



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. Höfler

### Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

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

### Abonnement:

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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von 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 veröffentlichen **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](http://www.isdbweb.org))

## Das aktuelle Thema

Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Seite 138

## Therapie aktuell

Behandlung der Herzinsuffizienz. Gibt es einen Klasseneffekt bei Beta-Rezeptorenblockern? Seite 140

Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern Seite 142

Klinische Ergebnisse bei der Antibiotikatherapie von Infektionen des Respirationstraktes im Procalcitonin-Algorithmus Seite 143

Die therapieresistente Hypertonie Seite 144

Hydrochlorothiazid oder Chlortalidon? Seite 146

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Niedrig dosiertes Colchicin bei koronarer Herzkrankheit? Noch ist alles offen Seite 146

## Neue Arzneimittel

Constella® (Linaclotid) Seite 148

Xarelto® (Rivaroxaban) – neu zugelassene Indikation Seite 150

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft Seite 153

Anwendung von Rizinusöl in der Geburtshilfe Seite 154

„Rein pflanzlich“ – und doch gefährlich: die Aristolochia-Säure aus der Osterluzey Seite 156

## Zitate

Ramipril zur Behandlung der Claudicatio intermittens Seite 158

Antihypertensive Therapie bei Älteren: vorsichtig und einschleichend beginnen! Seite 159

## Was uns sonst noch auffiel

Orale Impfung gegen Rotaviren wird in England in den Impfkalender aufgenommen Seite 160

## In eigener Sache

Terminankündigung Seite 160

# Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Etwa 60 % der Patienten mit Morbus Crohn und 50 % der Patienten mit Colitis ulcerosa weisen einen chronisch aktiven oder rezidivierenden Verlauf auf. Dies kann zur strukturellen und funktionellen Schädigung des Darmes, verminderter Lebensqualität und Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit führen. Randomisierte kontrollierte Therapiestudien, Beobachtungsstudien großer Behandlungszentren sowie bevölkerungsbasierte Kohortenstudien zeigen, dass durch die immunsuppressive Therapie der langfristige Verlauf von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung oft erheblich gebessert werden kann. Aktuelle deutsche (DGVS) und europäische (ECCO) Leitlinien geben Hinweise auf den differenzierten Einsatz sowohl der konventionellen Immunsuppressiva (Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclosporin A, Tacrolimus) als auch der Biologika (Infliximab, Adalimumab) bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (1–4). Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclosporin A und Tacrolimus sind allerdings zur Behandlung des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa nicht zugelassen, stellen also einen Off-Label-Use dar.

## Morbus Crohn

### Akuter Schub

Beim akuten Morbus Crohn wird primär eine Steroidtherapie empfohlen, beim leicht bis mäßig aktiven Morbus Crohn und Lokalisation im terminalen Ileum und Colon ascendens primär mit dem topisch wirksamen Steroid Budesonid, ansonsten mit systemisch wirksamen Kortikosteroiden, z. B. Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon. Bei Steroidversagen oder Frührezidiv nach Steroidreduktion stellen die Anti-TNF-Antikörper Infliximab oder Adalimumab eine Option dar, Infliximab eventuell in Kombination mit einem konventionellen Immunsuppressivum (in der Regel Azathioprin). Lediglich bei Patienten, die

nach längerer Remission ein Rezidiv entwickeln, wird eine erneute Steroidtherapie in Kombination mit einem konventionellen Immunsuppressivum (in der Regel Azathioprin) empfohlen. Methotrexat kann eine Alternative für Azathioprin sein.

Rationale für diese Empfehlung ist, dass der Wirkungseintritt von Azathioprin langsam erfolgt und die Substanz somit nicht für eine rasche Remissionsinduktion geeignet ist. Andererseits ist die kombinierte Therapie mit Infliximab plus Azathioprin kurz- und langfristig (steroidfreie Remissionsrate 57 % bzw. 46% nach 26 bzw. 50 Wochen) wirksamer als die Infliximab-Monotherapie (44 % bzw. 35 % nach 26 bzw. 50 Wochen) oder die Azathioprin-Monotherapie (30 % bzw. 24 % nach 26 bzw. 50 Wochen) (SONIC-Studie).

## Remissionserhaltung

Patienten mit Morbus Crohn und einem voraussichtlich komplizierten Erkrankungsverlauf sollten eine immunsuppressive Remissionserhaltungstherapie erhalten. Dazu zählen Patienten mit der Notwendigkeit einer systemisch wirksamen Steroidtherapie beim ersten Erkrankungsschub, jungem Alter bei Erstdiagnose, ileocolischer Lokalisation sowie perianalem Befall. Beim Vorhandensein von mindestens zwei dieser Prädiktoren wird eine frühzeitige immunsuppressive Therapie empfohlen.

Nach Remissionsinduktion durch systemisch wirksame Kortikosteroide ist Azathioprin Medikament der ersten Wahl. Langfristig profitieren ca. zwei Drittel der Patienten davon. Bei Azathioprin-Unverträglichkeit können 6-Mercaptopurin oder Methotrexat eingesetzt werden. Die langfristigen Daten zu Methotrexat sind insgesamt spärlich, es profitieren ca. 40 % der initialen Responder, bei Azathioprin-Versagern ist der

langfristige Nutzen von Methotrexat jedoch wahrscheinlich geringer, so dass diese Patienten besser eine Anti-TNF-Therapie erhalten.

Patienten, die auf eine Anti-TNF-Therapie mit Infliximab oder Adalimumab ansprechen, profitieren in der Mehrzahl von der fortgesetzten Anti-TNF-Therapie. Die sekundäre Therapieversagerate beträgt langfristig ca. 40 %. Der sekundäre Wirksamkeitsverlust kann verschiedene Gründe haben:

1. Bildung von Antikörpern gegen den eingesetzten Anti-TNF-Antikörper,
2. Abfall des Anti-TNF-Antikörper-Spiegels durch andere Mechanismen,
3. Resistenz des Entzündungsprozesses gegenüber der Anti-TNF-Therapie.

Durch Messung von Medikamenten-Talspiegeln sowie Medikamenten-Antikörpern, deren Bestimmung jedoch noch nicht standardisiert ist und aktuell nicht zur Routine zählt, können diese Mechanismen unterschieden werden. Im Falle von niedrigen Medikamenten-Talspiegeln und nicht nachweisbaren Medikamenten-Antikörpern kann die Dosis des eingesetzten Anti-TNF-Antikörpers intensiviert werden (Infliximab 10 mg/kg Körpergewicht anstatt 5 mg/kg Körpergewicht, Dosisintervall 6 oder 4 Wochen anstatt 8 Wochen; Adalimumab Dosisintervall 1 Woche anstatt 2 Wochen). Im Falle eines nicht messbaren Talspiegels und Nachweis von Medikamenten-Antikörpern, sollte auf einen anderen Anti-TNF-Antikörper gewechselt werden. Bei nicht ausreichendem Talspiegel sollte das Therapieprinzip geändert werden.

## Dauer der immunsuppressiven Therapie

Früher wurde eine mindestens vierjährige Remissionserhaltungstherapie mit Azathioprin empfohlen. Da aber auch nach langfristiger Therapie das

Rezidivrisiko nach Absetzen des Medikaments erhöht ist, insbesondere, wenn trotz klinischer Remission Hinweise für eine Entzündungsaktivität bestehen, sollte die Entscheidung zum Absetzen nicht durch die Therapiedauer, sondern die Entzündungsfreiheit (Blutbild, CRP, eventuell Calprotectin im Stuhl, Endoskopie, Ultraschall) begründet werden. Für Methotrexat gibt es keine Daten, die eine Empfehlung zur Therapiedauer erlauben. Als Orientierungshilfe können die Azathioprin-daten dienen.

Nach Beendigung einer remissions-erhaltenden Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern ist das Rezidivrisiko relativ hoch. In einer retrospektiven Untersuchung lag es bei ca. 50 % innerhalb von 1,5 Jahren; allerdings verblieben ca. ein Drittel der Patienten auch langfristig ohne Therapie in Remission. Ähnlich wie für Azathioprin gilt auch für die Anti-TNF-Dauertherapie, dass nicht nur die klinische Remission, sondern auch die Entzündungsfreiheit für die Entscheidung zur Therapiebeendigung herangezogen werden sollte.

Bei einer dualen Immunsuppression mit einem konventionellen Immunsuppressivum, z. B. Azathioprin, und einem Anti-TNF-Antikörper sollte nach Erreichen einer stabilen Remission wegen der potenziell erhöhten Nebenwirkungsrate die Beendigung eines der beiden Medikamente angestrebt werden.

## Colitis ulcerosa

### Akuter Schub

Bei schwerem Colitis-Schub werden primär systemisch wirksame Corticosteroide p.o. oder i.v. empfohlen. Bei Steroidversagen können Cyclosporin-A, Tacrolimus oder ein Anti-TNF-Antikörper eingesetzt werden. Bei Patienten mit i.v.-steroidrefraktärer Colitis ulcerosa waren Cyclosporin-A und Infliximab in einer vergleichenden Untersuchung gleich wirksam. Das primäre Ansprechen innerhalb einer Woche betrug ca. 85 %, die Colektomie-Rate innerhalb von 3 Monaten ca. 20 %.

Ähnlich wie beim Morbus Crohn ist auch bei der Colitis ulcerosa die Kombinationstherapie mit Infliximab plus Azathio-

prin wirksamer ist als die Monotherapie (Ansprechrate nach 16 Wochen in der Kombinationsgruppe 77 %, in der Infliximab-Gruppe 69 %, in der Azathioprin-Gruppe 50 %) (UC-SUCCESS Studie). Bei Patienten mit mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa und Versagen von Corticosteroiden und/oder Immunsuppressiva erwies sich auch Adalimumab als wirksam, allerdings nur in einer höheren Induktionsdosis als beim Morbus Crohn (160/80 mg in Woche 0/2). Ob auch im Falle von Adalimumab ein Vorteil für eine Kombination mit Azathioprin besteht, ist nicht bekannt.

## Remissionserhaltung

Patienten, die unter der etablierten remissionserhaltenden Therapie mit Aminosalicylaten häufige oder schwere Schübe erleiden, sollten nach erneuter Remissionsinduktion eine immunsuppressive Therapie, bevorzugt mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erhalten. Patienten, die durch eine Anti-TNF-Therapie in Remission kamen, können diese Therapie zur Remissionserhaltung fortsetzen. Das frühe vollständige Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie ist ein guter prognostischer Indikator, der auf eine hohe langfristige Remissionsrate unter einer Anti-TNF Erhaltungstherapie hinweist, wie für Infliximab gezeigt wurde. Für eine Empfehlung zur optimalen Dauer einer remissionserhaltenden immunsuppressiven Therapie bei Colitis ulcerosa gibt es keine Daten; es liegt daher nahe, sich ähnlich wie beim Morbus Crohn zu verhalten.

## Arzneimittelsicherheit

Der Einsatz immunsuppressiver Medikamente erfordert die Beachtung not-

wendiger Voruntersuchungen, z. B. den Ausschluss von Tuberkulose und chronischer Hepatitis B bei geplanter Anti-TNF-Therapie, und Verlaufskontrollen, um die Therapie sicher zu gestalten und insbesondere um infektiöse Komplikationen zu vermeiden. Auch dazu geben die Leitlinien Hinweise. Der Impfschutz sollte komplettiert sein.

## Literatur

1. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F et al.: [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1094-1146.
2. Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al.: [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1276-1341.
3. Dignass A, van AG, Lindsay JO et al.: The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
4. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al.: European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62.

## Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare von Abbott, Dr. Falk, medUpdate, Recordati Beratertätigkeit für Dr. Falk

*Prof. Dr. med. Volker Gross, Amberg  
gross.volker@klinikum-amburg.de*

## FAZIT

Therapieziel bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist das Erreichen einer langfristigen Remission und einer guten Lebensqualität. Bei Patienten mit steroidrefraktären akuten Krankheitsschüben, Steroidabhängigkeit, chronisch aktivem Verlauf oder häufigen Rezidiven sind Immunsuppressiva indiziert. Es stehen die konventionellen Immunsuppres-

siva Azathioprin (erste Wahl), 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclosporin A und Tacrolimus sowie die Anti-TNF-Antikörper Adalimumab und Infliximab zur Verfügung. Der Impfstatus sollte komplettiert werden. Aktuelle Leitlinien geben Hinweise für ihren differenzierten Einsatz.

# Behandlung der Herzinsuffizienz. Gibt es einen Klasseneffekt bei Beta-Rezeptorenblockern?

1960 wurden die Beta-Rezeptorenblocker in die Kardiologie eingeführt. Wegen der negativ inotropen Eigenschaften galten sie bei Herzinsuffizienz als kontraindiziert. Erste Versuche mit Pronethanol (einem frühem Beta-blocker) führten auch zu dramatischen Verschlechterungen. Nach der Erkenntnis einer erhöhten Sympathikusaktivität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kam es bei der Behandlung mit Beta-blockern zu ersten Erfolgen, die Ende des letzten Jahrhunderts mit Langzeitstudien belegt werden konnten.

Langzeitstudien (MDC-, CIBIS-, USCP-, MERIT-HF-, COPERNICUS-, SENIORS-Studien) führten zur Zulassung bei der Indikation „chronische Herzinsuffizienz“ für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol meist in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika, gegebenenfalls mit Herzglykosiden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat) und bei  $\geq 70$ -jährigen Patienten zur Standardtherapie (Nebivolol). Atenolol, Bucindolol und Metoprololtartrat wurden nach den Ergebnissen von Langzeitstudien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz nicht zugelassen (Sturm et al., COMET- und BEST-Studie (1)). Bei den Substanzen, die zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz heute zugelassen sind, konnte konfirmatorisch eine Reduktion des primären Endpunktes nachgewiesen werden (Gesamt-Mortalität bei Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat und des kombinierten Endpunktes Gesamt-Mortalität oder Hospitalisation wegen kardiovaskulärer Erkrankung bei Nebivolol).

Systematische Übersichten, Meta-Analysen, Netzwerk-Meta-Analysen und Bayesian Netzwerk-Meta-Analysen legen nahe, dass es sich bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Beta-blockern um einen Klasseneffekt han-

delt und dass keine der Substanzen als überlegen hinsichtlich der Wirksamkeit eingestuft werden kann (2).

Führt man Meta-Analysen zur Erkennung der Variationsbreite der Ergebnisse von Originalstudien durch, muss die Wahl der Parameter berücksichtigt werden. Da die Fallzahl in den hier vorliegenden Studien sehr unterschiedlich war, ist es deshalb notwendig, sowohl die Odds ratio als auch das relative Risiko und die Risikodifferenz zu verwenden. Ferner ist zu berücksichtigen, ob ein Fixed-effect- oder ein Random-effect-Model verwandt wird. Beim Fixed-effect-Model geht man davon aus, dass jede Studie den gleichen Therapieeffekt hat und Unterschiede nur durch den Zufall bestehen. Die Verteilung des Therapieeffektes sollte normal sein, es wird nur die Varianz innerhalb der Studien, aber nicht zwischen den Studien berücksichtigt. Eine Generalisierbarkeit auf die Gesamtpopulation ist nicht möglich.

Beim Random-effect-Modell besteht kein einheitlicher („fixer“) Therapieeffekt. Zwischen den Studien können uneinheitliche Ergebnisse bestehen. Diese uneinheitlichen Ergebnisse sollten normal verteilt sein. Mit dem Random-effect-Modell wird die Varianz zwischen den Gruppen bestimmt, womit eine Generalisierbarkeit auf Populationen möglich ist. Eine Heterogenität kann mit dem Chi<sup>2</sup>-Test bestimmt werden. Liegt keine Signifikanz vor, kann man von einer Homogenität ausgehen und das Fixed-effect-Modell anwenden. Bei Signifikanzen ist wegen der Heterogenität das Random-effect-Modell notwendig. Bei der Inkonsistenz (I<sup>2</sup>) geht man von einer unbedeutenden Heterogenität aus, wenn sie zwischen 0 und 40 % liegt, von einer mittelgradigen zwischen 30 und 60 %, von einer substantiellen zwischen 50 und 90 % und von einer beträchtlichen zwischen 75 und 100%. Die Ana-

lyse kann mit der Inverse-Varianz-Methode, mit der Peto-Methode oder mit der Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt werden. Bei der Inverse-Varianz-Methode geht man davon aus, dass, je kleiner der Standardfehler ist, desto größer das Gewicht einer Studie ist. Die Peto-Methode ist geeignet, wenn nur kleine Therapie-Effekte bestehen und die Ereignisse nicht sehr häufig sind. Es sollten annähernd gleich viele Patienten in der experimentellen und in der Kontrollgruppe vorliegen. Die besten statistischen Eigenschaften liegen beim Mantel-Haenszel-Test vor. Dieser ist auch anwendbar bei kleineren Studien mit niedriger Fallzahl und stärkerer Varianz. Da bei den Studien sehr unterschiedliche Patientenzahlen vorlagen und die Ergebnisse auch innerhalb der Studien bei einer mittelgradigen Heterogenität variierten, wurden alle Methoden (Inverse Varianz, Peto, Mantel-Haenszel) und Modelle (Fixed- und Random-effect-Modell) durchgeführt. Auch wurden die Ergebnisse für das relative Risiko, für die Odds ratio und die Risikodifferenz ermittelt und die dazugehörigen 95 % Konfidenzintervalle berechnet. Geht man von allen 21 Studien aus, ergeben sich nach den verschiedenen Methoden, Modellen und Messparametern signifikante Ergebnisse zugunsten der Betarezeptorenblocker. Die Ergebnisse veränderten sich nicht, wenn nur die signifikanten bzw. die nicht-signifikanten Studien zusammengefasst wurden. Wurden Studien mit  $< 500$  Patienten zusammengefasst, kam es nur noch zum Teil zu grenzwertigen Signifikanzen, bei  $< 300$  Patienten lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe vor.

Während mit Carvedilol und Bisoprolol bei sämtlichen Methoden, Modellen und Messparametern signifikante Ergebnisse vorliegen, zeigen sich unter Metoprolol teilweise nicht-signifikante Ergebnisse,

und bei Atenolol, Bucindolol und Nebivolol liegen keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Gesamt-Mortalität vor. Diese Fakten sprechen gegen einen Klasseneffekt der Betarezeptorenblocker bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz und geben Carvedilol und Bisoprolol bei dieser Indikation den Vorzug.

Es ist zu vermuten, dass die Erweiterung der Meta-Analyse auf eine Netzwerk-Meta-Analyse oder eine Bayesian-Netzwerk-Meta-Analyse Ergebnisse fördern, die für einen Klasseneffekt der Betarezeptorenblocker bei der Behandlung der Herzinsuffizienz sprechen. Auch muss man berücksichtigen, dass diese Verfahren erst in der Entwicklung sind, im Vergleich zu direkten Vergleichen diskrepante Datensätze aufweisen und Ergebnisse von den Inkonsistenzen und Heterogenitäten abhängen, die die Ähnlichkeits-, Homogenitäts-, und Konsistenz-Annahmen nicht erfüllen (3). Unterschiedliche Wirkungen und Wirksamkeiten der Betarezeptorenblocker könnten auf pharmakologischen Unterschieden beruhen. Allen Betarezeptorenblockern ist gemeinsam, dass sie die bei der Herzinsuffizienz erhöhte Sympathikusaktivität reduzieren. Bei Carvedilol handelt es sich um eine nicht-selektive Beta-Rezeptoren-blockierende Substanz mit vasodilatierenden Eigenschaften. Die Vasodilatation erfolgt primär aufgrund einer selektiven  $\alpha_1$ -Rezeptorenblockade. Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität und wirkt Membran-stabilisierend. Die zusätzliche vasodilatatorische Eigenschaft könnte sich günstig auswirken, ebenso die Membran-stabilisierende Wirkung und eine starke antioxidante Wirkung, die freie Sauerstoff-radikale bindet. Letztere Eigenschaft haben auch die Metaboliten von Carvedilol. Carvedilol weist noch zusätzlich eine antiproliferative Wirkung auf die Zellen der glatten Gefäßmuskulatur auf. Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta-1-Rezeptorblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende, noch relevante Membran stabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den Beta-2-Rezeptoren der glatten Muskulatur und der Bronchien auf. Die Beta-Selektivität von Bisoprolol geht über den

therapeutischen Dosisbereich hinaus. Auch Metoprolol ist ein selektiver Beta-1-Rezeptorenblocker und die Dosierung ist deutlich niedriger als für die Blockade von den Beta-2-Rezeptoren. Die Membran-stabilisierende Wirkung ist unbedeutend. Nebivolol ist ein kompetitiver und selektiver Beta-Rezeptorenblocker, der aufgrund einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/NO-Stoffwechselweg schwache vasodilatierende Eigenschaften besitzt. Die selektive Beta-Rezeptorenblockade wird dem D-Enantiomer zugeschrieben.

Der *Wirkungsmechanismus* der Betarezeptorenblocker bei der Behandlung der Herzinsuffizienz ist noch nicht eindeutig geklärt. Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen, die zu einer Down-Regulation der Beta-1-adrenergen Rezeptoren führt. Durch die Gabe von Beta-1-Rezeptor-Antagonisten kommt es zu einer Up-Regulation der Beta-1-adrenergen Rezeptoren, wobei man früher angenommen hat, dass dies dem Wirkungsmechanismus entspricht. In Tiermodellen hat sich jedoch keine Korrelation zwischen der Wirksamkeit und der Up-Regulation der Beta-1-adrenergen Rezeptoren ergeben. Die Wirksamkeit wird nach neueren Untersuchungen auf das fetale Genprogramm zurückgeführt. Durch eine Negativregulation der MikroRNAs oder Degradierung der Gen-Expression kommt es weniger häufig zu Arrhythmien, Apoptose und zu einer vermehrten Angiogenese und Kontraktilität sowie zu einer Verminderung der Hypertrophie und der Fibrose, was letztendlich dann zu einer Verbesserung der Struktur und Funktion des Herzens führen kann. Die veränderte Genexpression führt zu einer vermehrten Aktivität des sarkoplasmatischen Retikulums hinsichtlich der Ca-ATPase und mRNA, was zu einer Vermehrung der  $\alpha$ -Myosin heavy chain mRNA führt und zu einer Verminderung der  $\beta$ -Myosin heavy chain mRNA. Die G-Protein-abhängige Signalisierung hat sich als kardiotoxisch erwiesen, die  $\beta$ -Arrestin-abhängige Signalisierung jedoch als kardioprotektiv (4). Es wird angenommen, dass Carvedilol den G-Protein-Signalweg antagonisiert und den  $\beta$ -Arrestin-Signalweg stimu-

liert. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass es unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften gibt, die sich z. B. in einer verbesserten Wirksamkeit von Carvedilol und Bisoprolol zeigen. Diese molekulargenetischen Befunde sprechen gegen einen Klasseneffekt der Betarezeptorenblocker bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, zeigen andererseits in den weiteren Forschungen Mechanismen auf, die bei anderen Betarezeptorenblockern verbessernd wirksam sein könnten (5).

## FAZIT

Will man in der praktischen Medizin nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis therapieren, so ist zu empfehlen, vorerst Carvedilol und Bisoprolol den Vorzug gegenüber den anderen Betarezeptorenblockern bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zu geben, bevor evtl. neuere Ergebnisse für einen Klasseneffekt sprechen. Nützlich für die Compliance wirkt sich auch aus, dass Carvedilol nur zweimal täglich und Bisoprolol sogar nur einmal täglich verordnet werden kann.

## Literatur

1. Sturm B, Pacher R, Strametz-Juranek J et al.: Effect of beta 1 blockade with atenolol on progression of heart failure in patients pretreated with high-dose enalapril. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 407-412.
2. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al.: Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f55.
3. Kiefer C, Sturtz S, Bender R: Prüfung der Konsistenzannahme bei Netzwerk Meta-Analysen: Ein Vergleich verschiedener Verfahren. Freiburg: 3rd joint Statistical Meeting DAGStat, March 18–22, 2013: 297.
4. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT et al.: Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357-1365.

5. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ et al.: A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 16657-16662.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. K. Wink, Gengenbach  
kwink@t-online.de

# Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern

Die europäische Agentur für die Zulassung von Arzneimitteln (European Medicines Agency, EMA) hat am 20. November 2012 für Apixaban, einem neuen oralen Blutgerinnungshemmer, eine Erweiterung der Indikationen vorgenommen. Diese betrifft die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter  $\geq$  75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II). Apixaban ist ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter, hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa.

Die empfohlene Dosis ist 2 x täglich 5 mg oral. Dosisanpassungen sind in der Fachinformation (1) vom Februar 2013 genau beschrieben und betreffen vergessene Einnahme, Umstellungen, eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion, Körpergewicht, Geschlecht, ältere Patienten, Kinder und Jugendliche, Art der Anwendung. Ebenso sind aufgeführt die Gegenanzeigen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit, sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen sind vor allem Blutungen und deren Folgen. Beobachtet wurden jedoch auch Thrombozytopenien, Überempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit und Erhöhung der Transaminasen. Die Pharmakokinetik, eine Messung der gerinnungshemmenden

Wirkung, die Maßnahmen bei Blutungen sind im Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Orale Antikoagulanzen bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern nachzulesen“ (2). Die Grundlage für die Zulassung waren die AVERROES- und die ARISTOTLE-Studie. Bei ersterer erfolgte ein Vergleich mit Acetylsalicylsäure, wobei die Studie vorzeitig wegen eines deutlich geringeren Risikos für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie in der Apixaban-Gruppe abgebrochen wurde. Bei letzterer erfolgte der entscheidende Vergleich mit Warfarin bei 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (3). Wie schon die RE-LY-Studie (Dabigatran) und die ROCKETS AF-Studie (Rivaroxaban) wurde die ARISTOTLE-Studie randomisiert verblindet als Nicht-Unterlegenheitsstudie von Apixaban gegenüber Warfarin durchgeführt. Getestet werden sollte eine Nicht-Unterlegenheit, wenn Apixaban in Relation zu Warfarin die obere Grenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls des relativen Risikos von 1,38 oder beim 99 %igen Konfidenzintervall von 1,44 nicht überschreitet. Für den primären Endpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie ergab sich eine Hazard Rate von 0,79 bei einem 99 %igen Konfidenzintervall von 0,66 – 0,95, also Überlegenheit ( $p = 0,01$ ), auch für größere Blutungen ( $p < 0,001$ ), wobei allerdings eine zuvor festgelegte Power von 90 % beim primären Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden konnte. Bezüglich eines hämorrhagischen Schlaganfalls kam es zwar zu einer sehr deutlichen relativen Risikoreduktion von 49 % jedoch nur von

0,42 % bei der absoluten Risikoreduktion, sodass 238 Patienten über 1,8 Jahre behandelt werden müssen, um einen hämorrhagischen Schlaganfall zu vermeiden.

Bei der Subgruppenanalyse fällt auf, dass bei Patienten evtl. keine präventive Wirkung besteht, wenn sie z. B. zuvor mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden, unter 65 Jahren waren, Vorhofflimmern nur paroxysmal auftrat, eine Herzinsuffizienz oder ein niedriger CHADS(2)-Score (Score 1 und 2) vorlag und das Kollektiv aus Europa stammte (bessere INR-Einstellung des Phenprocoumon?). Bei der Subgruppenanalyse zeigte es sich, dass größere Blutungen unter Apixaban verglichen mit Warfarin nicht signifikant seltener auftraten (4). Dies traf für die Subgruppen  $< 65$ , paroxysmales Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen und Europäern zu. Es ergeben sich daraus Zweifel, inwiefern die Ergebnisse auf die gesamte Bevölkerung übertragbar sind. Man muss sich insbesondere fragen, wie sähe das Ergebnis aus, wenn in der Warfarin-Gruppe eine höhere Rate der INR-Einstellungen zwischen 2,0–3,0 bestanden hätte (5)? Berücksichtigt werden sollte ferner, dass keine gesicherte Kontrolle und Therapie bei Blutungen besteht, dass die Kombination der oralen Antikoagulanzen (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) mit Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) mit einer deutlichen Zunahme von Blutungen bei Patienten mit akutem koronarem Syndrom verbunden ist, ohne dass ein Zusatznutzen erzielt wurde (6) und dass die Behandlung mit Phenpro-

coumon/Warfarin sehr viel preiswerter ist (7). Wenn auch die häufig unzureichende Einstellung von Vitamin-K-Antagonisten der Realität entspricht, sollte in erster Linie die Einstellung verbessert werden, bevor man auf die neuen Antikoagulanzen umstellt. In dieser Hinsicht ergibt die ARISTOLE-Studie keine neuen Gesichtspunkte gegenüber der RE-LY- und der ROCKET AF-Studie (8;9). Die Frage, ob die neuen Antikoagulanzen wirklich hinsichtlich Prävention von Schlaganfällen, TIAs und Amaurosis fugax sowie Blutungen überlegen sind, kann erst in Studien entschieden werden, wenn die Kontroll-Gruppe mit Vitamin-K-Antagonisten mindestens in 80 % auf einen INR von 2,0–3,0 eingestellt ist.

## FAZIT

Gut mit Vitamin K-Antagonisten einstellbare Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem INR zwischen 2,0–3,0 sollten z. Zt. nicht auf die neuen oralen Antikoagulanzen umgestellt werden.

## Literatur

1. Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2013.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Version 1.0. Berlin: AkdÄ, 2012.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
4. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al.: Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026.
5. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG et al.: The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 170-176.
6. Meyer FP: Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Sicherheit von Patienten mit akutem koronarem Syndrom unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 58-59.
7. Bausch J: Wirtschaftliche Verordnung in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 50-52.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Kurt Wink, Gengenbach  
kwink@t-online.de*

# Klinische Ergebnisse bei der Antibiotikatherapie von Infektionen des Respirationstraktes im Procalcitonin-Algorithmus

Wie wir bereits 2011 berichteten, kann eine Procalcitonin-(PCT)-gesteuerte Antibiotika-Therapie bakterieller Infektionen die Exposition der Patienten gegenüber Antibiotika verkürzen und damit den Selektionsdruck auf die Mikroorganismen im Hinblick auf eine Resistenzentwicklung verringern (1).

Zur Erinnerung: Der PCT-Grenzwert wurde in der zitierten Studie auf 0,5 µg/l festgesetzt. Patienten ohne Infektion

haben sehr niedrige PCT-Werte (< 0.1 µg/l), Patienten mit schweren Infektionen und Sepsis hingegen sehr hohe Werte. Die PCT-Konzentration steigt zwei bis drei Stunden nach Induktion an und erreicht nach 24 Stunden ihren Höchstwert. Werte  $\geq 2$  µg/l sind in hohem Maße mit einer Sepsis assoziiert. Nach erfolgreicher therapeutischer Intervention nehmen die PCT-Spiegel mit einer Halbwertszeit von etwa 24 Stunden wieder ab. Voraussetzung zur Verwen-

dung des PCT als Marker ist allerdings, dass die Bestimmung rasch und zu erschwinglichen Kosten erfolgen kann. Ideal wäre die kurzfristige parallele Verfügbarkeit des CRP- und PCT-Tests.

Im vorliegenden Übersichtsartikel des *Journals of American Medical Association* (2) wird die obige Aussage generell bestätigt. Wegen der großen Schwankungsbreite bakterieller Atemwegsinfektionen, von selbstlimitierend bis lebensbedroh-

lich, werden Respirationstrakt-Infektionen ziemlich häufig mit Antibiotika behandelt, auch in solchen Fällen, in denen dies nicht erforderlich ist, da es sich um eine Virusinfektion handelt. Hier kann der PCT-Verlauf helfen, die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikagabe zu treffen.

In die Untersuchung (2) wurden insgesamt 4.211 Patienten mit Respirationstrakt-Infektionen jeden Schweregrades aus 14 Studien einbezogen, die dem sogenannten PCT-Algorithmus folgend entweder mit Antibiotika behandelt wurden oder unbehandelt geblieben waren. Der Algorithmus besagte, dass eine Antibiotika-Verordnung nur bei erhöhtem PCT-Wert erfolgen durfte und eine Antibiotikatherapie bei Normalisierung der PCT-Werte abgesetzt werden musste. Es gab keinen Mortalitätsanstieg in der PCT-Testgruppe. Therapieversager waren seltener in der PCT-geführten Gruppe, sowohl bei Patienten, die in die Notfall-Aufnahme kamen, als

auch bei CAP-Patienten. Insgesamt war auch hier die Antibiotika-Exposition der Patienten in der PCT-Gruppe niedriger. Insbesondere war dies der Fall bei COPD-Patienten (48 % mit Antibiotika behandelte in der PCT-Gruppe gegenüber 73% in der nicht-PCT-geführten Gruppe).

## FAZIT

Bei der Auswertung von 14 Studien mit insgesamt 4.211 Patienten mit Infektionen der Atemwege war die Messung des PCT-Wertes und einer danach ausgerichteten Antibiotikatherapie nicht assoziiert mit einer erhöhten Mortalität oder häufigeren Therapieversagern. Die Ergebnisse zeigen, dass eine am PCT-Wert ausgerichtete Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen eine niedrigere Ordnungsrate von Antibiotika und auch eine kürzere Behandlungsdauer zur Folge hatte.

Patienten, bei welchen der PCT-Wert bestimmt wurde, hatten insgesamt eine kürzere Behandlungsdauer mit Antibiotika (7 Tage gegenüber 10 Tagen).

## Literatur

1. Adam D: Procalcitonin (PCT) als Verlaufsparemeter für bakterielle Infektionen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 9.
2. Schuetz P, Briel M, Mueller B: Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 2013; 309: 717-718.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor verneint

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

## Die therapieresistente Hypertonie

Im *British Medical Journal* wurde eine Übersichtsarbeit zu diesem Thema publiziert (1), die wir im Folgenden kurz zusammenfassen.

Ein Bluthochdruck, der mit drei Medikamenten in adäquater Dosierung inklusive eines Diuretikums nicht gut eingestellt werden kann, wird als therapieresistenter Bluthochdruck bezeichnet. Die Diagnose sollte mit einer Langzeitblutdruckmessung bestätigt werden, um eine „Weißkittelhypertonie“ auszuschließen.

Die Häufigkeit einer Therapieresistenz wird auf 10-20 % einer normalen Hochdruckpopulation geschätzt. Diese Patienten haben eine um 50 % höhere Wahrscheinlichkeit, ein kardiovaskuläres Er-

eignis innerhalb der nächsten 3,8 Jahre zu erleiden. Ursache dieses erhöhten Risikos ist häufig eine chronische Nierenerkrankung. Charakteristisch für Patienten mit schwer einstellbarem Hochdruck sind unter anderem Alter über 75 Jahre, Übergewicht, Diabetes, Endorganschäden und AVK.

Faktoren die mit einer „Pseudo-Resistenz“ einhergehen sind von Patientenseite aus eine Weißkittelhypertonie, eine schwere Atherosklerose, fehlende Adhärenz, nicht ausreichende Patientenschulung, ein schwieriges Arzt-Patientenverhältnis und psychische oder mentale Probleme. Von Arztseite können inadäquate Dosierung oder Auswahl der Medikamente, schlechte Kommunikation mit dem Patienten, schlechte Blut-

druckmesstechnik oder schlicht fehlende Kenntnisse des Arztes über Hypertonie eine Rolle spielen.

Eine zu schmale Manschette für dicke Arme kann auch einen erhöhten Blutdruck vortäuschen.

Eine sekundäre Hypertonie, also eine Hypertonie mit bekannter Ursache wie z. B. einem Nierenleiden, liegt in 5-10 % der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie vor und sollte ausgeschlossen werden. Blutdruckerhöhende Medikamente (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, Cortison), hoher Salzkonsum und Volumenüberladung können die Einstellung ebenfalls erschweren. In besonders schwierigen Fällen kann die überwachte Tabletteneinnahme mit

anschließender Blutdrucküberwachung oder auch der Nachweis von Medikamentenmetaboliten im Urin zur Kontrolle der Adhärenz hilfreich sein. Schon die einfache Befragung: „Wann nehmen Sie die Tabletten ein? Wie heißen sie oder welche Farbe haben sie?“ kann weiterhelfen, da adhärente Patienten dies genau angeben können.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Gewichtsabnahme, Vermeiden übermäßigen Alkoholkonsums, salzarme, ballaststoffreiche, fettarme Kost helfen den Blutdruck einzustellen. Am wichtigsten ist allerdings die Förderung der Adhärenz durch Schulung und eine gute Arzt-Patientenbeziehung.

Medikamentös wird die Dreierkombination ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, Calciumantagonist und Diuretikum nicht infrage gestellt. Was soll aber als viertes Medikament ergänzt werden? Eine doppelte RAS-Blockade wird nach der ONTARGET-Studie (2) nicht mehr empfohlen. In der NICE-Leitlinie wird die zusätzliche Gabe von 25 mg Spironolacton empfohlen (Anmerkung der Redaktion: Da Spironolacton in dieser Indikation nicht zugelassen ist, bedeutet dies „Off-label-Use“). Diese Empfehlung ist allerdings selbst in England nicht unumstritten (3). Der Kaliumhaushalt muss bei dem Aldosteronantagonisten insbesondere in der Kombination mit anderen kaliumsparenden Substanzen (in der Regel werden ja ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten schon eingesetzt) gut überwacht werden. Beträgt vor Ansetzen des Spironolacton der Kaliumspiegel mehr als 4,5 mval/l, braucht man die Gabe gar nicht erst zu versuchen. Eine schmerzhafte Gynäkomastie ist eine Spironolacton-Nebenwirkung, die sich noch nach Jahren entwickeln kann, nach Absetzen aber wieder reversibel ist. Alternativen sind dann Amilorid oder Eplerenon. Beide sind allerdings nicht ganz so gut blutdruckwirksam wie

Spironolacton. Amilorid ist in Deutschland nicht als Monopräparat erhältlich, Eplerenon ist relativ teuer (Tagestherapiekosten 2,76 Euro) und in der Indikation Hypertonie ebenfalls „Off-label-Use“. Insbesondere bei älteren Patienten kann auch die Entwicklung einer Hyponatriämie zum Absetzen zwingen.

Alternativ zur Gabe von Spironolacton kann das Diuretikum erhöht werden und/oder ein Betablocker zusätzlich gegeben werden. Weitere fernere Alternativen können Alphablocker, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Dihydralazin oder Minoxidil sein. Möglicherweise kann auch die Gabe von Medikamentenkombinationen in einer Tablette die Adhärenz verbessern.

Renale Denervation und Baroreflexrezeptorstimulation sind beides relativ neue Therapieoptionen, zu denen Untersuchungen an größeren Patientenzahlen und mit harten Endpunkten allerdings noch ausstehen.

Eine vergleichende Studie, um die besten Behandlungsmöglichkeit herauszufinden, ist die noch laufende PATHWAY-Studie (Prevention And Treatment of resistant Hypertension With Algorithm guided therapy, [www.bhsoc.org/clinical\\_research.stm](http://www.bhsoc.org/clinical_research.stm)). Eine epidemiologische

Studie zur therapieresistenten Hypertonie ist ebenfalls unterwegs: The Resistant Arterial Hypertension Cohort Study (RAHyCo) ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) Identifier NCT01083017).

## Literatur

1. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC et al.: Resistant hypertension. *BMJ* 2012; 345: e7473.
2. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
3. Sofat R, Casas JP, Grosso AM et al.: Could NICE guidance on the choice of blood pressure lowering drugs be simplified? *BMJ* 2012; 344: d8078.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## FAZIT

Eine therapieresistente Hypertonie tritt in 10-20 % einer normalen Hochdruckpopulation auf. Ein standardisiertes Vorgehen nach Ausschluss sekundärer Ursachen mit der Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern, Calciumantagonisten und einem Diuretikum zusammen mit nichtmedikamentösen Maßnahmen und einer Verbesserung der Adhärenz

(Therpietreue) wird vorgeschlagen. Betablocker treten in den Hintergrund. Kritisch diskutiert werden muss unserer Ansicht nach die Empfehlung von Spironolacton als vierter medikamentöser Behandlungsoption, die bisher nicht ausreichend durch Studien belegt zu sein scheint.

# Hydrochlorothiazid oder Chlortalidon?

Diuretika – vor allem Thiazide – sind in niedriger Dosierung besonders für ältere Patienten Antihypertensiva der ersten Wahl. Zwei Wirkstoffe stehen immer wieder im Fokus des Interesses:

Hydrochlorothiazid (HCT-Generika): Halbwertszeit 4 – 5 Std., Wirkungsdauer 6 – 12 Std., Dosierung 12,5 mg oder 25 mg täglich.

Chlortalidon (Hygroton®): Halbwertszeit 35 – 54 Std., Wirkungsdauer > 48 Std., Dosierung 12,5 mg oder 25 mg täglich, aber auch 25 mg oder 50 mg alle 2 Tage, manchmal empfohlen mit einer höheren Initialdosis von 12,5 mg bis 50 mg täglich.

In Deutschland wird – bezogen auf Monopräparate – Hydrochlorothiazid etwa 40 x häufiger verordnet als Chlortalidon, das aber in der Gunst der Ärzte zuzunehmen scheint, da die Wirkungsdauer durch die lange Halbwertszeit stabiler ist – selbst dann, wenn es zu Einnahmeunregelmäßigkeiten kommt (1).

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Ontario/Kanada wurde Chlortalidon mit Hydrochlorothiazid verglichen (2). Einbezogen wurden Patienten  $\geq 66$  Jahre, die die Wirkstoffe erstmals bekamen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1993 bis 2010. Erfasst wurden 10.384 Chlortalidon- und 19.489 Hydrochlorothiazid-Patienten.

Im Mittel erhielten die Patienten 27,3 mg Chlortalidon täglich (12,5 mg 11 %, 25 mg 70 %, 50 mg 10 %) oder 18,3 mg Hydrochlorothiazid (12,5 mg 67 %, 25 mg 24 %, 50 mg 5 %).

In Bezug auf den zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunkt (Tod oder Hospitalisation wegen akutem Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder ischämischem Schlaganfall) gab es keine Differenzen zwischen den beiden Kohorten (Ereignisse pro 100 Personen-Jahre): Chlortalidon 3,2 und Hydrochlorothiazid 3,4 (adjustierte Hazard-Ratio mit 95 % Konfidenzintervall: 0,93 [0,81 – 1,06]).

Dagegen traten unter Chlortalidon wesentlich häufiger Hypokaliämien (3,06 [2,04 – 4,58]) und Hyponatriämien (1,68 [1,24 – 2,28]) auf als unter Hydrochlorothiazid.

Nun sind die Aussagen epidemiologischer Studien immer zurückhaltend zu interpretieren, da nicht alle Faktoren (Confounder) zu kontrollieren sind. So erhielten die Chlortalidon-Patienten häufiger Beta-Blocker als Komedikation, während die Hydrochlorothiazid-Patienten häufiger orale Antidiabetika und ACE-Hemmer bekamen. Außerdem erhielten die kanadischen Patienten vergleichsweise hohe Chlortalidon-Dosen im Gegensatz zu Hydrochlorothiazid.

## Literatur

1. Oßwald H, Mühlbauer B: Diuretika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012; 597-611.

2. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z et al.: Chlortalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 447-455.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,  
Wanzleben-Börde  
U\_F\_Meyer@gmx.de*

## FAZIT

Trotz aller Limitationen der vorliegenden Studie kann man sagen, dass Hydrochlorothiazid und Chlortalidon sich im Hinblick auf ihre positive Wirkung nicht unterscheiden. Unter Chlortalidon treten aber häufiger Elektrolytentgleisungen (insbesondere Hypokaliämien) auf als

unter Hydrochlorothiazid. Möglicherweise hängt das mit der wesentlich längeren Halbwertszeit von Chlortalidon zusammen, wodurch es leichter zu einer ungewollten Kumulation kommen kann – vor allem bei älteren Patienten mit beginnender Einschränkung der Nierenfunktion.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Niedrig dosiertes Colchicin bei koronarer Herzkrankheit? Noch ist alles offen

Colchicin, ein Alkaloid der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*), wurde schon von den griechischen Ärzten des Altertums zur Behandlung der Gicht benutzt. Wiederentdeckt wurde diese Wirkung 1814 in Großbritannien (1). Auch zur

Carcinomtherapie (z. B. Leukämien) und bei allergischen Erkrankungen wurde Colchicin eingesetzt (2). Da wegen der zytotoxischen Eigenschaften bereits in den üblichen therapeutischen Dosen häufig Nebenwirkungen (Diarr-

hoen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Leukopenien, Myoneuropathien, Hautveränderungen, Haarausfall) auftreten, wird Colchicin heute nicht mehr als Mittel der ersten Wahl bei Gichtanfällen empfohlen. Es wirkt nicht besser als

die üblichen nichtsteroidalen Antirheumatika (3).

Nun erreicht uns eine „sensationelle“ Nachricht aus dem Heart Research Institute of Western Australia:

Niedrig dosiertes Colchicin zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

In die LoDoCo (Low-Dose Colchicine)-Studie (4) wurden Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit eingeschlossen. Sie erhielten ihre übliche medikamentöse Therapie und wurden zusätzlich randomisiert: Colchicin (0,5 mg täglich) oder kein Colchicin (Kontrolle). Auf ein Colchicin-Placebo wurde verzichtet. Dafür war der Auswerter hinsichtlich der Behandlungsallokation verblindet. In Tabelle 1 sind weitere Studiendetails und die Ergebnisse dargestellt.

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (akutes koronares Syndrom, Herzstillstand außerhalb der Klinik oder nicht kardioembolischer ischämischer Schlaganfall) wurde im Mittel nach drei Jahren in der Kontrollgruppe von 16 % der Patienten erreicht, in der Colchicin-Gruppe dagegen nur von 5,3 %. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 10,7 % und einem erstaunlichen NNT-Wert von 9! Üblicherweise betragen

die NNT-Werte anderer therapeutischer Interventionen bei dieser Indikation über 30. Allerdings traten trotz der niedrigen Dosis Colchicin-typische Nebenwirkungen auf, vor allem intestinale Probleme.

Die Autoren machen sich auch Gedanken über einen möglichen Wirkungsmechanismus. Colchicin hat antiinflammatorische Eigenschaften. Die damit verbundene Hemmung der Granulozytenproliferation könnte zu einer Stabilisierung der koronaren Plaques führen und dadurch das Risiko der Krankheitsprogression herabsetzen. Als weiterer Hinweis auf die entzündungshemmende Wirkung der Substanz ist es auch zu werten, dass unter niedrig dosiertem Colchicin eine Reduktion des C-reaktive Proteins (CRP) beobachtet wurde.

### Limitationen der Studie

Die Autoren fordern selbst umfangreichere Studien, um die Ergebnisse zu verifizieren oder zu falsifizieren. Wir kennen ja aus der Vergangenheit viele Studien, die zunächst Hoffnungen nährten (z. B. ELITE, TRIUMPH, Tarenflurbil) und später nach umfangreicheren, multizentrischen Design enttäuschten. Auch eine Placebo-Kontrolle und Doppelblind-Bedingungen sind unverzichtbar.

### Was könnten Probleme in der klinischen Routine werden?

Die Autoren sind auch in dieser Hinsicht sehr kritisch. Da selbst unter dieser niedrigen Colchicin-Dosis (0,5 mg täglich) Myalgien und Myositiden auftraten, könnte es sein, dass die übliche zusätzliche Therapie mit Statinen gehäuft zu Rhabdomyolysen führt, insbesondere bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion. Da die therapeutische Breite von Colchicin recht gering ist und die terminale Eliminationsphase über mehrere Tage reicht, ist ein Risiko durch versehentliche Überdosierungen in der Praxis nicht von der Hand zu weisen.

### FAZIT

#### Colchicin-Renaissance?

Die LoDoCo (Low-Dose Colchicine)-Studie eröffnet eine interessante Perspektive für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Dringend erforderlich ist aber eine prospektive, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Studie, um die Nutzen-Schaden-Relation valide bewerten zu können.

**Tabelle 1: LoDoCo (Low-Dose Colchicine)-Trial (modifiziert nach 4)**

532 Patienten (67 ± 9 Jahre, 89 % Männer) mit stabiler koronarer Herzkrankheit seit mindestens 6 Monaten wurden inkludiert. Komorbidität: Diabetes 30 %; Interventionen: koronarer Bypass 19 %, perkutane koronare Angioplastie 58 %; Komedikation: Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel 94 %, Statine 95 %, Beta-Blocker 66 %, Calciumkanalblocker 14 %, ACE-Hemmer 58 %. Randomisation: Colchicin (0,5 mg täglich) versus Kontrolle. Therapie: im Mittel 3 Jahre, Minimum 2 Jahre.

Ereignis	Kontrolle (n=250) %	Colchicin (n=282) %	ARR %	NNT n	HR (95 % CI) n	P
Primärer Endpunkt	16,0	5,3	10,7	9	0,33 (0,18-0,59)	< 0,001
Akutes koronares Syndrom	13,6	4,6	9,0	11	0,33 (0,18-0,63)	< 0,001
Stent bezogen	1,6	1,4	0,2	500		n. s.
Nicht Stent bezogen	12,0	3,2	8,8	11	0,26 (0,12-0,55)	< 0,001
Herzstillstand	0,8	0,35	0,45	222	0,47 (0,04-5,15)	0,534
Ischäm. Schlaganfall	1,6	0,35	1,25	80	0,23 (0,03-2,03)	0,184
Tod, total	4,0	1,4	2,6	38		
Nebenwirkungen						
Intestinale Beschwerden	—	13,5				
Myalgie	—	0,9				
Andere*	—	1,6				

\*Myositis, Rash, Alopecie, Juckreiz, periphere Neuritis (jeweils 1 Ereignis)

ARR: absolute Risikoreduktion    NNT: number needed to treat    HR: Hazard Ratio    CI: Konfidenzintervall    n.s.: nicht signifikant

## Literatur

1. Trendelenburg P; Kraye O, Kiese M (Hrsg.): Grundlagen der Allgemeinen und Speziellen Arzneiverordnung. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1952: 186.
2. Kern W (Hrsg.): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis für Apotheker, Arzneimittelhersteller, Drogisten, Ärzte und Medizinalbeamte. Zweiter Ergänzungsband, Teil I. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1958: 892.
3. Gicht. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neuisenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 1059-1067.
4. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL: Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 404-410.

## 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.

## Constella® (Linaclotid)

### Indikation

Constella® ist zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen zugelassen.

### Bewertung

Constella® (Linaclotid) wurde basierend auf einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie zugelassen (MCP-103-302). Es wurden 805 Patienten, die die Rome-II- bzw. Rome-III-Kriterien<sup>1</sup> eines RDS erfüllten, in die Studie eingeschlossen (mittleres Alter 44,3 Jahre, 89,6% weiblich). Die Patienten wurden für 26 Wochen behandelt.

Die Ansprechrate bezüglich der primären Endpunkte lag für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ bei 54,1% für Linaclotid vs. 38,5% für Placebo ( $p < 0,0001$ ) und für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ bei 39,4% für Linaclotid vs. 16,6% für Placebo ( $p < 0,0001$ ). Etwa 10% der Studienteilnehmer waren Männer. Die Wirkung von Linaclotid bezüglich des primären Endpunkts „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ war bei Männern nicht signifikant gegenüber Placebo. Die Nebenwirkungsrate war höher in der Linaclotid-Gruppe mit 65,4% vs. 56,6% bei Placebo. Die häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe in der Linaclotid-Gruppe mit 19,7% vs. 2,5%

bei Placebo. Fast 10% der Patienten haben die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Linaclotid ist für Patienten mit RDS-O, die auf bisher verfügbare RDS-Medikamente nicht ansprechen, eine Therapiealternative. Da jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung anspricht, sollte diese bei Nichtansprechen nach vier Wochen beendet werden. Vorsicht ist wegen der Nebenwirkung Diarrhoe bei Patienten mit einem höheren Risiko für Exsikkose geboten (z. B. älteren Patienten).

<sup>1</sup> Definition und Diagnosekriterien für das Reizdarmsyndrom: [http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19\\_RomeIII\\_apA\\_885-898.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf)

## Pharmakologie und klinische Studien

Linaclotid ist ein vollsynthetisches, aus 14 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches durch Aktivierung von Guanylatcyclase-C-Rezeptoren (GC-C) auf der luminalen Seite des Epithels von Dünndarm und Kolon wirkt. Die GC-C-Rezeptor-Aktivierung führt zu einem intra- und extrazellulären Anstieg von cyclo-Guanosinmonophosphat (cGMP). cGMP aktiviert den Cystic Fibrosis Transmembrane Conduction Regulator (CFTR), was zur Sekretion von Bikarbonat, Chlorid und Wasser führt. Hieraus resultie-

ren Stuhlauflockerung und Verkürzung der Darmpassage. Diskutiert wird, dass cGMP die Schwelle der Colon-Nozizeption erhöht und so schmerzhemmend wirkt.

Linaclotid wird peroral als Kapsel verabreicht und in nur geringen Mengen resorbiert.

Außer der beschriebenen Zulassungsstudie MCP-103-302 (MCP) liegt eine weitere große Phase-III-Studie vor: LIN-MD-31 (LIN) (802 Patienten, mittleres Alter 43,5 Jahre, 90,5 % weiblich). Diese wies jedoch nur eine Behandlungsdauer

von zwölf Wochen auf, erfüllte somit nicht die europäischen Richtlinien für Studiendauern für Langzeitmedikation und wurde deshalb beim Zulassungsverfahren nur unterstützend berücksichtigt. Außerdem gab es in dieser Studie nach den zwölf Behandlungswochen eine erneute Randomisierung der Patienten in der Linaclotid- oder der Placebo-Gruppe für weitere vier Wochen. Diese Phase fehlte leider bei der Hauptzulassungsstudie MCP und wäre unter anderem wichtig für die Beurteilung von Rebound-Effekten gewesen.

In der Zulassungsstudie war der Gebrauch von stabilen Dosen von Ballaststoffen, Stuhlweichmachern und Probiotika erlaubt. Offizielles Bedarfsmittel war Bisacodyl.

Die Ansprechrate bezüglich der primären Endpunkte lag in der LIN-Studie für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ bei 54,8 % für Linaclotid vs. 41,8 % für Placebo ( $p = 0,0002$ ) und für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ bei 37,0 % für Linaclotid vs. 18,5 % für Placebo ( $p < 0,0001$ ). In der gepoolten Analyse unterschied sich bei Männern die Ansprechrate für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ nicht signifikant von Placebo (44,3 % vs. 36,0 %), die Ansprechrate für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ unterschied sich signifikant von Placebo (30,0 % vs. 15,7 %).

Die gepoolte Analyse der Nebenwirkungen in den beiden Phase-III-Studien zeigte eine Nebenwirkungsrate von 60,8 % für Linaclotid vs. 54,9 % für Placebo, wobei die meisten häufiger gemeldeten Nebenwirkungen Symptome darstellten, welche zum Erscheinungsbild von RDS-O gehören, mit Ausnahme der Diarrhoe, die in der Linaclotid-Gruppe eine Häufigkeit von 19,8 % zeigte vs. 3,0 % in der Placebo-Gruppe. Fast 10 % der Patienten mussten die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen.

Linaclotid ist für Patienten mit RDS-O, die auf Ballaststoffe, Lactulose und Probiotika nicht ansprechen, eine Therapiealternative. Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linaclotid im Vergleich zu sekretorischen

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Constella® (Linaclotid)	
Ältere Patienten	Es liegen nur begrenzte Daten zum Einsatz bei älteren Patienten (> 65 Jahre) vor. Aufgrund des erhöhten Risikos für Diarrhoe, das in den klinischen Studien beobachtet wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei Behandlung mit Linaclotid geboten.
Kinder und Jugendliche	Linaclotid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Da bekannt ist, dass der GC-C-Rezeptor bei sehr jungen Patienten überexprimiert wird, könnten Kinder < 2 Jahre besonders empfindlich auf die Wirkungen von Linaclotid reagieren.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten.
Anwendung bei Schwangeren	Nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Schwangeren. Die Anwendung von Linaclotid während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.
Anwendung bei Stillenden	Keine Daten zur Anwendung in der Stillzeit. Die Anwendung von Linaclotid während der Stillzeit sollte vermieden werden.

## Dosierung und Kosten

Constella® (Linaclotid)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 4 Wochen [€] <sup>2</sup>
Hartkapseln	1 x 290 µg	99,31

Stand Lauerstaxe: 01.07.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Laxantien (z. B. Bisacodyl) oder osmotisch wirkenden Laxantien (z. B. Macrogol) vor. Nur 5 % der Patienten waren > 65 Jahre und ca. 10 % der Studienteilnehmer waren männlich. Linaclotid kann aktuell als Reservemedikament für Patienten angesehen werden, welche auf Ballaststoffe, Lactulose, Probiotika sowie osmotische und sekretorische Laxantien nicht ansprechen. Da jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung mit Linaclotid anspricht, sollte die Behandlung bei Nichtansprechen nach vier Wochen beendet werden. Vorsicht ist geboten wegen der Nebenwirkungen bei Patienten mit einem höheren Risiko für Exsikkose (z. B. älteren Patienten).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Diarrhoe.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Virale Gastroenteritis, Bauchschmerzen, Flatulenz, abdominale Distension, Schwindelgefühl.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Stuhlinkontinenz, Drang zur Stuhlentleerung, Hypokaliämie, Dehydratation, Appetit vermindert, Orthostasesyndrom.

**Sehr selten** ( $\geq 1/10.000$ ): Bikarbonat im Blut erniedrigt.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

### Interaktionen:

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern oder Laxantien oder NSAR kann das Diarrhoerisiko erhöhen.

### Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Linaclotid oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastro-intestinaler Obstruktion.

### Warnhinweise:

Constella® sollte nur angewendet werden, wenn organische Erkrankungen ausgeschlossen wurden und mittelschweres oder schweres RDS-O diagnostiziert wurde.

Patienten sollen über ein mögliches Auftreten von Diarrhoe während der Behandlung aufgeklärt werden. Sollte es unter der Behandlung zu schwerer oder anhaltender Diarrhoe kommen, muss ein Arzt konsultiert werden. Im Falle von anhaltender (z. B. mehr als eine Woche) oder schwerer Diarrhoe sollte Linaclotid bis zum Abklingen der Diarrhoe-Episode abgesetzt und ärztlicher Rat gesucht werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektro-

lythaushaltes aufweisen (z. B. ältere Personen, Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Hypertonie). In diesen Fällen sollte eine Elektrolytkontrolle erwogen werden.

Linaclotid wurde nicht an Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie etwa Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, untersucht. Die Anwendung von Linaclotid bei diesen Patienten kann deshalb nicht empfohlen werden.

Die Einnahme von Linaclotid nach dem Essen hatte häufigeren und weicheren Stuhl sowie mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse zur Folge als im nüchternen Zustand. Die Kapsel sollte 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen 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) Constella®, erschienen am 30.11.2012.

Stand: 12.07.2013

## Xarelto® (Rivaroxaban) – neu zugelassene Indikation

### Indikation

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

### Bewertung

Die initiale therapeutische Antikoagulation mit einem niedermolekularen oder synthetischen Heparin in therapeutischer Dosierung mit nachfolgender längerfristiger Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gilt als Standard in der Behandlung und Rezidivprophylaxe der TVT und LE. Bei Behandlungs-

zeiten bis zu drei Monaten ist Rivaroxaban durch den Wegfall eines regelmäßigen Monitorings leichter handhabbar, allerdings kann die fehlende Kontrollierbarkeit des Gerinnungsstatus auch von Nachteil sein. In der Anwendung ab drei Monaten müssen die erheblich höheren Therapiekosten berücksichtigt werden. Auch bei Patienten mit schwieriger INR-Einstellung trotz guter Compliance oder bei Patienten, die für eine INR-Testung nicht geeignet sind, stellt Rivaroxaban eine Alternative dar. Insgesamt war das Auftreten von Blutungen unter Rivaroxaban etwas geringer als unter VKA. Ein Nachteil ist

jedoch, dass für Rivaroxaban kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. Daher ist Rivaroxaban nicht per se die bessere Alternative bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min wird nicht empfohlen. Das Blutungsrisiko wird durch die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern, wie z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel stark erhöht. Deshalb sollte die Indikation für die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban und Thrombozytenfunktionshemmern so restriktiv wie möglich gestellt werden.

## Pharmakologie und klinische Studien

Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor Xa, der oral resorbiert wird. Die Inhibition von Faktor Xa hemmt die Thrombinbildung. Dadurch wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt. Rivaroxaban hat keinen Einfluss auf die thrombininduzierte Plättchenaggregation, der primäre Wundverschluss bleibt intakt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban beträgt 80–100 %. Die Halbwertszeit liegt bei 7–11 Stunden. Ca. 2/3 der Dosis von Rivaroxaban werden metabolisiert, die

Metabolite werden über die Niere (50 %) und die Fäzes (50 %) ausgeschieden. Ca. 1/3 der eingenommenen Dosis wird unverändert über die Niere ausgeschieden.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 3449 Patienten mit TVT ohne symptomatische LE (Einstein-DVT) erhielten 1731 Patienten Rivaroxaban und 1718 Patienten Enoxaparin/Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Der INR-Wert lag bei durchschnittlich 60,3 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 189 Tagen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Primärer Wirksamkeitsempunkt war ein Wiederauftreten von

venösen Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht tödliche LE). Dieser Endpunkt wurde unter Rivaroxaban bei 36 (2,1 %) und unter Enoxaparin/VKA bei 51 (3,0 %) Patienten erreicht ( $p < 0,0001$  – Test auf Nicht-Untergehenheit; Hazard Ratio [HR] 0,680 [0,443–1,042];  $p = 0,076$  – Test auf Überlegenheit). Der primäre Sicherheitsempunkt (schwere Blutungen zusammen mit klinisch relevanten „Non-major“-Blutungen) ereignete sich in beiden Gruppen bei jeweils 8,1 % ( $n = 139$  bzw.  $n = 138$ ) der Patienten. Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsempunkt plus schwere Blutungen) zeigte eine HR von 0,67 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,47–0,95;  $p = 0,027$ ) zugunsten von Rivaroxaban.

In der Einstein-LE-Studie erhielten 4833 Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie randomisiert entweder Rivaroxaban oder Enoxaparin in Kombination mit einem VKA (Warfarin oder Acenocoumarol). Primärer Wirksamkeitsempunkt waren symptomatische rezidivierende venöse Thromboembolien, zusammengesetzt aus tiefen Venenthrombosen sowie tödlichen und nicht tödlichen Lungenembolien. Der primäre Wirksamkeitsempunkt war ein Wiederauftreten von venösen Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht-tödliche LE), primärer Sicherheitsempunkt war eine schwere oder klinisch relevante Blutung kleineren Ausmaßes. Der INR-Wert lag bei durchschnittlich 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Rivaroxaban war hinsichtlich des primären Wirksamkeitsempunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen ( $p = 0,0026$  – Test auf Nicht-Untergehenheit; HR 1,123 [0,749–1,684]). Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsempunkt plus schwere Blutungen) zeigte eine HR von 0,849 (95 % CI 0,633–1,139;  $p = 0,275$ ). Der primäre Sicherheitsempunkt trat bei 10,3 % der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 11,4 % im Standardarm auf (HR 0,90; 95 % CI 0,76–1,07;  $p = 0,23$ ). Eine schwere Blutung war im Rivaroxaban-Arm mit 26 Patienten

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Xarelto® (Rivaroxaban)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mittelschwere (CrCl 30–49 ml/min) oder schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min): Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg einmal täglich. CrCl < 15 ml/min: Anwendung wird nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig CYP3A4-Hemmer erhalten (z. B. Clarithromycin, Telithromycin), da dies zu einer erhöhten Konzentration von Rivaroxaban führen kann.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B + C.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung.

## Dosierung und Kosten

Xarelto® (Rivaroxaban)		
Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 3 Monate [€] <sup>2,3</sup>
Filmtabletten 15 mg, 20 mg	Tag 1–21: 2 x 15 mg/d ab Tag 22: 1 x 20 mg/d	364,28

Stand Lauerstax: 01.07.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation (PI); <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>Kostenberechnung für die ersten drei Behandlungsmonate. Angaben zur Umstellung auf/von Rivaroxaban sind der PI zu entnehmen.

ten (1,1 %) signifikant geringer (HR 0,49; 95 % CI 0,31–0,79; p = 0,003) als im Standardarm (52 Patienten; 2,2 %).

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter), Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen (einschl. Bindehauteinblutung), Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Blutung im Gastrointestinaltrakt (einschl. Zahnfleischbluten und Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut), Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie), Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl), allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthrose, sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit), lokale Ödeme, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut, Anstieg von LDH, Anstieg von Lipase, Anstieg von Amylase, Anstieg der GGT.

**Selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT-Anstieg), vaskuläres Pseudoaneurysma.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen, Nierenversagen / akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung.

## **Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise**

### **Interaktionen:**

Rivaroxaban sollte wegen erhöhtem Blutungsrisiko nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie den Azolantimykotika Ketoconazol und Itraconazol oder HIV-Proteasehemmern eingenommen werden. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut vermindern die Wirkung von Rivaroxaban.

### **Kontraindikationen:**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutungen.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C.

### **Warnhinweise:**

- Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko ist zu beachten bei:
  - angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen,
  - nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie,
  - aktiver ulzerativer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts,
  - kürzlich aufgetretenen Ulcera im Gastrointestinaltrakt,
  - vaskulärer Retinopathie,
  - kürzliche intrakranielle oder intrazerebrale Blutung,
  - intraspinalen oder intrazerebralen Gefäßanomalien,
  - kürzlich durchgeführten Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge,
  - Bronchiektasie oder pulmonale Blutung in der Anamnese.

### **Hinweise zur sicheren Anwendung:**

- Zur Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung von Rivaroxaban wurde dem pharmazeutischen Hersteller von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auferlegt, allen verordnenden Ärzten Schulungsmaterial bzw. indikationspezifische Ratgeber sowie einen Patientenausweis, der beim erstmaligen

Verordnen von Rivaroxaban jedem Patienten ausgehändigt werden soll, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Rivaroxaban erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben.

- Patienten sind aufzuklären über:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
  - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
  - die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen,
  - die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen,
  - die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen.
- Der Patientenausweis soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
  - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
  - die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen,
  - die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen,
  - die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen.

### **Vorgehen bei Blutungen unter Rivaroxaban:**

- geringfügige Blutung
  - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch
  - Wirkspiegelkontrolle
  - Therapiepause und/oder Dosisanpassung
- relevante Blutung
  - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch, evtl. chirurgische Intervention oder Wundversorgung
  - Rivaroxaban absetzen

- Wirkspiegelkontrolle
- Flüssigkeitsersatz (ausreichende Diurese!)
- Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG (einmalig) und Tranexamsäure (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG 4 x täglich)
- bedrohliche Blutung
  - Maßnahmen wie bei geringfügiger und relevanter Blutung
  - 50 IE/kg KG PPSB (Prothrombin-Prokonvertin-Stuart-Prower-Factor-Antihämophiles Globulin B)
  - wenn durch die Gabe von PPSB keine ausreichende Blutstillung erreicht wurde, Therapieversuch mit 100 µg (5 kIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®)
  - Rivaroxaban ist nicht dialysierbar

### Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe:

- Das Vorgehen orientiert sich am Blutungsrisiko des Eingriffs. Bei Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko sollte zwischen der letzten Rivaroxaban-Gabe und dem Eingriff ein Zeitintervall von 12 Stunden liegen. Nach dem Eingriff kann die Rivaroxaban-Gabe wieder aufgenommen werden.
- Bei Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko, sollte ein zeitlicher Abstand zur letzten Rivaroxaban-Gabe von mindestens 24 Stunden bestehen oder der Rivaroxaban-Spiegel zum Eingriffszeitpunkt < 50 ng/ml betragen. Postoperativ sollte der Zeitpunkt und die Dosierung von Rivaroxaban an das mit dem Eingriff verbundene Blutungsrisiko angepasst werden. Beispielsweise ist

eine Wiederaufnahme der Rivaroxaban-Gabe zunächst in prophylaktischer Dosierung von 10 mg möglich. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass es zurzeit noch keine validierten Empfehlungen zum perioperativen Management unter Rivaroxaban gibt.

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) Xarelto®, erschienen am 05.02.2013.

Stand: 10.07.2013

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft

#### Kein erhöhtes Risiko für Totgeburten und Säuglingssterblichkeit

Zahlreiche Studien haben sich mit der Verträglichkeit von SSRI in der Schwangerschaft beschäftigt. Diskutiert wurde ein erhöhtes Risiko für bestimmte Fehlbildungen. Auch Spontanaborte, intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit wurden im Zusammenhang mit SSRI erörtert (1;2). Keiner dieser Verdachtsmomente konnte bisher eindeutig bestätigt werden. Auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen bzw. deren Pharmakotherapie wurden z. T. widersprüchliche Ergebnisse beobachtet. Erwiesen sind hingegen die vorübergehenden zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen des Kindes nach der Geburt. Unzureichend untersucht war bisher, ob die Totgeburtenrate oder die Säuglingssterblichkeit unter SSRI ansteigt – ggf. vermittelt durch SSRI-bedingte Komplikationen wie Früh-

geburtlichkeit, einen persistierenden pulmonalen Hypertonus oder angeborene Fehlbildungen.

Bei der kürzlich publizierten Studie von Stephansson et al. (3) handelt es sich um eine Populations-basierte Kohortenstudie zu Einlingsgeburten in Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden aus den Jahren 1996 bis 2007. Die Angaben zu den SSRI stammen aus Verschreibungsdatenbanken; mütterliche Charakteristika sowie Angaben zu den Schwangerschaften und den Kindern wurden den skandinavischen Patientendatenbanken und medizinischen Geburtsregistern entnommen.

Von den 1.633.877 Einlingsgeburten der Studie waren 6.054 Totgeburten, 3.609 neonatale Todesfälle (< 28 Tage) und 1.578 Fälle von Säuglingssterblichkeit nach der Neonatalperiode (28-364 Tage). Ein SSRI-Rezept war von 29.228 (1,79 %) der Mütter in der Schwangerschaft oder innerhalb von 3 Monaten davor ein-

gelöst worden. Unter den Frauen mit SSRI wurden zunächst höhere Raten an Totgeburten (4,62 vs. 3,69 per 1000, P = 0,01) und Säuglingssterblichkeit (1,38 vs. 0,96 per 1000, P = 0,03) beobachtet als bei denen ohne SSRI-Rezept. Die neonatale Sterblichkeit unterschied sich nicht (2,54 vs. 2,21 per 1000, P = 0,24). Nach Adjustierung auf potentielle Confounder (Irrtumsmöglichkeiten, Störfaktoren) gab es keine signifikanten Unterschiede mehr (Totgeburten adjustiert OR 1,17; 95 % CI 0,96-1,41; neonatale Sterblichkeit adjustiert OR 1,23; 95 % CI 0,96-1,57; Säuglingssterblichkeit adjustiert OR 1,34; 95 % CI 0,97-1,86). Nach Stratifizierung der SSRI-Exponierten hinsichtlich vorangegangener stationärer psychiatrischer Behandlungen wiesen die stationär behandelten Mütter jeweils ein etwas geringeres Risiko auf als die nicht stationär behandelten.

Aus der vorliegenden Studie ergeben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Totgeburtenrate oder Säuglingssterb-

lichkeit, die unabhängig von anderen mütterlichen Faktoren den SSRI zugeschrieben werden können. Generell muss bei Rezepteinlöse-Studien bedacht werden, dass diese zwar durch hohe Fallzahlen imponieren, aber keine Rückschlüsse auf das „ob und wann“ einer tatsächlichen

Medikamenteneinnahme erlauben. Auch potentielle Confounder können nur bedingt berücksichtigt werden.

### Literatur

1. Domar AD, Moragianni VA, Ryley DA, Urato AC: The risks of selective seroto-

nin reuptake inhibitor use in infertile women: a review of the impact on fertility, pregnancy, neonatal health and beyond. *Hum Reprod* 2013; 28: 160-171.

2. Ellfolk M, Malm H: Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010; 30: 249-260.

3. Stephansson O, Kieler H, Haglund B et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; 309: 48-54.

### FAZIT

SSRI erhöhen nach heutigem Wissen weder die Totgeburtenrate noch die Säuglingssterblichkeit. Mit Anpassungsstörungen nach der Geburt muss wie bei allen Psychopharmaka auch bei den SSRI gerechnet werden. Hier sind die meist selbst limitierenden Symptome möglicherweise Ausdruck serotonerger Überstimulation.

Wenn im gebärfähigen Alter eine Depression pharmakologisch behandelt werden muss, sollten bei einer Neueinstellung die in der Schwangerschaft am besten untersuchten SSRI Sertralin und Citalopram bevorzugt werden. Eine

mit anderen SSRI stabil eingestellte schwangere Patientin sollte die Medikation unverändert fortsetzen, insbesondere dann, wenn sich ihre Einstellung als schwierig erwiesen hat. Die Medikation mit einem Antidepressivum rechtfertigt weder einen Schwangerschaftsabbruch noch eine invasive Diagnostik. Bei Behandlung bis zum Ende der Schwangerschaft sollte in den ersten Lebenstagen die Möglichkeit pädiatrischer Unterstützung gewährleistet sein, am besten durch Entbindung in einer Klinik mit Perinatal-Zentrum.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Priv. Doz. Dr. med. Christof Schaefer, Berlin*

*Christof.Schaefer@charite.de*

## Anwendung von Rizinusöl in der Geburtshilfe

In der Geburtshilfe muss in bestimmten Situationen die Einleitung der Geburt erwogen werden. Indikationen zur Geburtseinleitung sind: 1. am Termin: Diabetes der Mutter (zur Verhinderung von Komplikationen wie intrauteriner Fruchttod, Schulterdystokien, Humerusfrakturen, Plexuspareesen), 2. ausbleibende Wehentätigkeit 12 Std. nach vorzeitigem Blasensprung, 3. beginnende Plazentainsuffizienz, 4. mütterliche Erkrankung (z. B. Präeklampsie), 5. auffällige Befunde im Cardio-Tokogramm (CTG) sowie 6. Terminüberschreitung (errechneter Termin plus 7 Tage). Nachdem eine Maßnahme zur Einleitung begonnen wurde, kann es unter Umständen länger (sogar Tage) dauern, bis die Entbindung erfolgreich beendet ist. Die Indikation soll vor Beginn der Einleitung streng geprüft werden. Zur medikamentösen Einleitung werden in der Regel Prostaglandine intrazervikal oder Oxytocin intravenös verwendet.

Durch eine vaginale Tastuntersuchung wird der Reifegrad der Cervix (Bishop-score) bestimmt und die passende Einleitungsmethode ermittelt. Bei unreifer Cervix werden Prostaglandine bevorzugt, die neben ihrer wehenfördernden Wirkung auch die Cervixreifung vorantreiben. Bei reifem Cervixbefund kommt Oxytocin zum Einsatz, das gut steuerbar die Wehentätigkeit unterstützt. Mögliche Komplikationen der medikamentösen Einleitung sind Polysystolie, Dauerkontraktion und Uterusruptur. Deshalb müssen Schwangere nach der Einleitung stationär überwacht werden.

Neben den medikamentösen kommen auch mechanische Einleitungsmethoden zum Einsatz wie z. B. Eipollösung (Lösen des Amnions von der Zervix durch Umfahren des Muttermunds von innen) oder die Amniotomie (Sprengen der Fruchtblase).

Als „natürliche Einleitungsmethode“ erleben Wehencocktails seit einigen Jahren ein Comeback. Sie werden am Termin eingesetzt, um die Wehentätigkeit anzuregen und so die Geburt einzuleiten. Diese Wehencocktails werden sowohl in Kliniken als auch ambulant zur Geburtseinleitung verabreicht. Hauptbestandteil der Wehencocktails, die unterschiedlich zusammengesetzt sein können (s. u.), ist Rizinusöl, dessen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in dieser Anwendung nicht unumstritten ist.

Der Arzneimittelkommission wurden 2012 zwei Fälle mit Todesfolge gemeldet, bei denen die berichtenden Ärzte den Verdacht hatten, dass das in einem Wehencocktail enthaltende Rizinusöl an dem klinischen Bild beteiligt war:

Fall 1: Eine 42-jährige (anamnestisch drei Kinder spontan entbunden und einmal eine Abrasio wegen Abortgeschehens) bekommt wegen Übertragung zur

Geburtseinleitung einen Rizinuscocktail. Etwa 14 Stunden später wird unter laufender Oxytocin-Infusion eine fetale Bradykardie registriert. Nachdem eine Hemmung der Wehentätigkeit mit Fenoterol keine Besserung bringt, wird eine Notsectio durchgeführt. Postoperativ kommt es zu einer diffusen Blutung aus dem Uterus, die sich weder durch manuelle Kompression noch medikamentös beherrschen lässt. Während der daraufhin durchgeführten Not-Laparotomie treten Herzrhythmusstörungen auf, die Patientin muss reanimiert werden, verstirbt jedoch trotz aller Maßnahmen.

Fall 2: Bei einer 31-jährigen Viertgebärenden (zweite Geburt als primäre Sectio bei Beckenendlage, ansonsten komplikationslose Spontangeburt) mit Gestationsdiabetes wird aufgrund eines suspekten CTGs ein Einleitungsversuch mit Rizinus unternommen. Einige Stunden später beginnen Wehen und es kommt zum Blasensprung. Wegen fetaler Bradykardie wird eine Notsectio durchgeführt, bei der sich eine Uterusruptur zeigt. Klinisch besteht Verdacht auf eine Fruchtwasserembolie. Kurz darauf kommt es zum Kreislaufstillstand. Die Reanimation verläuft zunächst erfolgreich, die Frau verstirbt jedoch fünf Tage später an einem erlittenen hypoxischen Hirnschaden.

Aufgrund dieser Berichte über geburtshilfliche Komplikationen in Zusammenhang mit Rizinus werden die vorliegenden Informationen zu diesem Stoff in der Geburtshilfe hier zusammengefasst: Der Hauptinhaltsstoff von Rizinusöl ist Triricinolein, das Triglycerid der Rizinolsäure, das durch Kaltpressung aus dem Samen des Wunderbaums, *Rizinus communis*, gewonnen wird. Rizinolsäure fördert neben seiner antiadsorptiven und sekretagogischen Wirkung die Darmperistaltik. Außerdem wird die Synthese von Prostaglandin E<sub>2</sub> verstärkt (1). In vitro wurde eine gesteigerte oxytocininduzierte Kontraktibilität der Uterusmuskulatur nach Behandlung mit Rizinusöl beobachtet (2).

Nebenwirkungen sind u.a. Übelkeit, Erbrechen, Darmkoliken, Dehydratation und Störungen im Elektrolythaushalt. Es werden auch Hämolysen und Leber-

zellnekrosen beschrieben. Aufgrund der geringen Molekülgröße ist ein Übertritt in den kindlichen Blutkreislauf nicht ausgeschlossen (3).

Zur Geburtseinleitung wird gerne ein Cocktail aus 20-30 ml Rizinusöl, Aprikosensaft und Alkohol verabreicht, wie er beispielsweise im beliebten Hebammenratgeber von Ingeborg Stadelmann (4) empfohlen wird.

Es gibt nur sehr wenige Untersuchungen zu Wirkung und Sicherheit der Anwendung von Rizinusöl. Diese sind in der Regel retrospektive Studien mit geringen Fallzahlen.

Ein Cochrane Review von 2001 enthält lediglich eine einzige Studie von Garry et al. mit 52 Patientinnen, in der nach Einleitung mit 60 ml Rizinusöl gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Behandlung mit Rizinusöl (n=48) keine Unterschiede im geburtshilflichen Outcome (Sectiorate, 5-min Apgar unter 7, grünes Fruchtwasser) beobachtet wurden. Allerdings klagten alle Versuchsteilnehmerinnen, die Rizinus erhalten hatten, über Übelkeit (5;6). Diese Studie zeigte aber auch, dass bei 57,6 % der mit Rizinus behandelten Frauen binnen 24 Std. die Wehentätigkeit einsetzte, während dies nur bei 4,2 % der Kontrollgruppe der Fall war. Daraus schließen die Autoren auf eine wehenfördernde Wirkung von Rizinusöl.

Die größte vorliegende später publizierte retrospektive Studie von Boel et al. (2009) dagegen mit über 600 Patientinnen (7) konnte weder eine Verkürzung des Zeitintervalls bis zur Entbindung, noch signifikante Unterschiede im geburtshilflichen Outcome nach Einnahme von Rizinus verglichen mit den Patientinnen, die keine Therapie erhielten, feststellen.

Es wurde ein Fallbericht publiziert, in dem eine Frau im Z. n. Sectio kurz nach der Einnahme von nur 5 ml Rizinusöl eine Uterusruptur erlitt (8). In diesem Fall, ebenso wie im oben dargestellten Fall 2 ist jedoch die Uterusruptur im Zustand nach Sectio mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf die vorangegan-

gene Anwendung von Rizinus zurückzuführen.

## FAZIT

Vor dem Hintergrund der unzureichenden Studienlage und der bekannten, z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen von Rizinus ist den wesentlich besser untersuchten und besser steuerbaren Prostaglandinen und Oxytocin bei der medikamentösen Geburtseinleitung der Vorzug zu geben. Insbesondere nach vorangegangener Sectio muss bei allen bekannten Einleitungsmethoden die Indikation sehr sorgfältig geprüft werden und eine Einleitung sollte nur unter klinischer Überwachung erfolgen.

## Literatur

1. Paulus WE: Fragen aus der Praxis: Rizinus-Cocktail. Die Hebamme 2007; 20: 134-137.
2. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ: 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 453.e1-e4.
3. Lippert TH: Leser fragen – Experten antworten: Rizinusöl zur Weheneinleitung. Z Geburtshilfe Neonatol 1997; 201: 73.
4. Stadelmann I: Die Hebammen-Sprechstunde. Eigenverlag, 1994.
5. Garry D, Figueroa R, Guillaume J, Cucco V: Use of castor oil in pregnancies at term. Altern Ther Health Med 2000; 6: 77-79.
6. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J: Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 2: CD003099.
7. Boel ME, Lee SJ, Rijken MJ et al.: Castor oil for induction of labour: not harmful, not helpful. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009; 49: 499-503.

8. Sicuranza GB, Figueroa R: Uterine rupture associated with castor oil ingestion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 133-134.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Dr. med. Julia Schoenes,  
Frankfurt am Main*

*Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin  
Thomas.Stammschulte@akdae.de*

# „Rein pflanzlich“ – und doch gefährlich: die Aristolochia-Säure aus der Osterluzey

Zu diesem Problem erschien vor Kurzem eine Übersicht (1), die wir hier zusammengefasst wiedergeben möchten.

Anfang der Neunziger Jahre traten bei mehr als hundert jungen Frauen in Belgien eine Reihe zunächst unerklärlicher Nierenversagen auf, als deren Ursache sich die Einnahme von chinesischen Kräutern in einer Klinik zur Gewichtsabnahme herausstellte. Als auslösendes Agens wurde die Aristolochia-Säure (AS) identifiziert. Später stellte sich heraus, dass über die Schädigung der Nieren hinaus auch Urothelkarzinome verursacht werden können. Schließlich scheint die AS auch verantwortlich für die endemische „Balkannephropathie“ zu sein. Die AS tritt in Pflanzen auf, die zur Ordnung der Piperales (Pfefferartigen) gehören. In diese ist die Familie der Aristolochiaceae (Osterluzeigewächse) mit der Gattung der Aristolochia (Pfeifenblumen) einzuordnen, die bis zu 500 Arten bildet und in verschiedenen Klimazonen beheimatet ist.

## Epidemiologie

Gute epidemiologische Daten fehlen, da es keine sicheren diagnostischen Kriterien gibt, um die durch AS verursachte Nephropathie von anderen Nierenerkrankungen abzugrenzen. Als beweisend gilt der Nachweis von AS und von AS-DNS-Addukten im Nierengewebe. Untersucher aus China berichten von tausenden von Fällen, die früher als chronisch tubulointerstitielle Nephritis unklarer Ursache eingestuft wurden.

Der einzige sichere Risikofaktor für die Entwicklung und das Voranschreiten einer durch AS induzierten Nephropathie ist die kumulative Dosis. Retrospek-

tive Kohorten- und Fallkontrollstudien in China und Taiwan haben mittlere Dosen von AS definiert, die eine Niereninsuffizienz bedingen können. Da die Konzentration der AS in den verschiedenen Kräutermischungen sehr stark variiert, kann eine unbedenkliche Dosis von AS auf der Basis dieser Daten nicht bestimmt werden.

## Kanzerogenität

Schon bald nach den Erstbeschreibungen der Nierenerkrankungen wurden auch Fälle von Urothelkarzinom veröffentlicht. Eine Studie berichtet von multifokalem Carcinoma in situ bei vier von 10 Patienten. Im Taiwan wurde eine abnorm hohe Assoziation zwischen chronischer Nierenerkrankung und Urothelkarzinom festgestellt. Nach Fall-Kontroll Studien scheint diese Korrelation auf den Konsum AS-haltiger Kräuter zurückzuführen zu sein.

## Balkan Nephropathie

In der Donauregion in Bosnien, Bulgarien, Rumänien und Serbien leiden ca. 25.000 Patienten unter dieser Erkrankung. Es besteht ebenfalls eine Häufung von Urothelkarzinomen. Durch den Nachweis von AS-DNS-Addukten konnte der Beweis geführt werden, dass diese Form der interstitiellen Nephritis auch durch AS verursacht wird. Am wahrscheinlichsten ist, dass die Aristolochia-Säure wie folgt in das Brotgetreide und damit in die Nahrungskette gelangt: Auf den Feldern der armen Bauern wächst die Osterluzey als Unkraut. Die Bauern können sich teure Unkrautvernichtungsmittel nicht leisten, und die Pflanzen geraten als Verunreinigung in das Mehl.

## Pathophysiologie und Mechanismen der Karzinogenese

Es ist unklar, ob der nephrotoxische und der karzinogene Effekt voneinander getrennt zu betrachten sind. Nach metabolischer Aktivierung binden AS-Nitrenium-Ionen kovalent mit Purinbasen in der DNS. Diese Addukte führen zu Mutationen im Tumor-Suppressor-TP53-Gen. Solche Mutationen werden nur sehr selten in anderen nicht mit AS in Verbindung gebrachten Urothelkarzinomen gefunden.

## Natürlicher Verlauf

Die meisten Patienten werden sehr rasch terminal niereninsuffizient. In einer belgischen Kohortenstudie lag das Überleben des Nierenorgans in einer Gruppe von Patienten mit tubulointerstitieller Nephritis bei 74 %, bei Patienten mit durch AS ausgelöster Nephropathie bei 17 % nach zwei Jahren. Die Balkannephropathie verläuft nicht so rasch progredient. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die geringere Exposition gegenüber AS.

Fast alle Patienten mit Urothelkarzinom sind auch terminal niereninsuffizient. Allerdings besteht eine breite Streuung in der Erstmanifestation der Tumorerkrankung. Späte Blasenkarzinome wurden bis zu 15 Jahre nach Einnahme von AS beobachtet.

## Diagnose

Eine milde Proteinurie (<1,5 g pro 24 Std.) mit geringer Erythrozyt- und Leukozyturie im Sediment, eine Niereninsuffizienz und eine Anämie werden be-

schrieben. Die Anämie geht über das normale Maß einer renalen Anämie hinaus, wahrscheinlich weil Erythropoetin produzierende peritubuläre Zellen direkt geschädigt werden. Im Ultraschall findet man Schrumpfnieren, die asymmetrisch und sehr unregelmäßig sein können. Es gibt leider keine Serum- oder Urinmarker, die beweisend wären.

### Nierenhistologie

Man findet eine starke interstitielle Fibrose mit tubulärer Atrophie und nur wenig entzündlicher Aktivität. Fast alle Patienten haben multifokale Atypien des Urothels und 40-46 % der Patienten multifokale, oft beidseitig vorhandene Urothelkarzinome in situ der oberen Harnwege.

### Botanische Diagnose

Die Familie der Aristolochiaceae beinhaltet 120 Arten, von denen 99 für medizinische Zwecke verwendet werden. Der Gehalt an Aristolochia-Säure und das Risiko einer dadurch verursachten Nephropathie ist für die meisten Arten nicht bekannt. Obwohl Listen mit Pflanzen, die AS beinhalten, von der FDA publiziert sind, gibt es dennoch viele Produkte mit unklarem Gehalt an AS. Daher wird im Zweifelsfall immer eine phytochemische Analyse nötig sein, will man Nephrotoxizität sicher vermeiden.

### DNS-Addukt Analyse:

Zur Bestimmung ist eine frische unfixierte Stanze von Nierengewebe nötig.

### Diagnostische Kriterien

Wird bei einem Patienten eine durch AS verursachte Nephropathie vermutet und ist kein anderer möglicher Grund für die Niereninsuffizienz bekannt, schlagen die Autoren eine definitive Diagnose vor, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min und zwei von den folgenden drei Kriterien bestehen: 1. Interstitielle Fibrose mit wenigen Entzündungszellen von außen nach innen in den Nierenrinde weniger werdend, 2. Einnahme von Kräutern und deren Produkten, in denen phytoche-

misch AS nachgewiesen wurde, 3. Nachweis von AS-DNS-Addukten im Nierengewebe.

Als wahrscheinlich erachten die Autoren die Diagnose bei einem der oben genannten Kriterien und zusätzlich Bekanntsein eines Urothelkarzinomes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

### Prävention

In der Europäischen Union sind seit 2004 alle zur medizinischen Anwendung bestimmten pflanzlichen Produkte registriert und zugelassen. Darunter sind keine Produkte, die AS enthalten. In den USA, Hongkong, Taiwan und China wurde die medizinische Verwendung derartiger Produkte verboten. Lediglich in China ist es gestattet, unter Überwachung durch einen in chinesischer Medizin geschulten Arzt vereinzelt solche Kräuter zu benutzen. Davon weitgehend unbeeinflusst ist natürlich der unkontrollierte Handel über das Internet.

### Therapie

Es gibt keine randomisierten klinischen Studien. Eine Blockade des Renin-Angiotensinsystems scheint den Verlauf nicht zu beeinflussen. Eine kleine unkontrollierte Studie legt die Wirksamkeit von Steroiden nahe. Daher wird bei allen Patienten mit einer GFR über 20 ml/Min. die Gabe von Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht über vier Wochen, gefolgt von einer stufenweisen Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Nach sechs Monaten sollte diese Behandlung beendet werden, wenn die Nierenfunktion weiter abnimmt.

### Nierenersatzverfahren und Transplantation

Die Autoren bieten allen Patienten mit der definitiven Diagnose einer durch AS ausgelösten Nephropathie eine bilaterale Nephroureterektomie an, sobald die terminale Niereninsuffizienz eintritt, idealerweise im Zusammenhang mit

einer Lebend-Nierenspende. Der Grund für die radikale Entfernung der oberen Harnwege ist, dass nach der Transplantation das Risiko eines Urothelkarzinoms in diesen bei bis zu 52,9 % über einem medianen Beobachtungszeitraum von 57 Monaten liegt.

### Überwachung

Eine regelmäßige zytologische Überwachung des Urins sollte erfolgen. Da dies nur wenig sensitiv ist, werden überdies jährlich ein CT und eine Urethrozystoskopie empfohlen. Nach erfolgter Nephroureterektomie sollte alle sechs Monate zystoskopiert und im Zweifelsfall biopsiert werden.

## FAZIT

Kräuter, die Aristolochia-Säure enthalten, sollten auf keinen Fall eingenommen werden. Sie können eine sehr aggressiv verlaufende interstitielle Nephritis und Urothelkarzinome auslösen. Von der Bestellung nicht registrierter "Kräutermischungen" aus dem Internet ist vor diesem Hintergrund dringend zu warnen.

### Literatur

1. Gokmen MR, Cosyns JP, Arlt VM et al.: The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 469-477.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

*Für die Durchsicht  
des Manuskripts danken wir  
Frau Dr. rer. nat. Ute Reichel,  
Darmstadt*

## Ramipril zur Behandlung der Claudicatio intermittens

Nach einer kürzlich publizierten australischen Dreizentrenstudie zur Therapie der belastungsabhängigen Extremitätenischämie infolge peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) kann Ramipril (Delix®, Generika) in die Liste der „vasoaktiven Medikamente“ eingereiht werden (1). Es wurden jeweils 106 AVK-Patienten mit Ramipril 10 mg täglich oder Placebo für 24 Wochen behandelt. Die beiden Gruppen zeigten ausgeglichen die typischen Charakteristika dieses Krankheitsbildes (mittleres Alter 65 Jahre, überwiegend Männer, nur ca. 25 % hatten niemals geraucht, etwa ein Viertel wurde wegen eines Diabetes und etwa die Hälfte wegen einer Hypertonie behandelt). Es wurden sowohl aortoiliakale (ca. 30 %) als auch infrainguinale (ca. 70 %) Verschlussstypen eingeschlossen. Schmerzfreie und maximale Gehstrecke wurden bei einer Geschwindigkeit von 3,2 km/Std. und einer Steigung von 12 % gemessen. Sie betragen vor Therapiebeginn 130 m und 209 m. Unter Placebo stiegen die Gehstrecken nur mäßig um 12 m und 20 m an. In der Ramipril-Gruppe hingegen wurden im Gruppenvergleich hochsignifikante Verbesserungen um 78 m und 246 m gesehen. Parallel gemessene Parameter der Lebensqualität (WIQ als krankheitsspezifisches Messinstrument und SF-36 als globaler Test) verbesserten sich in der Verumgruppe ebenfalls signifikant. Neun Patienten in der Verumgruppe und drei Patienten unter Placebo berichteten über eine leichte Benommenheit in der Initialphase, sieben Ramipril-Patienten mussten wegen Husten die Medikation beenden. Zwei Patienten in der Placebogruppe wurden wegen kardialer Komplikationen im Verlauf aus der Studie genommen.

Diese Untersuchung bestätigt eine vorangegangene Studie derselben Arbeitsgruppe, die an einer kleineren Patientenpopulation mit Ausschluss von Diabetikern und Patienten mit aortoiliakalen

Läsionen durchgeführt worden war. Zum Wirkmechanismus wird eine Verbesserung des Blutflusses durch Vasodilatation von Kollateralgefäßen oder der Ausbildung neuer Kollateralen, eine Ökonomisierung des Skelettmuskel-Metabolismus und direkte Einwirkung auf den Glukosemetabolismus der Skelettmuskelzelle diskutiert. Es ist nun notwendig, dass eine ähnlich konzipierte Studie auch in Europa durchgeführt wird, wenn möglich mit einem längeren Beobachtungszeitraum, damit auch Aussagen über eine Verlangsamung der Progression der AVK getroffen werden können.

Wichtigstes Therapieelement der Claudicatio ist das Gehtraining. Kontrollierte Studien lassen eine Steigerung der Gehstrecke um 200 % nach zwölf Wochen als möglich erscheinen. Das strukturierte überwachte Trainingsprogramm ist effektiver als das nicht überwachte Gehtraining. Der Theorie steht die ernüchternde Praxis gegenüber: wir sind in Deutschland weit entfernt von einer flächendeckenden Versorgung mit Trainingsgruppen. Zudem wird das Gehtraining nur von einem Bruchteil der Patienten als Therapiemethode akzeptiert.

Nach der interdisziplinären S3 Leitlinie zur AVK sind vasoaktive Substanzen im Stadium der Claudicatio intermittens nur dann gezielt einzusetzen, wenn die Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist, die Gehstrecke unter 200 m liegt und ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann (2). Wenn auch revaskularisierende Maßnahmen nicht indiziert sind oder zum Erfolg geführt haben, sind Cilostazol und Naftidrofuryl Medikamente der Wahl (2). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigt eine Steigerung der maximalen Gehstrecke mit Naftidrofuryl (Dusodril®, Generika) um 60 % (nur eine Studie mit 89 Patienten aus 2001!) und mit Cilostazol (Pletal®) um 25 % (6 Studien mit insgesamt 903 Patienten aus

1989 bis 2010) (3). Ramipril scheint da nach den Ergebnissen der hier besprochenen Studie mit einer Verbesserung der maximalen Gehstrecke um über 100 % weitaus effektiver zu sein.

Für den Patienten mit Claudicatio steht die Verbesserung der Gehstrecke verständlicherweise ganz im Vordergrund. Da diese Patienten sehr häufig weitere kardiovaskuläre Komplikationen erleiden, ist die Senkung der Mortalität ein weiteres, wenn nicht sogar vorrangiges Ziel. Da wir aus der HOPE Studie (4) wissen, dass Ramipril bei Patienten mit AVK auch substantiell kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann, wird diese Substanz in Zukunft vermutlich einen bevorzugten Platz unter den „vasoaktiven Medikamenten“ einnehmen.

Ob diese Ergebnisse auf andere ACE-Hemmer oder AT-1 Blocker übertragen werden können, ist ungeklärt; hierzu sind bei diesem häufigen Krankheitsbild prospektive Studien notwendig.

### FAZIT

Ramipril führt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Gehleistung von Patienten mit Claudicatio intermittens. Da auch eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität behauptet wird, könnte sich diese Substanz als führendes medikamentöses Therapieelement etablieren

### Literatur

1. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C et al.: Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. JAMA 2013; 309: 453-460.

2. Heidrich H, Lawall H: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK): 5. Konservative Therapie der PAVK. VASA 2009; 38 (Suppl. 75): 26-35.
3. Stevens JW, Simpson E, Harnan S et al.: Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of in-

termittent claudication. Br J Surg 2012; 99: 1630-1638.

4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. A. Creutzig, Hannover  
andreas@creutzig.de*

# Antihypertensive Therapie bei Älteren: vorsichtig und einschleichend beginnen!

Eine kanadische Studie beschäftigt sich mit der Frage, wie oft es bei älteren Patienten, die mit einer antihypertensiven Therapie begannen, zu einer Schenkelhalsfraktur kam (1). Den Autoren standen 301.591 Krankenakten zur Verfügung. Das Mindestalter betrug 66, das Durchschnittsalter 80,8 Jahre, 80,7 % der Untersuchten waren Frauen. Es handelte sich ausschließlich um Patienten, die nicht in Heimen waren. Die Autoren betrachteten den ersten Zeitraum von 45 Tagen nach Beginn der antihypertensiven Therapie und verglichen ihn dann mit einem Zeitraum von anderen 450 Tagen des Patienten. Diese lagen teils vor, teils nach dem Beginn der antihypertensiven Therapie. Die Häufigkeit von Brüchen in diesen 450 Tagen setzten sie gleich 1. Unter dieser Prämisse betrug die Zahl der Brüche in den 45 Tagen nach Beginn der Therapie 1,43 (1,19–1,72). Bezogen auf die verwendeten Substanzen ergaben sich keine großen Unterschiede, das heißt, die Anzahl der Schenkelhalsbrüche lagen bei ACE-Hemmern, Angiotensin-I-Inhibitoren („Sartanen“),

Calciumantagonisten und Betablockern gleich hoch. Nur bei den Diuretika ergab sich ein geringfügig besseres Bild, was damit zusammenhängen könnte, dass die Blutdrucksenkung bei dieser Stoffklasse erst nach ein paar Wochen deutlich wird.

Auf den nur sehr begrenzten, wenn überhaupt nachweisbaren Nutzen der antihypertensiven Therapie bei Hochbetagten haben wir hingewiesen (2). Umso mehr gibt die vorliegende Arbeit (1) erneut An-

lass, auf die seit Beginn der antihypertensiven Therapie in den sechziger Jahren geltende Regel hinzuweisen, dass eine Hochdrucksenkung besonders bei Alten vorsichtig gestartet werden sollte.

## Literatur

1. Butt DA, Mamdani M, Austin PC et al.: The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med 2012; 172: 1739–1744.
2. Meyer FP: Welchen Nutzen haben hochbetagte Patienten (> 80 Jahre) von einer antihypertensiven Therapie zu erwarten? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 7–9.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Hö*

## FAZIT

Bei älteren Patienten geht der Beginn einer Hochdruckbehandlung mit einem erhöhten Risiko einer Schenkelhalsfraktur einher. Bei ihrem ohnehin begrenzten Nutzen sollte diese Therapie einschleichend und vorsichtig beginnen – eine alte Empfehlung, die durch diese Arbeit mit Zahlen untermauert wird.

# Orale Impfung gegen Rotaviren wird in England in den Impfkalender aufgenommen

Das Department of Health (DH) in Großbritannien hat die Entscheidung getroffen, ab September 2013 die Impfung gegen Rotaviren für alle Säuglinge unter 4 Monaten in den Impfkalender aufzunehmen (1). Die Empfehlung für diese Entscheidung wurde vom Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) bereits 2009 publiziert (2). Sie wurde mit epidemiologischen und ökonomischen Daten begründet: Jährlich erkranken in England etwa 140.000 Kinder unter 5 Jahren an Durchfall; 10 % dieser Kinder – ca. 14.000 – erkranken schwer und bedürfen einer stationären Behandlung. Simulationsmodell-Studien lassen vermuten, dass der orale Impfstoff gegen Rotaviren zu einer Halbierung der Inzidenz und zu einer Reduzierung der Hospitalisierungsrate um 70 % führt (3). Damit könnten nicht nur Kindern und Eltern Kummer und Leid erspart bleiben, auch Hausärzte und Krankenhausärzte mit ihrem Personal

hätten eine beachtliche Entlastung – mit einer jährlichen Ersparnis von 20 Millionen £ (ca. 23,4 Mill. Euro) – zu erwarten. Während der drei Jahre, die zwischen der JCVI-Empfehlung und der DH-Entscheidung verstrichen sind, liefen Verhandlungen mit der Firma GSK über die Kosten des Impfstoffs Rotarix®. Immerhin wird die Zahl der jährlich geimpften Säuglinge auf 840.000 geschätzt. In Deutschland kostet eine Dosis 67,26 Euro nach Roter Liste.

### Literatur

1. Department of Health: New vaccine to help protect babies against rotavirus: <https://www.gov.uk/government/news/new-vaccine-to-help-protect-babies-against-rotavirus>. London, 10. November 2012. Zuletzt geprüft: 3. Mai 2013.
2. Department of Health, Joint Committee on Vaccination and Immunisation:

JCVI statement on rotavirus vaccines: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh\\_095177.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_095177.pdf). London, 2009. Zuletzt geprüft: 3. Mai 2013.

3. Atkins KE, Shim E, Pitzer VE, Galvani AP: Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30: 552-564.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## In eigener Sache

### Aktuelle Fragen der rationalen Antibiotikatherapie Neue Arzneimittel

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

- Termin:** Samstag, 11. Januar 2014, 09.00–12.30 Uhr
- Veranstaltungsort:** Hotel Aquino/Tagungszentrum Katholische Akademie, Hannoversche Straße 5 b, 10115 Berlin-Mitte
- Programm**
- Erreger nosokomialer Infektionen
  - Neue Antibiotika
  - Umgang mit infektiösen Komplikationen in der Tumorthherapie
  - Bewertung neuer Arzneimittel 2013/2014

Auskunft: Karoline Luzar, E-Mail: [karoline.luzar@akdae.de](mailto:karoline.luzar@akdae.de); Telefon 030 400456-518; Fax 030 400456-555  
Weitere Details unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de)