa 30 % der Patienten zeigte sich ein Gewinn von mindestens drei Zeilen. Auch die Verringerung der Fläche der choroidalen Neovaskularisation um 3–5 mm² war in allen Gruppen gleich.

Die gepoolte Analyse von VIEW-1 und -2 für das zweite Jahr ergab einen Erhalt der Sehschärfe bei 91,5–92,4 % der Patienten unter Aflibercept und bei 91,6 % unter Ranibizumab. 62,7 % der Aflibercept-Patienten benötigten Injektionen in acht- bis zwölfwöchigem Abstand. Die Behandlungshäufigkeit im zweiten Jahr betrug in allen vier Gruppen im Mittel etwa vier Injektionen.

Der Anteil der Patienten ohne intraretinale zystisches Ödem und/oder subretinale Flüssigkeit in der optischen Kohärenztomografie war numerisch besser in den höher dosierten Aflibercept-Armen (72 % bzw. 68 % bei 2 mg/Monat bzw. 2 mg/ 2 Monate) als im Ranibizumab-Arm (62 %). Eine statistische Prüfung hierzu fehlt jedoch.

Aus der VIEW-Studie geht nicht eindeutig hervor, welches das günstigste Aflibercept-Schema für die Patienten ist, wobei das Dosierungsschema 2 mg/2 Monate den Vorteil der selteneren Injektionen hätte. Gegenüber Ranibizumab kann jedoch ein solcher Vorteil nicht konstatiert werden, da Ranibizumab protokollbedingt häufiger als im klinischen Alltag üblich verabreicht wurde. Gemäß aktueller Fachinformation soll Ranibizumab monatlich bis zum Erreichen des maximalen Visus gegeben werden¹. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Eine Wiederaufnahme der monatlichen Gaben erfolgt bei Visusverschlechterung. Diese Behandlungsrealität wird von den aktuellen Vergleichsstudien Ranibizumab vs. Bevacizumab mit befundgesteuerter Behandlungshäufigkeit unterstützt². Darin waren im Mittel etwa sieben Injektionen während des ersten Jahres erforderlich, was in etwa dem Aflibercept-Behandlungsschema 2 mg/2 Monate nach drei initialen Monatsinjektionen entspricht.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Eylea® (Aflibercept)	
Ältere Patienten	Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. In der Indikation AMD findet Eylea® in diesen Altersgruppen keine relevante Anwendung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es wurden keine speziellen Studien bei diesen Patienten durchgeführt. Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es wurden keine speziellen Studien bei diesen Patienten durchgeführt. Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren. Embryo- und Fetotoxizität bei hoher systemischer Exposition.
Anwendung bei Stillenden	Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen, da unbekannt ist, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Es muss entschieden werden, ob auf die Behandlung mit Eylea® verzichtet werden soll, oder ob das Stillen zu unterbrechen ist.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Bindehautblutung, Augenschmerzen.

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Netzhautablösung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautdegeneration, Katarakt, Kernkatarakt, subkapsulärer Katarakt, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, verschwommenes Sehen, Glaskörperschlieren, Hornhautödem, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, erhöhte Tränensekretion, Augenlidödem, Blutungen an der Injektionsstelle, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie.

Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Reaktionen), Endophthalmitis, Einriss der Retina, Glaskörperblutung, Rindenkatarakt, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Hornhauterosion, Reizung an der Injektionsstelle,

abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Vitritis, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer.

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000): Hypopyon.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Wechselwirkungen wurden in Studien nicht untersucht.

¹ Novartis Pharma GmbH: Fachinformation „Lucentis®“. Stand: Juli 2012.

² IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP et al.: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119:1399–1411.

CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG et al.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897–1908.

Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al. for the MANTA Research Group: A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266–271.

Dosierung und Kosten

Eylea® (Aflibercept)			
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Injektion [€] ²	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
intravitreale Injektionslösung in Fertigspritze	Monat 1–3: 1 x 1 Injektion (2 mg) pro Monat anschließend: 1 x 1 Injektion (2 mg) alle 2 Monate	1136,03	9088,24

Stand Lauertaxe: 15.02.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; Behandlungsintervall kann ab dem zweiten Behandlungsjahr basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden;

²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); Kosten für Begleitmedikation und Material sind nicht enthalten; ³Kosten für das erste Behandlungsjahr.

Kontraindikationen: Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion. Schwere intraokulare Entzündung. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Bei intravitrealen Injektionen besteht die Gefahr einer Endophthalmitis.
- Bei intravitrealen Injektionen kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Aflibercept darf nicht bei Augeninnendrücken von ≥ 30 mmHg injiziert werden. Der Augeninnendruck und die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen überwacht werden.
- Aflibercept besitzt als Protein immunogenes Potential. Treten nach wiederholten Injektionen Symptome

einer intraokularen Entzündung wie Schmerzen, Photophobie oder Rötung auf, können dies klinische Anzeichen einer immunologischen Überempfindlichkeitsreaktion sein.

- Es werden auch systemische Nebenwirkungen, wie nicht-okuläre Blutungen und arterielle thromboembolische Ereignisse nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen wurde nicht systematisch untersucht.
- Patienten mit vorbestehenden großflächigen und/oder hohen Abhebungen des retinalen Pigmentepithels haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von retinalen Pigmentepitheleinrissen.

- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einrisses der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
 - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
 - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Eylea® erschienen am 05.12.2012

Stand: 28.02.2013

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Muskelkrämpfe als unerwünschte Arzneimittelwirkung

Muskelkrämpfe („Krampi“) sind plötzliche, unwillkürliche, schmerzhafte tonische Kontraktionen der Skelettmuskulatur, die durch hochfrequente repetitive elektrische Stimuli der Motoneuronen ausgelöst werden. Sie werden auf eine periphere neurogene Übererregbarkeit der Motoneuronen zurückgeführt, ohne

dass die pathophysiologischen Abläufe im Detail geklärt sind. Meist bilden sich die Krämpfe spontan innerhalb von 10 Min. zurück; sie können aber auch bis zu einer Stunde andauern. Ganz überwiegend sind die Beinmuskeln betroffen und hier vor allem die Wadenmuskulatur. Typischerweise, aber nicht aussch-

ließlich treten sie nachts auf. Die betroffene Muskulatur kann tagelang schmerzen, Alltags- und sportliche Aktivitäten und die Lebensqualität können beeinträchtigt sein, bei nächtlichen Krämpfen auch der Schlaf. Die Häufigkeit wird von 15 % bei jungen Erwachsenen, bis zu mehr als 50 % bei Älteren angegeben (1).

Differenzialdiagnosen

Typische nächtliche Bein- oder Wadenkrämpfe sind harmlos und bedürfen in der Regel keiner weiteren Diagnostik. Sollen sie als idiopathisch eingestuft werden, dürfen die Beschwerden aber nach der International Classification of Sleep Disorders „nicht besser“ durch andere Schlafstörungen, durch internistische oder neurologische Erkrankungen, durch Arzneimittel oder Substanzmissbrauch erklärbar sein (2). Vor allem bei atypischen Formen und bei einer Häufung der Muskelkrämpfe kann es notwendig sein, insbesondere Erkrankungen des peripheren Nervensystems, extrapyramidale Störungen, vaskuläre und endokrine Erkrankungen sowie metabolische Störungen auszuschließen. Vor allem Missempfindungen und Schmerzen bei Polyneuropathien und die Beschwerden beim Restless-legs-Syndrom werden von Patienten nicht selten als „Krämpfe in den Beinen“ beschrieben. Eine sorgsame Anamnese erlaubt in der Regel jedoch die korrekte Einordnung (3).

Arzneimittel als Auslöser von Muskelkrämpfen

Eine Vielzahl von Arzneimitteln wird in der Literatur mit der Auslösung von Muskelkrämpfen in Verbindung gebracht. Tabellarische Auflistungen der verdächtigten Mittel finden sich beispielsweise in Übersichtsarbeiten zu Beinkrämpfen, Wadenkrämpfen oder

Schlaf-assoziierten Bewegungsstörungen (1;4;5). Die Datenbasis entsprechender Angaben ist nicht immer ganz klar. Häufig gehen sie auf (oft ältere) Kasuistiken zurück, die lediglich eine zeitliche Assoziation zwischen dem Auftreten von Muskel- oder Wadenkrämpfen mit der Einnahme der verdächtigten Arzneimittel beschreiben. Ohne positive Reexposition und/oder De-Exposition besitzen sie nur eine begrenzte Beweiskraft für einen Kausalzusammenhang. Weitere Informationen über Arzneimittel als mögliche Auslöser von Muskel- und Wadenkrämpfen bieten die Angaben zu Störwirkungen, die vor allem im Rahmen randomisierter Studien auftreten. Die Interpretation bereitet auch hier nicht selten Probleme: oft ist unklar, inwieweit Muskelkrämpfe bei der Erfassung sicher von anderen Muskelschmerzen abgegrenzt wurden; die Häufigkeitsangaben sind nur bei Vergleichen gegen Placebo (oder Nichtbehandlung) verwertbar; Aussagen zur Kausalität sind auch hier aus methodischen Gründen (multiples Testen) oft nur eingeschränkt möglich. Insgesamt erscheinen das Auftreten und die Häufigkeit von Muskel- oder Wadenkrämpfen unter Arzneimitteln nur unzureichend durch valide systematische Untersuchungen dokumentiert.

Besteht im Praxisalltag der Verdacht, dass Muskel- oder Wadenkrämpfen durch ein Arzneimittel ausgelöst werden, lohnt ein Blick in die entsprechende Fachinformation (unter www.fachinfo.de nach

Registrierung frei zugänglich). Hier finden sich (zumindest in den neueren) meist auch semiquantitative Angaben zur Häufigkeit entsprechend der üblichen Einteilung für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in

- sehr häufig = $\geq 10\%$
- häufig = 1 % bis $<10\%$
- gelegentlich = 0,1 % bis $<1\%$
- selten = 0,1 % bis $<0,01\%$
- sehr selten = $\leq 0,01\%$
- unbekannt = mangels Daten nicht abschätzbar.

Die Angaben bieten unter pragmatischen Aspekten einen guten orientierenden Anhalt. Auch hier ist in der Regel aber nicht klar ersichtlich, welche Daten den Häufigkeitsangaben zugrunde liegen. Bei einer Einstufung als „selten“ oder „sehr selten“ gehen die Angaben meist auf kasuistische Berichte aus Spontanerfassungssystemen zurück, die mit den Abgabezahlen der Mittel durch den Hersteller in Beziehung gesetzt werden. Finden sich in den Fachinformationen Einstufungen wie „gelegentlich“, „häufig“ oder „sehr häufig“, stammen die Daten meist aus randomisierten Studien. In der Regel bleibt aber auch dann unklar, wie häufig die Störwirkungen unter der Vergleichstherapie oder Placebo auftraten. Die Inzidenzangaben in Fachinformationen können somit verzerrt sein und bilden die Realität nur bei häufigem oder sehr häufigem Auftreten ausreichend verlässlich ab.

Tabelle 1: Erkrankungen und Störungen, die Muskelkrämpfe auslösen können (Auswahl)

neurologische Erkrankungen	endokrine Erkrankungen	metabolische Erkrankungen	vaskuläre Erkrankungen	andere Ursachen
Motoneuron-Erkrankung	Addison Erkrankung	Hypomagnesiämie	peripher-arterielle Verschlusskrankheit	Niereninsuffizienz (v.a. Dialyse)
Radikulopathie	Hyperthyreose	Hypokalzämie	Venenerkrankungen	Leberzirrhose
Polyneuropathie	Hypothyreose	Hyperkaliämie	Raynaud Syndrom	Myopathien
Restless-legs-Syndrom	Diabetes mellitus	Hyponatriämie		Toxine (Strychnin, Blei, Tetanus)
Dystonie		Hypoglykämie		Arzneimittel
Akathisie		Alkalose		Alkohol
spezielle Epilepsien				Schwangerschaft
zerebrale Spastik				

In Tabelle 2 sind (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) Arzneimittel aufgelistet, unter denen nach Angaben in deutschen Fachinformationen oder in US-amerikanischen Produktinformationen Muskel- oder Wadenkrämpfe sehr selten oder selten bis häufig auftreten. Nicht erwähnt ist der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib, unter dem Muskel- oder Wadenkrämpfe sehr häufig sind. In randomisierten Studien treten sie unter Imatinib 25–40 % häufiger auf als in den Vergleichsgruppen unter Placebo, bei jedem zehnten Patienten sind sie schwer. Ursache scheint ein Muskelödem unter dem Mittel zu sein. Unter den ebenfalls zur Therapie der CML eingesetzten Dasatinib und Nilotinib sind Muskel- oder Wadenkrämpfe häufig (1–10 %); für andere Tyrosinkinase-Hemmer ist bisher keine Häufung von Muskelkrämpfen beschrieben.

In randomisierten Studien gut dokumentiert sind auch Wadenkrämpfe unter Tamoxifen, Raloxifen und Bazedoxifen. Sie treten unter den drei selektiven Östrogenmodulatoren ähnlich häufig auf und etwa 5 % häufiger als unter Placebo. Ciclosporin, Tacrolimus und Temsirolimus sind weitere Beispiele für Arz-

neimittel, unter denen Waden- oder Muskelkrämpfe in einer Häufigkeit von 1–10 % beschrieben sind. Ähnlich häufig sollen nach Angaben in Fachinformationen Wadenkrämpfe auch unter Interferonen und Peginterferonen sein. Die Primärdaten aus randomisierten Studien lassen hier allerdings eher darauf schließen, dass unspezifische Muskel- und Gelenkschmerzen falsch als Muskelkrämpfe klassifiziert wurden. Gelegentlich bis häufig können Muskelkrämpfe unter Parkinsonmitteln wie beispielsweise Levo-dopa plus Carbidopa, aber auch unter Antidementiva wie Donepezil oder Psychostimulanzien wie Modafinil oder Methylphenidat auftreten. In randomisierten Studien werden Wadenkrämpfe unter dem Parathormonderivat Teriparatid in bis zu 8 % beobachtet, unter Bisphosphonaten wie Alendronat, Pamidronat und Zoledronat gelegentlich (0,1 %–1 %).

In der Literatur werden des Öfteren auch Kombinationspräparate oraler Kontrazeptiva mit Ethinylöstradiol als Komponente als Auslöser von Muskelkrämpfen genannt; die Datenbasis hierfür ist jedoch begrenzt. Unter konjugierten Estrogenen und Estradiol, die beide im Rah-

men postmenopausaler Hormontherapien eingesetzt werden, werden Muskelkrämpfe zumindest häufiger (0,1–1 %) als unter Ethinylöstradiol beschrieben. Das Gestagen Medroxy-progesteronacetat verursacht vor allem in höherer, zur Therapie von Mammakarzinomen eingesetzter Dosierungen häufiger Waden- oder Muskelkrämpfe (um 5 %). Unter Aromatase-Hemmern sind Muskel- und Gelenkschmerzen typisch und häufig, nicht dagegen Waden- oder Muskelkrämpfe. Gelegentlich bis selten können Wadenkrämpfe unter den GnRH-Agonisten Goserelin und Triptorelin auftreten.

In vielen Übersichtsarbeiten zur Ätiologie von Waden- und Muskelkrämpfen werden Diuretika als mögliche Auslöser erwähnt; meist werden hierbei Elektrolytverschiebungen als auslösend angesehen. Laut Angaben in Fachinformationen treten sie unter Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid, Xipamid, Piretanid), aber auch unter Hydrochlorothiazid, Chlortalidon und Eplerenon häufig auf. Nach einer aktuellen Datenbankanalyse sollen nächtliche Beinkrämpfe häufiger unter Kaliumsparenden Diuretika als unter Thiaziden oder Schleifendiuretika sein. Weitere Arznei-

Tabelle 2: Arzneimittel, die sehr selten bis häufig Auslöser von Muskelkrämpfen sind (Auswahl)

häufig (1 % bis <10 %)		gelegentlich (0,1 % bis <1%)		selten / sehr selten (≤ 0,1 %)	
Adalimumab	Levodopa+ Carbidopa	Alendronsäure	Modafinil	Carbamazepin	Methylphenidat
Bazedoxifen	Medroxyprogesteron	Amlodipin	Nifedipin	Ciprofloxacin	Oxazepam
Boceprevir	Peginterferone	Bezafibrat	Nisoldipin	Dimetinden	Pravastatin
Budesonid	Piretanid	Bisoprolol	Pamidronat	Ethinylestradiol	Risedronsäure
Chlortalidon	Raloxifen	Celecoxib	Pindolol	Famotidin	Salbutamol
Ciclosporin	Ramipril	Celiprolol	Pregabalin	Fenofibrat	Sertralin
Dasatinib	Ribavirin	Enalapril	Spirololacton	Goserelin	Simvastatin
Donepezil	Salmeterol	Estradiol	Telmisartan		
Doxazosin	Tacrolimus	Formoterol	Triptorelin		
Duloxetin	Tamoxifen	konjugierte Estrogene	Ziprasidon		
Eplerenon	Temsirolimus	Lisinopril	Zoledronsäure		
Furosemid	Teriparatid	Metoprolol			
Hydrochlorothiazid	Torasemid				
Interferone	Xipamid				

mittelklassen, die in der Literatur immer wieder als potenzielle Auslöser von Muskelkrämpfen genannt werden, sind Beta-blocker und Betamimetika. Möglicherweise sind sie bei Betablockern mit intrinsischer Restaktivität (ISA) häufiger als bei solchen ohne ISA. Für ACE-Hemmer wie Ramipril, Enalapril und Lisinopril sowie für Kalziumantagonisten wie Nifedipin und Amlodipin wird die Häufigkeit von Waden- und Muskelkrämpfen meist mit 0,1–1 % angegeben. Hier kann es im Einzelfall schwierig sein zu unterscheiden, ob nächtliche Muskelkrämpfe auf das Arzneimittel oder auf Durchblutungsstörungen im Rahmen einer vaskulären Grundkrankheit zurückzuführen sind. Statine und Fibrate führen eher selten zu Waden- und Muskelkrämpfen. Klagen Patienten unter Therapie mit Lipidsenkern über muskuläre Beschwerden, muss jedoch immer an die Möglichkeit einer Myopathie gedacht werden, zumal bei Weiterführung der Behandlung dann schwere Rhabdomyolysen drohen.

Im Einzelfall wird es schwierig sein, einen Kausalzusammenhang zwischen nächtlichen Wadenkrämpfen und der Einnahme eines Arzneimittels abzuschließen. Ein Auftreten in enger zeitlicher Folge nach Beginn der Medikation stützt die Vermutung ebenso wie eine Linderung der Beschwerden nach Absetzen verdächtiger Mittel und ggf. Wiederauftreten oder Verschlechterung bei erneuter Gabe. In praxi dürfte jedoch – zumindest bei den angesprochenen Mitteln –

eine solche De-Exposition mit oder ohne Re-Exposition wegen des grundsätzlich gutartigen Verlaufs des Leidens eher selten in Frage kommen. Eine medikamentöse Behandlung nächtlicher Muskel- oder Wadenkrämpfe kann unter Abwägung von Nutzen- und Schaden-Aspekten der verfügbaren Mittel nicht empfohlen werden. Besonders muss vor Chinin gewarnt werden, unter dem Todesfälle bekannt wurden. Nicht-medikamentöse Maßnahmen wie verschiedene Streck- und Dehnungsübungen tagsüber und vor dem Schlafengehen sind Mittel der Wahl, wenngleich ein Nutzen durch aussagekräftige Studien bisher nur begrenzt nachgewiesen ist (5;6). Eine neuere randomisierte Studie (7) an 80 Patienten, von denen 40 vor dem Schlafengehen ein Dehnungsprogramm von 3 Min. absolvierten, zeigte jedoch auch eine eindeutige Besserung.

Literatur

1. Monderer RS, Wu WP, Thorpy MJ: Nocturnal leg cramps. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 53–59.
2. Walters AS: Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. *Chest* 2007; 131: 1260–1266.
3. Butler JV, Mulkerrin EC, O'Keeffe ST: Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad Med J* 2002; 78: 596–598.
4. McGee SR: Muscle cramps. *Arch Intern Med* 1990; 150: 511–518.

FAZIT

Eine Vielzahl von Arzneimitteln (s. Tabelle 2) wird mit der Auslösung von nächtlichen Muskelkrämpfen in Verbindung gebracht; ein Kausalzusammenhang ist jedoch nur für wenige gesichert. Ein Auftreten in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme eines Mittels stützt die Vermutung. Therapie der Wahl sind nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Streck- und Dehnungsübungen.

5. Allen RE, Kirby KA: Nocturnal leg cramps. *Am Fam Physician* 2012; 86: 350–355.
6. Mueller EA, Kirch W: Muskelkrämpfe – was tun? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 47–49.
7. Hallegraeff JM, van der Schans CP, de RR, de Greef MH: Stretching before sleep reduces the frequency and severity of nocturnal leg cramps in older adults: a randomised trial. *J Physiother* 2012; 58: 17–22.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Hans Wille, Bremen
h.wille@pharmakologie-bremen.de*

Nitrofurantoin – Eine ganze Palette an Nebenwirkungen

Nitrofurantoin ist als Harnwegs-Chemotherapeutikum seit den frühen 50-iger Jahren in Gebrauch. Es ist zugelassen zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis sowie zur Suppressivtherapie chronisch-obstruktiver Harnwegsinfektionen bei Abflussbehinderung und zur Re-Infektionsprophylaxe chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen (1) Nitrofurantoin sollte in den beiden letztgenannten Indikationen nur dann längerfristig angewendet werden, wenn

risikoärmere Antibiotika nicht einsetzbar sind.

Aufgrund der zahlreichen, teilweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wird das Nutzen-Risiko-Profil von Nitrofurantoin von einigen Autoren als ungünstig beurteilt (2). Die AkdÄ empfiehlt Nitrofurantoin neben Fosfomycin aufgrund der günstigen Resistenzsituation und der niedrigen Therapiekosten als Mittel der Wahl bei der unkomplizier-

ten Zystitis bei Erwachsenen (3). Nitrofurantoin wurde 2011 mit 10,4 Mio. DDD verordnet (Tendenz steigend) (4). Nachstehend soll auf das UAW-Profil näher eingegangen werden.

Fallbeispiel aus dem Spontanmeldesystem (AkdÄ-Nr. 158330)

Eine 38-jährige Patientin ohne relevante Vorerkrankungen erhielt Nitrofurantoin wegen rezidivierender Harnwegsinfekte.

Am zweiten Tag der Behandlung beklagte sie Dyspnoe, Gliederschmerzen und gastrointestinale Beschwerden. Als am vierten Tag ein Hautexanthem am Oberkörper hinzukam, setzte die Patientin das Präparat ab.

Zwei Wochen später nahm sie Nitrofurantoin erneut ein. Es kam zunächst zu Gliederschmerzen, Beinödemen und einem Grippegefühl. Am folgenden Tag verspürte die Patientin zusätzlich eine Schwellung des Rachens, Dyspnoe, Kribbeln und Taubheitsgefühl in den Fingern und entwickelte Fieber bis 40° C und ein Hautexanthem.

Sie wurde stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich eine geringe Leukozytose (14.600/µl) bei normalem C-reaktiven Protein. Radiologisch fiel ein Infiltrat des rechten Unterlappens mit positivem Bronchopneumogramm und Pleuraerguss auf, sowie beidseitig eine Transparenzminderung des Parenchyms mit retikulärer Zeichnungsmehrung, subpleuralen Flecken und schmalen streifigen Verdichtungen, im Sinne einer Lungengerüsterkrankung.

Da neben einer akuten Reaktion auf Nitrofurantoin mit Lungenbeteiligung (sog. Nitrofurantoin-Pneumonie) differentialdiagnostisch eine bakterielle Pneumonie in Frage kam, wurde die Patientin auch antibiotisch behandelt. Sie konnte am dritten Tag nach der Aufnahme wieder entlassen werden.

Die bedeutsamsten Nebenwirkungen von Nitrofurantoin sind allergische Reaktionen (einschließlich Lupus-ähnlichen Syndromen), Leberschäden, Blut-

bildveränderungen, eine Polyneuropathie und Lungenreaktionen (akute und chronische Form). In der Fachinformation werden Lungenreaktionen (allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten und Brustkorbschmerz) als „häufig“ ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und Lungenfibrose als „sehr selten“ ($< 1/10.000$) aufgeführt. Zu Lungenfibrose hatte die AkdÄ bereits einen Fall beschrieben (5).

Nitrofurantoin ist u. a. kontraindiziert bei Niereninsuffizienz (jeden Grades), pathologischen Leberenzymwerten sowie vorbestehender Polyneuropathie (1). Die Patientin im aktuell dargestellten Fall zeigte gleich mehrere Nebenwirkungen, welche allesamt von Nitrofurantoin bekannt sind. In der Fachinformation finden sich eindeutige Warnhinweise, dass das Präparat beim Auftreten von z. B. Atemnot oder Fieber sofort abzusetzen ist und kein Reexpositionversuch durchgeführt werden soll (1). Patienten sollten bei der Verordnung über die bedeutsamsten Nebenwirkungen aufgeklärt werden, damit sie die Einnahme rechtzeitig beenden und es nicht wie im dargestellten Fall zu einer Reexposition kommt, die gefährlich sein kann.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

FAZIT

Patienten sollten bei der Verordnung von Nitrofurantoin über die bekannten Nebenwirkungen, insbesondere an der Lunge, aufgeklärt werden, damit sie die Einnahme ggf. rechtzeitig beenden und ihren Arzt aufsuchen.

Literatur

1. Apogepha Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Nifurantin®“. Stand: Dezember 2010.
2. Brodt H-R: Antibiotikatherapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Aufl.; Stuttgart: Schattauer Verlag, 2013.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen. Dtsch Arztebl 2012; 109: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 2/2012.
4. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Lungenfibrose nach Nitrofurantoin. Dtsch Arztebl 2007; 104: A 2149.

Interessenkonflikte

Interessenkonflikte werden von beiden Autoren verneint.

PD Dr. med. M. Paulides, Berlin

Marios.Paulides@akdae.de

Dr. med. T. Stammschulte, Berlin

Zitate

Thrombozytopenie durch Walnüsse

Es wird über einen 70-jährigen Mann berichtet, der wegen Schwindel, Erbrechen und Fieber notfallmäßig eingeliefert wurde (1). Bei den Routineuntersuchungen fand sich eine Thrombozytopenie

von 32.000/µl (normal 150–400.000). Eine Blutungsneigung war zuvor nicht bekannt, Medikamente, die die Thrombozytopenie hätten erklären können, wurden nicht eingenommen. Der Pati-

ent erholte sich rasch, und der Thrombozytenwert normalisierte sich ohne weitere Massnahmen innerhalb von vier Tagen. Man ging zunächst von einem Laborfehler aus. Acht Monate später kam

der Patient mit der gleichen Symptomatik, die Thrombozytenzahl betrug 37.000/ μ l. Der Patient berichtete vom Genuss von Walnüssen und brachte selbst seine Beschwerden hiermit in Zusammenhang. Um diese Hypothese zu überprüfen, erhielt der Patient unter stationären Bedingungen 100 g Walnüsse. Vier Stunden später entwickelte er Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Symptome wie Hautrötung, Urtikaria oder Hypotension traten nicht auf, eine vorbestehende kleine Wunde begann jedoch zu bluten und an den Venenpunktionsstellen entwickelten sich große Hämatome. Die ausgangs normale Thrombozytenzahl fiel auf 4.000/ μ l (!), erholte sich aber in wenigen Tagen und erreichte die nor-

FAZIT

Während zahlreiche Arzneimittel ursächlich für eine Immunthrombozytopenie sein können, wurden solche Reaktionen durch Nahrungsmittel bislang selten beschrieben. Offenbar kann eine Überempfindlichkeit gegen Walnüsse in sehr seltenen Fällen zu einer Thrombozytopenie führen.

male Höhe. Im Serum ließen sich keine IgE-Antikörper gegen Nüsse nachweisen, jedoch fanden sich hochtitrige IgG-Antikörper, die kombiniert mit einem Walnuss-Extrakt mit Thrombozyten reagierte. Der Patient nahm in der Folge

keine Walnüsse mehr zu sich, und solche eine Problematik trat nicht wieder auf

Literatur

1. Achterbergh R, Vermeer HJ, Curtis BR et al.: Thrombocytopenia in a nutshell. Lancet 2012; 379: 776.

Interessenkonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint.

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

Tolvaptan (Samsca®) zur Behandlung der polyzystischen Nierendegeneration?

Die polyzystische Nierendegeneration ist ein autosomal dominant vererbtes Leiden. Eine Behandlung gab es bisher nicht. Es war aber bekannt, dass Vasopressin die Produktion von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) vermittelt. Dieses regt die Proliferation von Epithelzellen der Zysten und die Sekretion von Flüssigkeit in die Zysten hinein an. Wenn es also gelingt, Vasopressin zu unterdrücken, sollte dies das Zystenwachstum und die Nierendegeneration verlangsamen. Diese Überlegungen erlaubten Studien mit dem Vasopressin-2-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan. In einer kleineren offenen Studie (63 Patienten) hatte sich Tolvaptan bereits bei der polyzystischen Nierendegeneration als wirksam erwiesen (1). Da diese Studie aber wegen einer fehlenden Kontrolle und der geringen Zahl nicht überzeugend war, wurde eine größere Studie (2) angesetzt. In dieser wurden 1.445 Patienten randomisiert untersucht. Je zwei Patienten erhielten Verum, einer Placebo. Die Eingangs-Kriterien waren: Alter zwischen 18 und 50 Jahren, Nieren-Volumen von 750 ml oder mehr (bestimmt per MRT) und eine Kreatinin-clearance (geschätzt nach Cockcroft und Gault)

von mehr als 60 ml/min. Die 2:1 Randomisierung erbrachte in allen wichtigen Kriterien (Geschlechterverteilung, Bluthochdruck, Kreatinin-clearance, Nierengröße u.v.a.m.) vergleichbare Gruppen. Die Studie lief über drei Jahre.

Für die beiden wichtigsten Endpunkte ergaben sich folgende Befunde:

- Jährliche Zunahme der Nierengröße bei Placebo im Mittel 5,51 %, bei Verum im Mittel 2,8 %. Untergliedert man diese Aussage nach Geschlecht, Alter, Nierenfunktion u.a. ergab sich keine deutliche Erkenntnis etwa in dem Sinne, dass eine bestimmte Patientengruppe besonders gut oder schlecht reagierte. Die Ergebnisse sind signifikant mit $p < 0,001$.
- Abnahme der Nierenfunktion betrug bei Placebo im Mittel 3,81% und bei Verum im Mittel 2,61 %. Auch hier ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede bei einzelnen Patientengruppen. Die Ergebnisse sind signifikant mit $p < 0,001$.

Sieht man sich die grafische Darstellung der Geraden an, die durch die Punktwolken gezogen werden, erkennt man bei Verum gegenüber Placebo eine beschei-

den geringer steigende Linie bei der Zunahme der Nierengröße und eine ebenso bescheiden geringer abfallende Linie bei der Nierenfunktion.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hier standen die Folgen der Hemmung des antidiuretischen Hormons im Vordergrund: Durst, Polyurie, Nykturie, Pollakisurie. Wegen dieser UAW schieben etwa 8 % der mit Tolvaptan behandelten Patienten aus. Insgesamt brachen 23 % der Verum-Patienten und 13,8 % der Placebo-Patienten die Studie ab. Da drei Patienten einen schweren Leberschaden erlitten, hat die FDA eine entsprechende Warnung herausgegeben.

Diskussion

Die Autoren beschreiben, dass der Effekt bezüglich der Nierengröße am stärksten im ersten Jahr war. Sie weisen darauf hin, dass die Beschwerden durch das Grundleiden (Schmerzen durch wachsende Zysten) in der Placebo-Gruppe größer waren. Das Editorial (3) gibt sich mäßig optimistisch und wägt die indivi-

duellen Situationen gegeneinander ab. Bei Patienten mit rascher Verschlechterung der Nierenfunktion, die mit den Tolvaptan-UAW ganz gut fertig werden, raten sie zur Medikation, nicht aber bei Patienten mit sehr langsam fortschreitendem Leiden.

Zulassung

Tolvaptan (Samsca®) ist in Deutschland zur Behandlung einer Hyponatriämie bei dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, einem sehr seltenen Krankheitsbild, zugelassen. Für die Behandlung der polyzystischen Nierendegeneration ist es in Deutschland bisher nicht zugelassen.

Kosten

Sollte sich jemand entschließen, im Rahmen einer Off-Label-Verordnung mit Tolvaptan zu behandeln, stehen extreme Kosten an: 1 Tablette zu 30 mg kostet heute 112 Euro nach Roter Liste. Die Dosis, die die Autoren verwandten, lag

FAZIT

Mit Tolvaptan, einem Vasopressin-2-Rezeptor-Antagonist, existiert für die polyzystische Nierendegeneration ein Behandlungsprinzip, das bezüglich der Parameter Nierengröße und Nierenfunktion Placebo überlegen ist. Bei beiden Kriterien ist jedoch der Nutzen im Mittel ge-

ring. Eine Zulassung besteht bisher nicht. Die Therapie ist nach dem derzeitigen Stand sehr teuer. Die UAW scheinen zumindest für die Mehrzahl der Patienten erträglich. Das ideale Behandlungsprinzip dieser Erbkrankheit ist noch nicht gefunden.

zwischen 60 und 120 mg/Tag. Sollte die Substanz tatsächlich einmal für diese Indikation zugelassen werden, sind Preisverhandlungen zu erwarten. Dennoch dürfte es eine teure Therapie bleiben.

Literatur

1. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB et al.: Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2499–2507.
2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al.: Tolvaptan in patients with autoso-

mal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367: 2407–2418.

3. Wuthrich RP, Mei C: Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367: 2440–2442.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Was uns sonst noch auffiel

Statine bei niedrigem kardialen Risiko besonders effektiv – Hope oder Hype?

Unter Bezug auf eine Meta-Analyse (1) wird in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift im Hinblick auf den kardiovaskulären Nutzen der Statine hoffnungsfroh verkündet: „*Erstaunlicherweise war der Nutzen in den beiden Gruppen mit dem geringsten kardiovaskulären Risiko (bis zu 10 %) am deutlichsten zu verzeichnen: In diesen Gruppen erreichten die Werte für die Risikoreduktion kardialer Ereignisse statistische Signifikanz (relatives Risiko 0,57 und 0,61).*“

Und dann wird kühn gefolgert: „*Daher sollten die aktuellen Richtlinien zur Statintherapie überarbeitet und angeglichen werden, da nach aktuellen Vorgaben gerade diese Patienten keine Statine erhalten*“ (2).

Also doch eine Hoffnung für alle diejenigen Patienten, denen Statine bisher vorenthalten – vielleicht sogar missgönnt – wurden!? Statine nun endlich doch für alle?

In dieser Situation sollte man immer mal in der Originalarbeit (1) nachschauen. Nachfolgend werden in Tabelle 1 die beiden RR-Werte 0,57 und 0,61 im Kontext aller zugehörigen Angaben beurteilt.

Nun erkennt man Erstaunliches: Trotz der niedrigen und statistisch signifikanten relativen Risiken ist die absolute Risikoreduktion (ARR) außerordentlich niedrig und sind die resultierenden NNT-Werte so hoch, dass ein klinischer Nut-

zen nicht erkennbar ist. Die komplementären NTN (number treated needlessly)-Werte würden 1.249 bzw. 344 betragen. Lediglich bei den Patienten mit einem 5-Jahresrisiko $\geq 30\%$ ist der Effekt relevant, da ein jährlicher NNT-Wert von 88 einem NNT = 22 über 4 Jahre entsprechen würde.

Was bedeutet das für uns?

- Eine Statintherapie ist bei niedrigem kardialen Risiko besonders ineffektiv.
- Relativzahlen, z. B. relatives Risiko (RR), relative Risikoreduktion (RRR), Odds Ratio (OR), sind nicht therapie-relevant (3).
- Die Richtlinien („guidelines“) müssen nicht überarbeitet und angeglichen werden.

Tabelle 1: Häufigkeit großer koronarer Ereignisse pro 1.0 mmol/l LDL-Cholesterolreduktion bei verschiedenen Ausprägungen des kardiovaskulären Basisrisikos über 5 Jahre (modifiziert nach 1)

5-Jahresrisiko für große vaskuläre Ereignisse	Großes koronares Ereignis % (pro Jahr)		ARR % (pro Jahr)	NNT n (pro Jahr)	RR (CI)
	Kontrolle	Statine			
< 5 %	0,19	0,11	0,08	1250	0,57 * (0,36–0,89)
≥ 5 % bis < 10 %	0,79	0,50	0,29	345	0,61 * (0,50–0,74)
.
.
.
.
≥ 30 %	4,86	3,73	1,13	88	0,78 (0,72–0,84)
< 5 % bis ≥ 30 %	1,87	1,45	0,42	238	0,76 (0,73–0,79)

* Werte, die in der DMW explizit genannt wurden ARR: absolute Risikoreduktion (Kontrolle minus Statine) NNT: number needed to treat (100 dividiert durch ARR) RR: relatives Risiko (Statine dividiert durch Kontrolle) pro 1.0 mmol/l Reduktion von LDL-C CI: Konfidenzintervall

- „Gesunde“ sollten nicht unnötig mit Medikamenten belastet werden.
- Der Kurzbericht in der DMW war ein Hype; laut Duden (auch) eine bewusst (?) inszenierte Täuschung.

FAZIT

„O glücklich, wer noch hoffen kann,
Aus diesem Meer des Irrtums aufzu-
tauchen!“
Das lässt Goethe seinen Faust „Vor
dem Tor“ sagen.

Literatur

1. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-590.
2. Glatz U: Statintherapie bei niedrigem kardialen Risiko besonders effektiv. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 2136.

3. Meyer FP: Welchen Nutzen hat eine Therapie oder Die perfekte Kunst der Desinformation. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 34-35.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Wanzleben-Börde
U_F_Meyer@gmx.de*

In eigener Sache

AVP-Themenheft : Arzneimitteltherapiesicherheit

Am 13. und 14. Juni 2013 führt die AkdÄ den **4. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie** durch. Der durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Kongress widmet sich der Arzneimitteltherapiesicherheit, die seit dem 1. Kongress im Jahr 2005 zu einem wesentlichen Bestandteil der Arzneimitteltherapie geworden ist.

Die AVP-Redaktion wird zum Kongress ein AVP-Themenheft Arzneimitteltherapiesicherheit herausgegeben, gefüllt mit den Abstractbeiträgen der Referentinnen und Referenten, die den Kongress maßgeblich gestalten werden.

Ein Resümee des Erreichten, ein Überblick über laufende Projekte und ein Blick in die nahe Zukunft mit der Vorstellung des „Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“ durch das BMG sind Thema des Kongresses. Eine spannende Diskussion zur Erfassung, Bewertung und Vermeidung von Medikationsfehlern verspricht die Änderung der EU-Richtlinie zur Pharmakovigilanz.

Das ausführliche Programm mit Referenten, Vorträgen und Workshops sowie die online-Anmeldung ist über die Kongress-Homepage unter www.patientensicherheit2013.de abrufbar.

Der Kongress findet statt am 13. und 14. Juni 2013 im Berliner Congress Center (bcc), Alexanderstraße 11, 10178 Berlin, und wird mit 12 Fortbildungspunkten zertifiziert.