



## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

## Impressum

### Herausgeber:

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

### Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,  
Dr. med. K. Ehrental,  
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,  
Prof. Dr. med. R. Lasek,  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,  
Prof. Dr. med. U. Schwabe,  
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker,  
M. Voss, Arzt,  
Vorstand und Geschäftsführer der  
Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzeschaft

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,  
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59  
Druck: Meinke GmbH, Neuss

### Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2007



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

## Das aktuelle Thema

Wie innovativ ist Atorvastatin (Sortis®)? Auf dem Weg von MIRACL zu SPARCL Seite 2

## Therapie aktuell

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls: Dipyridamol – ein Lichtblick? Seite 5

Antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien bei chronischem Vorhofflimmern – es bleibt dabei! Seite 7

Rezidiv-Risiko einer Major Depression in der Schwangerschaft unter Fortführung oder Unterbrechung einer vorbestehenden Therapie mit Antidepressiva Seite 8

Die Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion und der Thyreotoxikose Seite 10

ACE-Hemmer bei stabiler koronarer Herzkrankheit Seite 13

Die Morphin-Gabe – zu selten, zu ängstlich, zu wenig Seite 14

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Für immer an der Nadel? Seite 16

Digoxin: Kommt der alte (Finger-)Hut wieder zurück? Seite 17

Tigecyclin i. v. (Tygacil®) – ein neues Breitband-Antibiotikum Seite 19

Rimonabant – ein neues Mittel in der Behandlung der Adipositas:  
Was wissen wir heute? Seite 20

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Amalgam, die unendliche Geschichte Seite 22

ACE-Hemmer: Missbildungen nach Exposition im ersten Trimenon  
der Schwangerschaft? Seite 24

## Zitate

Masernausbrüche in USA und Deutschland Seite 24

Studien zur Hypertonie – Wissenschaft oder Kommerz? Seite 25

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Stellen Sie Ihre Verordnung um!? Seite 26

## ... was uns sonst noch auffiel

Neue Entwicklungen in der Therapie des Bluthochdrucks: Renininhibitoren Seite 27

Zur Rubrik „UAW-News – International“ und „Aus der UAW-Datenbank“  
im Deutschen Ärzteblatt Seite 27

Wie finde ich Artikel in alten AVP-Heften? Seite 28

## In eigener Sache

Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft neu gewählt Seite 28

Zum 85. Geburtstag von Professor Dr. med. Walter Rummel Seite 30

Fortschritt und Fortbildung in der Medizin Seite 31

## Wie innovativ ist Atorvastatin (Sortis®)? Auf dem Weg von MIRACL zu SPARCL

Der Vorsitzende der Geschäftsführung der Pfizer Deutschland GmbH Karlsruhe, Walter Köbele, stellte in seinem Vortrag am 11. März 2005 fest: „Sortis erfüllt die Voraussetzungen der Innovationschutzklausel des GMG und wurde dennoch unter Festbetrag gestellt.“ Zugleich forderte er, dass eine Korrektur dieser Entscheidung aufgrund der überwältigenden Datenlage zwingend sei (1). In der Folge führte er unter anderem elf klinische Endpunktstudien auf, die er als überwältigende Studienlage zu Atorvastatin charakterisierte. Die letzte von ihm genannte (damals noch laufende) Studie – SPARCL – erschien am 10. August 2006. Sie ist der unmittelbare Anlass für diese Ausführungen und wird deshalb ausführlich beschrieben.

### 1. SPARCL

Es sollte die Frage beantwortet werden, ob Statine geeignet sind, bei Patienten, die einen (ischämischen) Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten haben, erneute Schlaganfälle/TIA zu vermeiden. In SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wurde Atorvastatin (80 mg/Tag) randomisiert und doppelblind gegen Placebo verglichen (2). Einzelheiten zur Studie und den Ergebnissen werden in Tabelle 1 subsumiert.

Die mittleren LDL-C-Ausgangswerte unterschieden sich zum Zeitpunkt der Randomisation nicht: 134 mg/dl (Placebo) und 133 mg/dl (Atorvastatin). Im Verlauf der Studie sanken diese Werte auf 129 mg/dl bzw. 73 mg/dl. Trotz der massiven

Atorvastatin-assoziierten LDL-C-Senkung waren die Auswirkungen auf die klinischen Endpunkte enttäuschend gering. Der primäre Endpunkt wurde nur von 13,1% (Placebo) um 1,9% auf 11,2% (Atorvastatin) gesenkt. Das entspricht einem NNT-Wert von 53. Mit anderen Worten: Von 53 therapierten Patienten wurden 52 über 5 Jahre vergeblich hochdosiert mit Atorvastatin behandelt, bei nur einem Patienten konnte ein nicht tödlicher oder ein tödlicher Schlaganfall vermieden werden. Die anderen Ergebnisse sind analog zu interpretieren. Die Mortalität wurde durch Atorvastatin im Vergleich zu Placebo nicht gesenkt. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden kaum Unterschiede zwischen Placebo (91,1%) und Atorvastatin (93,0%) berichtet.

Tabelle 1: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL [modifiziert nach (2)]

4.731 Patienten (63 ± 0,2 Jahre, 60 % Männer) mit ischämischem (66,6%) oder hämorrhagischem Schlaganfall (2,0%) oder transitorischer ischämischer Attacke, TIA (30,8%) 1 bis 6 Monate vor der Randomisation, LDL-C 100–190 mg/dl (2,6 bis 4,9 mmol/l), keine bekannte KHK: Atorvastatin (80 mg/Tag) versus Placebo. Komorbidität: Hypertonie 62%, Diabetes 17%. Komedikation: ASS oder andere Thrombozytenaggregationshemmer 87%, ACE-Hemmer 28%, Betablocker 17%, Dihydropyridinderivate 15% u. a. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: erster nicht tödlicher oder tödlicher Schlaganfall. Beobachtungsdauer: 4,9 (4,0–6,6) Jahre.

Ereignis	Placebo (n = 2.366) %	Atorvastatin (n = 2.365) %	ARR %	NNT n	NTN n	NNK n
Primärer Endpunkt	13,1	11,2	1,9	53	52	–
Nicht tödlicher Schlaganfall	11,8	10,4	1,4	71	70	–
Tödlicher Schlaganfall	1,7	1,0	0,7	143	142	–
TIA	8,8	6,5	2,3	43	42	–
Großes koronares Ereignis *	5,1	3,4	1,7	59	58	–
Großes kardiovaskuläres Ereignis	17,2	14,1	3,1	32	31	–
Mortalität	8,9	9,1	– 0,2	–	–	500
Kardiovaskuläre Ursache	4,1	3,3	0,8	125	124	–
Krebs/Infektion	3,0	3,5	– 0,5	–	–	200

\* Kardialer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Wiederbelebung nach Herzstillstand

ARR: absolute Risikoreduktion (Ereignisreduktion). Berechnet: % Placebo minus % Atorvastatin

NNT: number needed to treat. Berechnet: 100 dividiert durch positive ARR

NTN: number treated needlessly. Berechnet: NNT minus 1

NNK: number needed to kill. Berechnet: 100 dividiert durch negative ARR

## 2. Studienlage zu Atorvastatin

In Tabelle 2 werden die elf von Köbele (1) genannten Endpunktstudien in chronologischer Reihenfolge dargestellt.

Wie deutlich zu erkennen ist, gibt es vier Arten von Studien:

- Atorvastatin vs Placebo
- Atorvastatin vs Atorvastatin in unterschiedlichen Dosen
- Atorvastatin vs Pravastatin oder Simvastatin
- Atorvastatin vs übliche Therapie

Die Ergebnisse sollen nachfolgend kurz dargestellt werden.

## 3. Atorvastatin versus Placebo

Die Wirkung verschiedener Statine auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität im Vergleich zu Placebo wurden für Simvastatin, Pravastatin und Lovastatin zwischen 1994 und 2002 in langfristigen (3 bis 6 Jahre) Primär- und Sekundärpräventionsstudien gründlich untersucht (14). Die Mortalität wurde durch diese Statine im Mittel um 1,7% gesenkt (NNT = 59). Die primären End-

punkte (tödliche und nicht tödliche vaskuläre Ereignisse) wurden im Mittel um 2,8% (1,9% bis 5,5%) reduziert (NNT = 36).

Die plazebokontrollierten Atorvastatin-Studien werden in Tabelle 3 aufgeführt. Es ist eindeutig zu erkennen, dass die Wirkung von Atorvastatin der von Pravastatin oder Simvastatin keineswegs überlegen ist. Die Mortalität wird im Mittel um 0,7% reduziert (NNT = 143). Die verschiedenen primären Endpunkte wurden im Mittel um 1,8% (1,0% bis 3,2%) gesenkt (NNT = 56). Im »Primärpräventionsteil« von ASPEN betrug die ARR des primären Endpunktes sogar nur 0,4% (NNT = 250, NTN = 249), war also sine effectu!

## 4. Atorvastatin versus Atorvastatin

In die 2005 publizierte TNT-Studie wurden Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und LDL-C-Werten < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l) eingeschlossen. Nach einer achtwöchigen offenen Run-in Periode mit Atorvastatin (10 mg/Tag)

wurden 5.461 (= 35%) von 15.404 Patienten ausgeschlossen. Die restlichen Versuchsteilnehmer erhielten über 4,9 Jahre entweder 10 mg oder 80 mg Atorvastatin/Tag randomisiert zugeteilt. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: erstes großes kardiovaskuläres Ereignis (KHK-Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, überlebter Herzstillstand, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall).

Zu Beginn der Randomisation betrug der mittlere LDL-C-Wert 98 mg/dl. Am Studienende lag dieser Wert bei der 10 mg-Gruppe unverändert bei 101 mg/dl. In der 80 mg-Gruppe kam es zu einer massiven Senkung auf 77 mg/dl. Trotzdem wurde der primäre Endpunkt nur von 10,9% (10 mg) auf 8,7% (80 mg) gesenkt: ARR = 2,2%, NNT = 45, NTN = 44. Die Gesamtmortalität wurde innerhalb dieser fünf Jahre nicht beeinflusst: 5,6% bzw. 5,7%. Dafür lag die Zahl der Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen nach 80 mg um 1,9% höher (5,3% bzw. 7,2%).

Tabelle 2: Studienglossar

Jahr	AKRONYM	Titel der Studie: Atorvastatin vs Vergleichssubstanz, jeweilige tägliche Zieldosis. Mittlere Behandlungsdauer (Literatur)
2000	AVERT	Atorvastatin VERSus Revascularization Treatment. Atorvastatin 80 mg vs perkutane koronare Revaskularisation. 18 Monate (3)
2001	MIRACL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. Atorvastatin 80 mg vs Placebo. 16 Wochen (4)
2002	GREACE	GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation. Atorvastatin 10–80 mg vs übliche Therapie. 3 Jahre (5)
2003	ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm. Atorvastatin 10 mg vs Placebo. 3,3 Jahre (6)
2004	ALLIANCE	Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events. Atorvastatin 10–80 mg vs übliche Therapie. 52 Monate (7)
2004	CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. Atorvastatin 10 mg vs Placebo. 3,9 Jahre (8)
2004	PROVE IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy. Atorvastatin 80 mg vs Pravastatin 40 mg. 2 Jahre (9)
2005	TNT	Treating to New Targets. Atorvastatin 80 mg vs Atorvastatin 10 mg. 4,9 Jahre (10)
2005	IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering. Atorvastatin 40–80 mg vs Simvastatin 20–40 mg. 4,8 Jahre (11)
2005	4 D *	Die Deutsche Diabetes Dialyse-Studie. Atorvastatin 20 mg vs Placebo. 4 Jahre (12)
2006	ASPEN	Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus. Atorvastatin 10 mg vs Placebo. 4 Jahre (13)
2006	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels. Atorvastatin 80 mg vs Placebo. 4,9 Jahre (2)

\* von Köbele nicht genannt

Tabelle 3: Zusammenstellung wesentlicher Ergebnisse plazebokontrollierter Atorvastatin-Studien in chronologischer Folge

Studie	Patienten		Primärer Endpunkt		Mortalität	
	n	Einschlusskriterien	ARR	NNT	ARR	NNT
			%	n	%	n
MIRACL	3.086	inst. Ang. pect., Nicht-Q-Wellen-Infarkt	2,6	38	0,2	500
ASCOT-LLA	10.305	Hypertonie und $\geq 3$ weitere Risikofaktoren	1,1	91	0,5	200
CARDS	2.838	Diab. mell. Typ 2 und $\geq 1$ weiterer Risikofaktor	3,2	31	1,5	67
4 D	1.255	Diab. mell. Typ 2 und Hämodialyse	1,0	100	2,0	50
ASPEN	2.410	Diabetes mellitus Typ 2	1,3	77	0	$\infty$
SPARCL	4.731	Schlaganfall oder TIA	1,9	53	-0,2	500*

\* NNK (da negativer ARR-Wert)

#### Primärer Endpunkt

MIRACL: Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkt, Wiederbelebung nach Herzstillstand, wiederholte Notaufnahme

ASCOT-LLA: Nicht tödlicher Herzinfarkt oder tödliche koronare Herzkrankheit

CARDS: Akutes koronares Ereignis, koronare Revaskularisation oder Schlaganfall

4 D: Kardialer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall

ASPEN: Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall, Revaskularisation, Bypass, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Hospitalisation wegen Angina pectoris

SPARCL: Erster nicht tödlicher oder tödlicher Schlaganfall

## 5. Atorvastatin versus Pravastatin oder Simvastatin

Um festzustellen, ob und in welchem Ausmaß Atorvastatin innovativer sein könnte, ist allein dieses Design aussagekräftig: aktiv-kontrolliert!

Leider existieren zu diesem Kernproblem aber nur zwei Studien: PROVE IT und IDEAL. Wobei nur IDEAL von Pfizer Inc. gesponsert wurde, während PROVE IT von Bristol Myers Squibb und Sankyo unterstützt wurde. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 dargestellt.

PROVE IT war ursprünglich angelegt, um die »Nichtunterlegenheit« von Pravastatin, 40 mg (gekennzeichnet als Standardtherapie) gegenüber Atorvastatin, 80 mg (gekennzeichnet als Intensiv-

therapie) zu demonstrieren – eine etwas merkwürdige Hoffnung der Pfizer-Konkurrenten, die natürlich nicht zu erfüllen war. Trotzdem zeigte die intensive Atorvastatin-Therapie bei Patienten > 65 Jahre, bei Patienten mit großem Herzinfarkt oder mit LDL-C-Werten < 125 mg/dl keinen Vorteil im Vergleich zur Standardtherapie mit Pravastatin. Mit den gewählten mittleren bis hohen Dosen von Simvastatin und Atorvastatin ließen sich in der von Pfizer aufgelegten IDEAL-Studie keine Differenzen zeigen – beide Anwendungen erwiesen sich als äquieffektiv.

## 6. Atorvastatin versus übliche Therapie

GREACE und ALLIANCE sind so genannte »reale-Welt-Studien«, in denen Ator-

vastatin aggressiv gegen eine »übliche Therapie« getestet wurde, in beiden Fällen zwar randomisiert, aber nicht verblindet. In GREACE sollten mit Atorvastatin LDL-C-Werte < 100 mg/dl und in ALLIANCE LDL-C-Werte < 80 mg/dl erreicht werden. Die maximale Tagesdosis durfte in beiden Fällen 80 mg nicht überschreiten. Tabelle 5 zeigt die Unterschiede zwischen den üblichen Therapien und einer aggressiven Atorvastatin-Anwendung. Dass bei diesem Design Ergebnisverzerrungen (Bias) nicht auszuschließen sind, zeigt die geringere Wirkung in ALLIANCE im Vergleich zu GREACE, obwohl in ALLIANCE ein niedrigerer LDL-C-Wert angestrebt wurde. Die Ergebnisse sind praktisch nicht interpretierbar.

Tabelle 4: Zusammenstellung wesentlicher Ergebnisse aktiv-kontrollierter Atorvastatin-Studien

Ereignis	Aktive Kontrolle	Atorvastatin	ARR	NNT	NTN
	%	%	%	n	n
PROVE IT <sup>1</sup>	Pravastatin 40 mg	80 mg			
Primärer Endpunkt <sup>2</sup>	26,3	22,4	3,9	26	25
Mortalität	3,2	2,2	1,0	100	99
IDEAL <sup>3</sup>	Simvastatin 20 (40) mg	80 (40) mg			
Primärer Endpunkt <sup>4</sup>	10,4	9,3	1,1	91	90
Mortalität	8,4	8,2	0,2	500	499

<sup>1</sup> Einschlusskriterien: Patienten, die innerhalb der letzten 10 Tage wegen eines akuten koronaren Syndroms (Herzinfarkt mit oder ohne ST-Anhebung oder instabile Angina pectoris) stationär aufgenommen wurden

<sup>2</sup> Tod, Herzinfarkt, Rehospitalisation wegen instabiler Angina pectoris, Revaskularisation, Schlaganfall

<sup>3</sup> Einschlusskriterium: Herzinfarkt

<sup>4</sup> Großes koronares Ereignis (koronarer Tod, nicht tödlicher akuter Herzinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation)

Tabelle 5: Zusammenstellung wesentlicher Ergebnisse der Studien mit einem »real-world setting«

Studie	Patienten n	Einschlusskriterien	Primärer Endpunkt		Mortalität	
			ARR	NNT	ARR	NNT
			%	n	%	n
GREACE	1.600	Koronare Herzkrankheit	12,5	8	2,1	48
ALLIANCE	2.442	Koronare Herzkrankheit	3,5	28	0,5	200

#### Primärer Endpunkt

GREACE: Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Revaskularisation, Schlaganfall

ALLIANCE: Erstes kardiovaskuläres Ereignis

Auf die AVERT-Studie muss hier nicht eingegangen werden, weil bei einer speziellen Klientel der Einfluss von Atorvastatin (80 mg/Tag) im Vergleich zu einer Angioplastie untersucht wurde. Die »übliche« Therapie wurde in beiden Gruppen beibehalten.

## 7. Appendix

Im Kontext dieser Ausführungen sei auf eine Arbeit aus dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (15) und die sich daraus entwickelnden kontroversen Leserbriefdiskussionen (16) und Debatten (17, 18) verwiesen, die sehr aufschlussreich sind.

### Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor nachgefragt werden.

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

### FAZIT

Wirkliche Innovationen auf dem Gebiet der Cholesterolsynthesehemmer (HMG-CoA-Reduktasehemmer) waren das eher lipophile Simvastatin und das eher hydrophile Pravastatin, deren Wirksamkeit zwischen 1994 und 2002 mit vielen klinischen Endpunktstudien belegt wurde.

Die Ergebnisse der ersten relevanten Atorvastatin-Studie erschienen 2003: ASCOT-LLA.

Die Daten dieser und aller weiteren Studien lassen eine Überlegenheit von Atorvastatin nicht erkennen, sodass der Innovationsanspruch von Pfizer aus industrieunabhängiger Sicht nicht nachvollziehbar ist.

Obwohl alle Statine im Allgemeinen gut toleriert werden, treten nach Atorvastatin – im Vergleich zu anderen – Nebenwirkungen etwas häufiger auf (19).

## Therapie aktuell

# Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls: Dipyridamol – ein Lichtblick?

Bisher spielen in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls lediglich Acetylsalicylsäure (ASS, Acesal®, Aspirin®, Miniasal® usw.) und als Alternative Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) eine Rolle. Die Kombination beider Substanzen bringt keinen zusätzlichen Nutzen. Da der Benefit einer Sekundärprävention mit ASS im Vergleich zu Placebo aber relativ gering ist (absolute Risikoreduktion, ARR, zwischen 0,5% und 5%), wird die Suche nach neuen Möglichkeiten verständlich (1). Dabei erlebt Dipyridamol eine gewisse Renaissance.

### 1. Dipyridamol

Dipyridamol spielte als »Koronardilatator« über Jahre sowohl im Osten (Curantyl®) als auch im Westen Deutschlands (Persantin®) eine umstrittene Rolle. Als erkannt wurde, dass durch eine Steigerung der Durchblutung der normal durchbluteten epikardialen Areale den von der Ischämie besonders betroffenen endokardnahen Gebieten sogar Blut entzogen wird (Steal-Phänomen), war das Schicksal der Substanz weitgehend besiegelt. Zurzeit spielen nur Aggrenox® Retardkapseln (Dipyridamol 200 mg plus ASS 25 mg pro Kapsel) eine

gewisse Rolle als Sekundärpräventivum von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken. Störende Nebenwirkungen von Dipyridamol sind Kopfschmerzen und Schwindelanfälle.

In mehreren Studien zwischen 1982 und 1990 konnte kein zusätzlicher Nutzen der Kombination ASS/nichtretardiertes Dipyridamol gegenüber einer ASS-Monotherapie nachgewiesen werden. 1996 und 2006 wurden jedoch zwei große klinische Studien publiziert, die eine Neubewertung der Datenlage erfordern.

## 2. ESPS 2 (1996)

In der doppelblinden randomisierten ESPS2 (European Stroke Prevention Study 2)-Studie (6.602 Patienten, davon 25 % mit transitorischen ischämischen Attacken [TIA] und 75 % mit ischämischem Infarkt) wurde über 2 Jahre vierarmig ASS 50 mg täglich versus Dipyridamol 400 mg retardiert täglich versus ASS plus Dipyridamol versus Placebo verglichen (2). Durch die Kombination ASS plus Dipyridamol versus ASS wurden folgende Ereignisreduktionen (ARR) erreicht: Schlaganfall 3 %, Schlaganfall oder Tod 2,7 %, TIA 2,1 %. Davon war nur die Schlaganfallreduktion statistisch signifikant. Häufigste Nebenwirkung, die auch zu Studienabbrüchen führte, waren Kopfschmerzen sowohl unter Dipyridamol als auch unter der Kombination ASS plus Dipyridamol.

Limitationen von ESPS 2: Die ASS-Dosis wurde mit 2 x 25 mg täglich bewusst niedrig gehalten, um die Chance von Dipyridamol zu vergrößern. Der Placeboarm war zu diesem Zeitpunkt schon unethisch. Dadurch wurden Patienten »geopfert«, um Ergebnisse der Kombination besser aussehen zu lassen. Die Studie war vor allem in Negativ-Schlagzeilen

gekommen, weil ein niederländischer Prüfartz 438 Patienten frei erfunden hatte und sich die Firma Boehringer Ingelheim aber aus juristischen Gründen (?) nicht in der Lage sah, die dafür ausgezahlten Prüfhonorare zurückzufordern.

## 3. ESPRIT (2006)

In einer offenen, nicht verblindeten randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von ASS (30–325 mg/Tag) im Vergleich zu ASS (30–325 mg/Tag) plus Dipyridamol (400 mg/Tag) im Rahmen der Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle verglichen (3).

In die ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)-Studie wurden Patienten folgender Länder eingeschlossen: Niederlande (1.682), Großbritannien (435), Singapur (428), Italien (63), Belgien (31), Australien (23), Spanien (19), Schweden (16), Frankreich (13), Deutschland (11), Österreich (9), Portugal (6), USA (2), Schweiz (1).

Die Autoren bezeichnen ihr unverblindetes Studiendesign als »real-life treatment strategies«.

Dipyridamol wurde zweimal täglich 200 mg dosiert, entweder als fixe Kombination mit ASS oder in freier Kombination (bei 83 % der Patienten als retardiertes Präparat). Entsprechend den lokalen Gepflogenheiten wurde frei kombinierte ASS in Dosen zwischen 30 und 325 mg täglich appliziert. Im Mittel erhielten die Patienten beider Gruppen 75 mg ASS täglich. Die Ergebnisse der Intention-to-treat-Auswertung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt wurde innerhalb von 3,5 Jahren unter ASS von 15,7 % und unter ASS/Dipyridamol von 12,7 % der Patienten erreicht. Das entspricht einer Dipyridamol-assoziierten absoluten Risikoreduktion von 3,0 % (NNT = 33; NTN = 32).

Bemerkenswert ist der hohe Anteil von Studienabbrechern unter der Kombinationstherapie (34,5 %), vorzugsweise wegen Kopfschmerzen (9 %) und anderer Nebenwirkungen (8,2 %) im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie (13,4 %).

Tabelle 1: Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events, ACTIVE W (mod. nach 3)

6.706 Patienten (70 ± 9 Jahre, 67 % Männer) mit Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall (Bluthochdruck, frühere Schlaganfälle/TIA, periphere Embolie, LVEF < 45 %, paVK usw.) wurden randomisiert: Clopidogrel (75 mg/Tag) plus Aspirin (75–100 mg/Tag) versus orale Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten entsprechend lokaler Gegebenheiten: Ziel-INR: 2,0–3,0). Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Schlaganfall, periphere Embolie, Herzinfarkt oder kardialer Tod. Die Auswertung erfolgte verblindet. Dauer: 1,28 Jahre im Mittel. Die Studie wurde vorzeitig beendet.				
Ereignis	Clopidogrel plus Aspirin (n = 3.335) %	Orale Antikoagulation (n = 3.371) %	ARR %	NNT n
Primärer Endpunkt (P.E.)	7,0	4,9	2,1	48
Schlaganfall	3,0	1,8	1,2	83
Herzinfarkt	1,1	0,7	0,4	250
Kardialer Tod	3,6	3,1	0,5	200
Gesamt mortalität	4,8	4,7	0,1	1.000
Hämorrhagie	19,3	16,5	2,8	36
Schwer und tödlich	3,0	2,8	0,2	500
P.E. und große Blutung	9,5	6,8	2,7	37
P.E. und große Blutung und Tod	10,4	8,0	2,4	42

TIA: transitorische ischämische Attacke; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

INR: international normalised ratio; paVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

ARR: absolute Risikoreduktion

NNT: number needed to treat

#### 4. Limitationen von ESPRIT

Obwohl die Endpunktbewertung verblindet erfolgte, kann das »pragmatische« Studiendesign, das die Autoren verfolgt haben – nämlich die freie ASS-Dosierung, die beliebige Anwendung fixer oder freier Kombinationen und die offene, nicht verblindete Durchführung – zu erheblichen »Bias« führen. Da die Studie nicht vordergründig von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurde, sind diese kostengünstigen Limitationen zwar nachvollziehbar – trotzdem bleiben die Probleme. Wir wissen nicht, was unter Doppelblind- und Doppeldummy-Bedingungen geschehen wäre – weniger Studienabbrüche unter der Kombinationstherapie, mehr Studienabbrüche unter der Monotherapie usw.? Ob durch eine sukzessive Steigerung der Dipyridamoldosis (»Dosistitra-

tion«) die Rate der Kopfschmerzen und konsekutiven Studienabbrecher vermindert werden würde, müsste separat geprüft werden. Bei der jetzigen fixen Kombination Aggrenox® ist eine Dosistitration nicht möglich.

#### Literatur

1. Meyer FP: Plädoyer für eine rationale individuelle Pharmakotherapie. *Ärzteblatt Sachsen-Anhalt* 2006; 13 (3): 22–62.
2. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al.: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
3. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al.: Aspirin plus dipyridamole versus

aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.

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

#### FAZIT

Aufgrund der bisherigen Daten ist der Nutzen einer routinemäßigen Kombination von ASS und Dipyridamol im Rahmen der Sekundärprävention bei ischämischen Schlaganfall bisher nicht belegt. Die fixe Kombination in Aggrenox® ist wegen der Dipyridamol-assoziierten Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Durchfall) eher ungeeignet.

## Antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien bei chronischem Vorhofflimmern – es bleibt dabei!

Bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) mit zusätzlichen Risikofaktoren erfolgt die »risikoadjustierte Embolieprophylaxe« (1) mit oralen Antikoagulantien (Phenprocoumon, Falithrom®, Marcumar®).

Hauptkomplikation bei diesem Vorgehen sind Blutungen. Deshalb wurden wiederholt die oralen Antikoagulantien (oAK) gegen Acetylsalicylsäure (ASS, Acesal®, Aspirin®) hinsichtlich Wirk-

samkeit und Verträglichkeit getestet. Aus einer Metaanalyse (2) folgte, dass oAK – verglichen mit ASS – zwar zu einer relativen Risikoreduktion von Schlaganfällen um 45 % und von kardio-

Tabelle 1: European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (mod. n. 3)

Ereignis	ASS	ASS/Dipyridamol	ARR	NNT	NTN	NNH
	(n = 1.376)	(n = 1.363)	%	n	n	n
Primärer Endpunkt	15,7	12,7	3,0	33	32	–
Todesfälle, vaskulär	4,4	3,2	1,2	83	82	–
Todesfälle, total	7,8	6,8	1,0	100	99	–
Große Blutungskomplikation	3,8	2,6	1,2	83	82	–
Studienabbrüche	13,4	34,5	– 21,1	–	–	5
Vorwiegend Kopfschmerzen	0	9,0	– 9,0	–	–	11
Andere Nebenwirkungen	1,5	8,2	– 6,7	–	–	15
Wunsch der Patienten	1,2	6,2	– 5,0	–	–	20

ASS: Acetylsalicylsäure

ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion)

NNT: number needed to treat

NTN: number treated needlessly

NNH: number needed to harm

vaskulären Ereignissen um 29 % führten, dafür aber das Risiko großer Blutungen um 71 % zunahm. Das Risiko tödlicher Blutungen wurde durch oAK sogar verdoppelt. Diese Ergebnisse waren Anlass, die Nicht-Unterlegenheit der Kombination von ASS plus Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) im Vergleich zu oAK zu testen – ACTIVE W (3).

Die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung ist eher schädlich.

In ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) Programm W wurden Patienten einbezogen, die für eine orale Antikoagulation geeignet waren. Die von den Autoren erhoffte Nicht-Unterlegenheit der Kombination ASS plus Clopidogrel gegenüber oAK ließ sich nicht nachweisen (Tabelle 1).

Im Gegenteil – unter der Kombination traten im Verlauf von 1,28 Jahren deutlich mehr unerwünschte Ereignisse auf als unter oAK: 7,0% versus 4,9%. Schlaganfälle, Herzinfarkte, kardiale Todesfälle traten unter oAK etwas seltener auf als unter der Kombination. Allerdings sind die Differenzen nicht so gravierend, dass nicht im Einzelfall einmal der Kombination der Vorzug gegeben werden könnte, wenn die oAK wegen möglicher Interaktionen mit anderen Pharmaka zu risikoreich ist.

Besonders überraschend war, dass unter der Kombination etwas häufiger Blutungen auftraten (19,3%) als unter der oAK (16,5%).

### Probleme der Studie ACTIVE W

Vor der Randomisation wurden bereits 77% aller Patienten mit oAK behandelt. Das könnte ein Vorteil gewesen sein für die Patienten, die auf oAK randomisiert wurden, da es sich um eine bekannte Therapie handelte und die Studie zudem für Ärzte und Patienten nicht verblindet war. Ob es ethisch vertretbar war, Patienten, die gut auf oAK eingestellt waren, durch die Randomisation mit ASS plus Clopidogrel zu behandeln, wage ich zu bezweifeln. Der Nutzen der für die Studie neu auf oAK eingestellten Patienten war deutlich geringer: Der NNT-Wert betrug nur 66 für den primären Endpunkt im Vergleich zu der NNT = 48 aller Patienten (s. Tabelle 1).

### Literatur

1. Fritz MKH, Deneke T, Reber D et al.: Bedeutung der Rhythmuschirurgie für die Behandlung des Vorhofflimmerns. Dtsch Arztebl 2006; 103: A 1965–1970.
2. van Walraven C, Hart RG, Singer DE et al.: Oral anticoagulants vs aspirin in non-valvular atrial fibrillation: an individual

patient meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2441–2448.

3. Connolly S, Pogue J, Hart R et al.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–1912.

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

### FAZIT

Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren sollten weiterhin mit oralen Antikoagulantien (INR: 2,0–3,0) antithrombotisch behandelt werden. Die Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (75–100 mg/Tag) plus Clopidogrel (75 mg/Tag) hat sich als (allerdings nur gering) unterlegen erwiesen. Diese (deutlich teurere) Kombination könnte dann eine Alternative sein (Off-Label-Therapie), wenn eine orale Antikoagulation nicht indiziert oder schwer durchzuführen ist.

## Rezidiv-Risiko einer Major Depression in der Schwangerschaft unter Fortführung oder Unterbrechung einer vorbestehenden Therapie mit Antidepressiva

Ein höheres Rezidivrisiko nach dem Absetzen der Antidepressiva bei nichtschwangeren Frauen ist hinreichend bekannt und verständlich (1). Entsprechende Daten für Schwangere fehlen, sind aber für die klinische Praxis von Bedeutung. Vor allem interessiert die Frage, ob Schwangere unter Berücksichtigung aller Risiken sowohl für Mutter und Kind vom Fortsetzen der antide-

pressiven Medikation während der Schwangerschaft Nutzen oder Schaden haben. Die Analyse der Daten aus den letzten Dekaden zeigt kein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter im 1. Trimenon der Schwangerschaft „alte“ oder „neuartige“ Antidepressiva eingenommen hatten (2; 3). Andererseits wurde bei Exposition mit dem SSRI Paroxetin im ersten Tri-

menon der Schwangerschaft über ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen (ventrikuläre und atriale Septumdefekte) berichtet (Berichte einer „large health maintenance organization data-base“ und aus dem „Swedish Medical Birth Registry“). Neuere Übersichten kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Einnahme von SSRI in der Schwangerschaft mit kei-

nen wesentlichen Nachteilen für das Neugeborene zu rechnen sei. Manche Untersucher sehen allerdings nach Exposition in der späten Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt, ein niedrigeres Geburtsgewicht, einen erniedrigten Apgar-Index sowie ein erhöhtes Risiko für einen persistenten pulmonalen Hypertonus beim Neugeborenen (4–6). Darüber hinaus sind vorübergehende Anpassungsstörungen, ausgeprägte Unruhe und Gedeihstörung bei Neugeborenen nach peripartaler Einnahme von SSRI beschrieben worden (7). Insgesamt werden aber die möglichen Risiken einer SSRI-Therapie in der Schwangerschaft als gering angesehen. Zu den heute am besten untersuchten SSRI in der Schwangerschaft ohne Hinweise auf Teratogenität beim Menschen gehören Sertralin und Citalopram (8; 9). Verwiesen sei an dieser Stelle auch auf die aktuelle TE-Depression (AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis [Therapieempfehlungen], Juli 2006, Band 33, Sonderheft 1).

Würde die verbreitete Vorstellung, die Schwangerschaft schütze vor Manifestation bzw. Wiederauftreten einer psychischen Erkrankung stimmen, könnten die Schwangeren Antidepressiva ja absetzen und somit das Risiko für das Kind minimieren. Andererseits würden sich besonders Frauen mit der Vorgeschichte einer hochfrequent rezidivierenden Depression erheblich schaden. Von klinischer Relevanz erscheint auch die Frage nach der zeitlichen Latenz zwischen dem Absetzen des Antidepressivums und dem Rückfall.

Das Ziel einer jetzt vorgelegten naturalistischen, prospektiven Studie (10) war es, das Risiko eines Rezidivs bei Absetzen oder Fortsetzen des Antidepressivums während der Schwangerschaft zu definieren. Weiter sollte die zeitliche Latenz zwischen Absetzen und Rezidiv erfasst werden. Eingeschlossen wurden Frauen bis zur 16. Schwangerschaftswoche, die an einer Major-Depression litten, aber mindestens drei Monate vor der letzten Menstruation eine euthyme Stimmungslage zeigten und mit Antidepressiva behandelt wurden. Während der

monatlich stattfindenden Visiten erfolgte eine standardisierte Einstufung u. a. mit den Testfragebögen HAMD-28, SKID-I/P und CGI. Die Risikoperiode für den Rückfall wurde als die Zeit zwischen der letzten Menstruationsperiode und der 36. Schwangerschaftswoche bzw. letzter Untersuchung im Studien-Design definiert.

Von N = 201 eingeschlossenen Frauen beendeten N = 163 die Studie. Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen war 34,1 Jahre, die mittlere Dauer der depressiven Erkrankung betrug 15,4 Jahre. Über die Hälfte der Frauen absolvierte eine College-Ausbildung, 90% waren verheiratet. 92% erhielten zu Beginn der Untersuchung (Baseline) Antidepressiva, vor allem SSRI und Substanzen mit dualen Wirkprofil (70,6%). Diese erhielten sie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidepressiva. Mit NSMRI wurden insgesamt 13,9% behandelt (4% als Monotherapie). Die Schwere der Depression war nicht assoziiert mit der Wahl der Substanz, auch nicht mit der Entscheidung zum Beibehalten oder Absetzen der Medikation. Es wurde aber beobachtet, dass SSRI seltener abgesetzt wurden als die anderen Substanzen. 42,8% der Schwangeren insgesamt erlitten einen Rückfall, die Hälfte davon während des ersten Trimenons. Von den Patientinnen, die unter einer Medikation standen, erlitten 26% einen Rückfall, von denen ohne Medikation 68%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Die Patientinnen, die die Antidepressiva-Dosis im Schwangerschaftsverlauf erhöht hatten, bekamen zu 45%, solche, die reduziert hatten, zu 35% ein Rezidiv. Die Autoren vermuten, dass die Medikation erhöht wurde aufgrund von Symptomen, die zwar nicht die Ausprägung der initialen depressiven Episode erreicht hatten, wohl aber ein Rezidiv befürchten ließen. Weil das Risiko eines Rückfalls aufgrund einer Dosisreduktion aber vergleichsweise kaum höher erscheint, wird überlegt, die SSRI-Dosis in der Schwangerschaft zu erniedrigen oder nur *ein* Antidepressivum (keine Kombination) einzusetzen.

Die Studienergebnisse, so schlussfolgern die Autoren, sind klinisch relevant

und zeigen, dass die Behauptung, die Schwangerschaft sei aufgrund der besonderen hormonellen Situation ein protektiver Faktor hinsichtlich depressiver Erkrankungen, nicht zutrifft. Auch eine prospektive Untersuchung von O'Hara und Mitarbeitern (11) zeigte, dass die Häufigkeit einer Depression bei Schwangeren und Nicht-Schwangeren nahezu gleich ist. Vor allem Frauen mit einer hohen Zahl depressiver Episoden müssten aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft nicht vor einem depressiven Rückfall schützt und es nicht empfohlen werden könne, Antidepressiva abzusetzen. Alternativ könnte man aber unter Berücksichtigung der zeitlichen Latenz bis zum Auftreten des Rezidivs die psychopharmakologische Behandlung im 1. Trimenon aussetzen und mit einer Wiedereinstellung im 2. Trimenon beginnen.

*Persönliche Bewertung:* Die Arbeit belegt trotz gewisser methodischer Schwächen (keine Randomisierung, ungenaue zeitliche Rezidivzuordnung) anhand relativ großer Fallzahlen die Wichtigkeit der Fortführung einer Antidepressiva-Medikation zur Rezidivprophylaxe auch in der Schwangerschaft. Allerdings bedarf es u. a. in Anbetracht möglicher peripartaler Komplikationen (s. o.) einer individuellen kritischen Abwägung.

Entsprechende deutsche Daten liegen unseres Wissens nicht vor, es wäre aber interessant, vergleichen zu können, ob es Unterschiede in der Einstellung gegenüber Psychopharmaka in der Schwangerschaft gibt. Es lässt sich spekulieren, dass die Akzeptanz von Medikamenten in der Gravidität in Deutschland nicht so groß ist bzw. bei entsprechendem Dilemma das Wohl des Kindes an erster Stelle steht und Konsequenzen für den Krankheitsverlauf bzw. die Gefährdung der Mutter unterschätzt werden.

Wie die Autoren selbst anmerken, hat die vorliegende Untersuchung einige Schwächen: 1. Fehlende Randomisierung, 2. Besondere Schwere der Depression bzw. eine hohe Episodenzahl bei Frauen, die an der Studie teilgenommen haben; es ist denkbar, dass das Rezidivrisiko aufgrund des Absetzens von Antide-

pressiva bei Patientinnen mit einer weniger schweren Depression geringer ist, 3. Nicht berücksichtigt sind Fehler, die möglicherweise bei der Ermittlung des Zeitpunktes des Rezidivs entstanden sind; die Daten sind prospektiv erhoben worden, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich der Rückfall schon vor dem Absetzen der Antidepressiva abgezeichnet hat.

## Literatur

1. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al.: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 769–773.
2. Einarson TR, Einarson A: Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. Pharmacoeconom Drug Saf 2005; 14: 823–827.
3. Ericson A, Kallen B, Wiholm B: Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 503–508.
4. Gentile S: The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. Drug Saf 2005; 28: 137–152.
5. Hallberg P, Sjoblom V: The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 59–73.
6. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ et al.: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent

pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 2006; 354: 579–587.

7. Zeskind PS, Stephens LE: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. Pediatrics 2004; 113: 368–375.

8. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg.): Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 7. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2006.

9. Rohde A, Schaefer C: Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit. 2. Aufl.; Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006.

10. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL et al.: Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA 2006; 295: 499–507.

11. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Varner MW: Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal variables. J Abnorm Psychol 1991; 100: 63–73.

*Dr. med. Mirijam Fric*

*Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,  
Wasserburg a. Inn  
g.laux.bzk-gabersee@t-online.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Dr. med. Christoph Schaefer, Berlin, zu Dank verbunden.

## FAZIT

Entgegen einer verbreiteten Annahme schützt offenbar nicht eine Schwangerschaft, sondern die Fortführung einer Antidepressiva-Medikation vor einem Rezidiv einer Depression. Der behandelnde Arzt sollte die hier vorgelegten Studienergebnisse nutzen, um gebärfähige Frauen zu beraten. Hierbei kann es nach dem derzeitigen Erkenntnisstand keine allgemeingültigen Empfehlungen geben. Die individuelle Entscheidung muss verschiedene Variablen berücksichtigen, unter anderem die Schwere und Dauer der Erkrankung, die Zahl der vorhergehenden Episoden, die

Art der antidepressiven Behandlung und auch das Alter und den Familienstand. Eine interdisziplinäre (Frauenarzt, Psychiater, Pädiater, evtl. Hebamme) Versorgung bzw. Überwachung der Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft und postpartal ist zur Optimierung der Behandlung zu empfehlen.

*Anmerkung der Redaktion:* Wir verweisen auch auf das Kapitel 60.2.20 Psychopharmaka, Arzneimittel während Schwangerschaft und Stillzeit im Buch „Arzneiverordnungen“, 21. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, 2006.

## Die Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion und der Thyreotoxikose

Die Hyperthyreose wird nicht ätiologisch, sondern symptomatisch über die verstärkte Wirkung der meist erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen definiert. Dem Ausprägungs- und Schweregrad nach unterscheiden wir die subklinische oder latente Hyperthyreose, die manifeste Hyperthyreose und die thyreotoxische Krise. Die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird mit bis

zu 5% für die subklinische und 1% für die manifeste Hyperthyreose angegeben. Die thyreotoxische Krise ist selten.

Für die Therapiemodalitäten ist die Diagnose der Hyperthyreose alleine nicht ausreichend, sondern es bedarf der weiteren Einteilung und Differenzierung der Hyperthyreose nach nosologischen Gesichtspunkten (Hyperthyreose bei Au-

tonomie der Schilddrüse, Hyperthyreose bei Morbus Basedow). Hierzu bedarf es neben diverser Laborparameter der Sono- und Szintigrafie.

Die Therapie der Hyperthyreose hat die Beseitigung der Funktionsstörung und, wenn möglich, auch die Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage zum Ziel. Es handelt sich um sympto-

matische Therapieansätze, nicht um eine kausale Behandlung. Besondere Beachtung verdienen selbstlimitierende Hyperthyreoseformen, wie z.B. Hyperthyreose bei Thyreoiditis, Schwangerschaftshyperthyreose (im Gegensatz zu einem M. Basedow in der Schwangerschaft).

## Therapieoptionen

Grundsätzlich stehen zur Behandlung der Hyperthyreose drei bewährte, langjährig erprobte und wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung:

- die antithyreoidale Medikation
- die Radiojodtherapie
- die Thyreoidektomie

Die differenzierte Therapiewahl wird von der Ätiologie, dem Ausmaß der Hyperthyreose, der Krankheitsdauer, der prognostischen Einschätzung, den Begleiterkrankungen und der Präferenz des Patienten geleitet. Die Orientierung an den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin ersetzt nicht die individuelle Festlegung der Behandlung. Regionale Gepflogenheiten führen zu einer Bevorzugung der antithyreoidalen Medikation in Europa gegenüber der in den USA favorisierten Vorgehensweise einer Radiojodtherapie, die von vornherein das nur bei einem Teil der Patienten (ca. 50 % bei M. Basedow) erreichbare Ziel einer Wiederherstellung der Euthyreose (Remission) aufgibt und in jedem Fall eine rasche und sichere Beseitigung der Hyperthyreose unter Inkaufnahme einer lebenslang substituionspflichtigen Hypothyreose anstrebt.

Die medikamentöse antithyreoidale Behandlung wird zur Erstbehandlung einer Hyperthyreose bei M. Basedow mit kleiner Struma empfohlen. Andere Formen der Hyperthyreose (M. Basedow bei großer Struma, Autonomien der Schilddrüse, Rezidivhyperthyreosen) werden – nach medikamentöser Vorbehandlung zur Erreichung einer euthyreoten Stoffwechsellage – frühzeitig einer ablativen Therapie zugeführt. Die Indikation zur Schilddrüsenoperation ist vor allem bei großen raumfordernden und beschwerdewirksamen Strumen gegeben sowie

bei der gleichzeitigen Anwesenheit kalter oder gar malignitätsverdächtiger Schilddrüsenknoten. Die Domäne der Radiojodtherapie ist die uni- oder multifokale Autonomie der Schilddrüse bei nicht allzu großer Struma (< 60 ml). Die Indikation für eine Operation oder Radiojodtherapie ist bei der Autonomie bereits im Stadium der subklinischen Hyperthyreose (TSH-Suppression < 0,3 mU/l) gegeben.

## Antithyreoidale Therapie

Zur medikamentösen Behandlung der Hyperthyreose werden die Thyreostatika Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil und Perchlorat eingesetzt. In der Anwendung unterscheiden wir eine Initialphase von etwa 3–6 Wochen, die eine Unterdrückung der Symptome der Hyperthyreose und Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage zum Ziel hat, und eine zweite Phase der Erhaltungstherapie, die die euthyreote Stoffwechsellage möglichst dauerhaft und auch nach Absetzen des Medikamentes anhaltend absichern soll. Wichtig sind eine individuell anzupassende und auch im Verlauf zu adaptierende Dosierung der Medikation und keine schematische Dosierungsempfehlung (Tab. 1).

Aufgrund prospektiver Studien hat sich in den letzten Jahren das so genannte Niedrigdosiskonzept durchgesetzt, unter der Vorstellung, bei erhaltener Wirksamkeit die dosisabhängige Nebenwirkungsrate zu minimieren (1). Mit einer Initialdosis von 20 mg Thiamazol lässt sich bei 80–90 % der Patienten innerhalb von 3–6 Wochen eine euthyreote Einstellung erzielen. Ausnahmen stellen schwere Verlaufsformen und jodinduzierte Formen der Hyperthyreose dar,

die eine höhere Dosierung erforderlich machen.

Perchlorat wird nur als Reservepräparat und in Kombination mit Thionamiden zur Prophylaxe und Therapie der jodinduzierten Hyperthyreose eingesetzt.

## Therapiekontrollen

Kontrolluntersuchungen sollten in der Anfangsphase alle 2–3 Wochen erfolgen, später in 1–3-monatigen Abständen. Vor Therapiebeginn und im Verlauf ist die Bestimmung des Blutbildes und der Leberwerte zu empfehlen. Der Patient sollte über typische Symptome einer Agranulozytose (Tonsillitis, Fieber) – einer seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung aller antithyreoidalen Medikamente – informiert werden, ebenso über die Verhaltensmaßregeln einer sofortigen Vorstellung beim behandelnden Arzt zur Kontrolle des Differentialblutbildes. Gegebenenfalls ist das Absetzen der Medikation sowie die Einleitung einer Therapie der Agranulozytose und Planung der Thyreoidektomie nach Erholung der Leukozytenzahl erforderlich. Weniger gravierende Nebenwirkungen (Pruritus, Hautexanthem, Anstieg der Leberwerte, Leukopenie) treten dosisabhängig auf. Die Nebenwirkungsrate betrug in einer europäischen Multicenterstudie 15 % unter 10 mg Thiamazol/Tag und 26 % unter 40 mg Thiamazol/Tag (1). Die Therapie kann auf ein Alternativpräparat umgestellt werden, wobei Thiamazol und Carbimazol mit Propylthiouracil (in 5–10-fach höherer Dosierung in mg), aber nicht gegenseitig austauschbar sind. Thiamazol wird nämlich zu Carbimazol metabolisiert.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen zur antithyreoidalen Therapie

Substanz	Initialdosis mg/Tag	Erhaltungsdosis mg/Tag
Thiamazol (Favistan®, Thyrozol®)	10–20	2,5–10
Carbimazol (Generika)	15–30	5–15
Propylthiouracil (Generika)	150–200	50–100
Perchlorat (Irenat® Trpf.)	1.200–2.000	100–400

Bei latenter Hyperthyreose und Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe: spätestens 2–4 Std. vor der Untersuchung und 7–14 Tage nach der Untersuchung z.B. Irenat® 3 x 20 Trpf.

Zur Erleichterung der Einstellung mit verlängerten Kontrollintervallen kann bei M. Basedow (nicht bei Autonomie und nicht in der Schwangerschaft!) eine kombinierte Behandlung mit einem Thyreostatikum und Levothyroxin durchgeführt werden. Die Kombination sollte erst nach Erreichen einer stabilen Euthyreose (basales TSH > 0,3 mU/l) und bei niedrigem Thyreostatikabedarf (< 10 mg Thiamazol) eingesetzt werden. In ihrer Wirksamkeit sind die antithyreoidale Mono- und Kombinationstherapie gleichwertig.

Als adjuvante symptomatische Therapie hat sich in der Anfangsphase die zusätzliche Gabe eines Betarezeptorenblockers bewährt (Propranolol 3-mal 10–40 mg p.o., das zusätzlich in geringem Umfang die Konversion von T<sub>4</sub> nach T<sub>3</sub> hemmt, oder eines anderen nichtselektiven Beta-blockers, Zielherzfrequenz 80–90/Min.). Allgemeine Maßnahmen stellen die Nikotinkarenz (Risikofaktor für ein Hyperthyreoserezidiv und für eine endokrine Orbitopathie) und die Stressreduktion (Psychohygiene, Coping) dar.

Als Therapiedauer wird nach derzeitigem Stand bei M. Basedow ein Zeitraum von 12–18 Monaten empfohlen. Während eine längerdauernde Therapie keinen Vorteil hinsichtlich höherer Remissionsraten bringt, ist eine zu kurze Therapiedauer mit einer höheren Rezidivneigung verbunden. Einen häufigen Fehler stellt das vorzeitige Absetzen des Thyreostatikums mit Erreichen der Euthyreose dar.

### Langzeitergebnisse nach Absetzen der antithyreoidalen Medikation

Die Wirksamkeit der antithyreoidalen Medikation ist mit durchschnittlichen Remissionsraten von ca. 50% limitiert. Eine günstige Prognose signalisieren die Abwesenheit bzw. der Rückgang der Struma, die Normalisierung der erhöhten TSH-Rezeptor-AK bei Therapieende und ein normaler euthyreoter TSH-Spiegel vier Wochen nach Absetzen der antithyreoidalen Medikation (2). Eine Rezidivprophylaxe mit Levothyroxin ist nicht möglich (2). Die Patientenselekti-

on für die medikamentöse Behandlungsoption und der empirische Auslassversuch sind daher weiterhin wegweisend. Bei Versagen der antithyreoidalen Behandlung und Auftreten eines Hyperthyreoserezidivs oder bei schwerwiegenden Nebenwirkungen sind eine Radiojodtherapie oder Operation indiziert. Der Langzeitgebrauch der Thyreostatika ist grundsätzlich möglich, sollte sich jedoch auf multimorbide anderweitig nicht therapierbare Patienten beschränken.

### Thyreotoxische Krise

Die thyreotoxische Krise stellt eine akute lebensbedrohliche Ausprägung der hyperthyreoten Symptomatik dar. Die Diagnose wird durch den klinischen Zustand, nicht durch die Höhe der Laborwerte begründet. Leitsymptome der Krise sind Tachykardie > 150/Min. Hyperthermie, Agitiertheit, psychotische Zeichen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Der Übergang von der schweren Hyperthyreose in die Krise ist fließend. Grundlagen der Therapie sind eine allgemeine Intensivtherapie, intensivierte spezifische Therapie der Hyperthyreose mit hochdosierter i.v.-Gabe von Thiamazol (3-mal 40–80 mg/Tag) und Betablockade und bei ungenügen-

dem Ansprechen der antithyreoidalen Therapie die frühzeitige Entscheidung (innerhalb der ersten 48 Stunden) und Vorbereitung der notfallmäßigen Thyreoidektomie, die sich heute als entscheidende Maßnahme zur Verbesserung der ansonsten ungünstigen Prognose dieses schweren Krankheitsbildes durchgesetzt hat.

### Literatur

1. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD: A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multi-center Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1516–1521.
2. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U et al.: Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a prospective randomized study on the use of levothyroxine. *Thyroid* 2002; 12: 1119–1128.

*Prof. Dr. med. Rudolf Hörmann,  
Lüdenscheid  
rudolf-hoermann@t-online.de*

### FAZIT

Die Therapie der Hyperthyreose hat sich in den letzten Jahren wenig verändert und wird hier komprimiert dargestellt. Die Erkrankung kann bei der Hälfte der Patienten bereits klinisch, ansonsten anhand von richtungsweisenden Laboruntersuchungen (TSH-Screening) erkannt werden. Aufgrund ihrer Symptomenvielfalt ist sie in die Differentialdiagnose zahlreicher Beschwerden einzu beziehen. Zur Therapie stehen verschiedene, teils sich ergänzende, teils konkurrierende Behandlungsmodalitäten zur Verfügung: Medikamente, Radiojodtherapie und Chirurgie. Die Therapiewahl wird durch die ätiologische Differenzierung, den Schweregrad der Erkrankung, Begleiterkrankungen und die Präferenz des Patienten begründet. Die medika-

mentöse antithyreoidale Langzeitbehandlung (1 Jahr) wird bevorzugt eingesetzt bei der immunogenen Hyperthyreose (M. Basedow) mit kleiner Struma. Die individuelle und im Verlauf zu adaptierende Dosierung ist von entscheidender Bedeutung, um einen hohen Effizienzgrad bei geringer Nebenwirkungsrate zu erreichen. Auf eine Einstellung des TSH in den suppressiven bis niedrig-normalen Bereich ist zu achten. Durch Zugabe von Levothyroxin lässt sich bei schwankenden TSH-Spiegeln die Praktikabilität, nicht die Wirksamkeit der Behandlung verbessern. Prognostische Parameter sind Rauchen, Strumagröße, TSH-Rezeptor-AK bei Therapieende und der TSH-Spiegel vier Wochen nach Absetzen der antithyreoidalen Medikation.

# ACE-Hemmer bei stabiler koronarer Herzkrankheit

Zwischen 1992 und 1999 wurden eine Anzahl plazebokontrollierter Studien publiziert (AIRE, SAVE, SOLVD, TRACE), in denen die Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Patienten *mit* stabiler koronarer Herzkrankheit *und* Herzinsuffizienz *oder* linksventrikulärer Dysfunktion evaluiert wurde. Von 2000 bis 2004 erschienen plazebokontrollierte Studien (HOPE, EUROPA, PEACE), in denen die Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei koronarer Herzkrankheit (KHK) *ohne* Herzinsuffizienz *oder* linksventrikuläre Dysfunktion untersucht wurde. Im Glossar (Tabelle 1) werden die Studien näher charakterisiert.

In einer aktuellen Metaanalyse (1) wurden die Ergebnisse dieser Studien vergleichend bewertet. Die wesentlichen Aspekte werden nachfolgend vorgestellt.

## ACE-Hemmer bei KHK *mit* Herzinsuffizienz *oder* linksventrikulärer Dysfunktion

ACE-Hemmer verhinderten im Vergleich zu Plazebo vor allem Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz: Wenn 18 Patienten mit ACE-Hemmern behandelt wurden, konnte bei einem Patienten eine Hospitalisation vermieden werden. 17 Patienten hatten durch ACE-Hemmer keinen Nutzen (Tabelle 2).

Auch die Gesamtmortalität konnte mäßig gesenkt werden (NNT = 26, NTN = 25). Insgesamt wurden etwa 13% aller Ereignisse reduziert. Deshalb kann man der Empfehlung (2) uneingeschränkt zustimmen, dass ACE-Hemmer bei allen Patienten mit systolisch eingeschränk-

ter linksventrikulärer Funktion (EF  $\leq$  35%) – unabhängig von der Symptomatik und dem NYHA-Stadium (I–IV) – in mittelhohen bis hohen Dosen anzuwenden sind.

## ACE-Hemmer bei KHK *ohne* Herzinsuffizienz *oder* linksventrikuläre Dysfunktion

Wie auf den ersten Blick zu erkennen ist, sind ACE-Hemmer bei KHK-Patienten ohne Herzinsuffizienz weniger gut wirksam (vergleiche Tabellen 2 und 3).

Die Gesamtmortalität und nicht tödliche Herzinfarkte werden um jeweils 1,1% gesenkt (NNT = 91, NTN = 90). Der zusammengesetzte primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall)

Tabelle 1: Studienglossar

Akronym: Titel der Studie (Jahr der Publikation), ACE-Hemmer, tägliche Zieldosis (mittlere Behandlungsdauer)

<i>Patienten mit KHK ohne Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Dysfunktion</i>	
HOPE:	Heart Outcomes Prevention Evaluation (2000), Ramipril 10 mg (5 Jahre)
EUROPA:	EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril among patients with stable coronary Artery disease (2003), Perindopril 8 mg (4 Jahre)
PEACE:	Prevention of Events with Angiotensin-Converting-Enzyme inhibition trial (2004), Trandolapril 4 mg (4,8 Jahre)
<i>Patienten mit KHK und mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion</i>	
AIRE:	Acute Infarction Ramipril Efficacy (1993), Ramipril 5 oder 10 mg (6–15 Monate)
SAVE:	Survival And Ventricular Enlargement trial (1992), Captopril 150 mg (42 Monate)
SOLVD:	Studies of Left Ventricular Dysfunction (1992), Enalapril 20 mg (37 Monate)
	P: Präventionsversuch    T: Behandlungsversuch
TRACE:	TRAndolapril Cardiac Evaluation (1999), Trandolapril 4 mg (24–50 Monate)

Tabelle 2: ACE-Hemmer bei koronarer Herzkrankheit *mit* Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion, bezogen auf die Studien AIRE, SAVE, SOLVD-P; SOLVD-T und TRACE [modifiziert nach Dagenais et al. (1)]

Ereignis	Plazebo	ACE-Hemmer*	ARR	NNT	NTN
	(n = 6.372)	(n = 6.391)			
	%	%	%	n	n
Gesamtmortalität	26,8	23,0	3,8	26	25
Herzinfarkt, nicht tödlich	8,1	6,3	1,8	56	55
Schlaganfall, tödlich und nicht tödlich	3,9	3,7	0,2	500	499
Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz	19,4	14,0	5,4	18	17
Revaskularisation, PCI	4,9	3,5	1,4	71	70
Revaskularisation, Bypass	5,9	5,3	0,6	167	166

\* Ramipril, Captopril, Enalapril, Trandolapril

PCI: perkutane koronare Intervention

ARR: absolute Risikoreduktion (Ereignisreduktion). Errechnet: % Plazebo minus % ACE-Hemmer

NNT: number needed to treat. Errechnet: 100 dividiert durch ARR

NTN: number treated needlessly. Errechnet: NNT minus 1

Tabelle 3: ACE-Hemmer bei koronarer Herzkrankheit *ohne* Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion, bezogen auf die Studien HOPE, EUROPA und PEACE [modifiziert nach Dagenais et al. (1)]

Ereignis	Plazebo	ACE-Hemmer*	ARR	NNT	NTN
	(n = 14.892)	(n = 14.913)			
	%	%	%	n	n
Zusammengesetzter Endpunkt**	12,8	10,7	2,1	48	47
Gesamtmortalität	8,9	7,8	1,1	91	90
Herzinfarkt, nicht tödlich	6,4	5,3	1,1	91	90
Schlaganfall, tödlich und nicht tödlich	2,8	2,2	0,6	167	166
Hospitalismus wegen Herzinsuffizienz	2,7	2,1	0,6	167	166
Revaskularisation, PCI	7,6	7,4	0,2	500	499
Revaskularisation, Bypass	6,9	6,0	0,9	111	110

\* Ramipril, Perindopril, Trandolapril

\*\* Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall

Erklärung der Abkürzungen und Berechnungsmodalitäten siehe Tabelle 2

wurde durch ACE-Hemmer lediglich um 2,1 % vermindert (NNT = 48, NTN = 47).

## Literatur

1. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al.: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–588.

2. ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 21. Aufl., Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 557–560.

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

## FAZIT

ACE-Hemmer (nach langsamem Auf-titrieren mit hohen Tagesdosen entsprechend den Zieldosen in den Studien) sind indiziert bei allen Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – vor allem aber bei zusätzlicher Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion.

## Die Morphin-Gabe – zu selten, zu ängstlich, zu wenig

Jeder Arzt und jede Ärztin hat die Möglichkeit, Patienten mit starken Schmerzen (z.B. Tumorschmerzen) die notwendigen starken Schmerzmittel zu verordnen und damit die Lebensqualität zu verbessern. Die speziellen Rezeptformulare können formlos beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bundesopiumstelle, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn (Tel.: 0228/20730, Telefax: 0228/2075210, www.bfarm.de) angefordert werden. Bei Erstanforderung muss eine beglaubigte Kopie der Approbationsurkunde mitgeschickt werden. Die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) regelt die Verordnung und den Einsatz von Betäubungsmitteln, zu denen auch die Opiode gehören (1). Missbrauch von Betäubungsmitteln oder ein Verstoß gegen die BtMVV kann rechtliche Folgen haben. Davor haben immer noch viele Ärztinnen und Ärzte Angst und rezeptieren daher keine, zu selten oder zu wenig Opiode in

der Schmerztherapie. Gleichzeitig werden BtM-pflichtige Medikamente in den Apotheken nicht bevorratet. So kann es zu Engpässen und Notsituationen kommen, wenn z.B. eine Umstellung der Schmerztherapie von oral auf subkutan in der Sterbephase die Verordnung neuer Substanzen erforderlich macht. Jeder Arzt darf für seinen Praxisbedarf bis zu der Menge eines durchschnittlichen Zwei-Wochen-Bedarfes rezeptieren. Bei der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Präparate können jedoch in der Regel nicht alle Substanzen vorrätig sein. Die Rücknahme nicht verbrauchter Präparate und deren Abgabe in Notfallsituationen an andere Patienten ist weder dem Arzt noch dem Apotheker gestattet. So müssen teils große Mengen Opiode verworfen werden.

Zu der Angst vor dem Betäubungsmittelgesetz kommt bei einigen Ärzten noch die Angst vor den Opioiden als Substanz dazu. Der „Mythos Morphin“ lebt bei Fachleuten und Laien weiter: Morphin

mache abhängig, es verlöre nach einiger Zeit seine Wirksamkeit und sei daher nur in der Sterbephase sinnvoll. Verstärkt durch Berichte aus den Medien von „Todesengeln“ und „Nachtschwestern“, die angeblich mit Morphin Patienten „zu Tode gespritzt“ haben, gilt Morphin als das „Medikament zur aktiven Sterbehilfe“. „Damit kann man jemanden umbringen“ ist die Meinung vieler.

Opiode werden zwar in letzter Zeit zunehmend, aber immer noch zu selten eingesetzt – und wenn, dann meist in zu niedriger Dosierung. Viele Ärzte haben keine oder wenig Erfahrung mit Opioiden – dies wiederum verstärkt die Angst. Tatsache ist:

- Alle Opiode haben eine große therapeutische Breite, d.h. ist ein Patient bereits mit einer Opioidtherapie eingestellt, führt eine zusätzliche Opioidgabe nicht zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.

- Das Nebenwirkungsspektrum der Opioide ist bei allen Präparaten mehr oder weniger gleich.
- Bei einschleichender Dosierung treten die meisten Nebenwirkungen selten und nur in den ersten 3–4 Behandlungstagen auf.
- Zentrale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Verwirrtheit und Müdigkeit sind mit Haloperidol (5 mg) gut beherrschbar.
- Treten unter einer etablierten Opioidtherapie Nebenwirkungen neu auf, muss immer an eine Überdosierung gedacht werden.
- Opioide sind keine Sedativa und daher zur Sedierung nicht geeignet. Eine sedierende Wirkung ist immer eine Nebenwirkung als Zeichen einer Überdosierung.
- Einzig relevante Nebenwirkung ist die Obstipation. Diese UAW ist in der Regel andauernd. Daher sind Laxantien bei gleichzeitiger Verordnung von Opioiden dauerhaft zu rezeptieren und werden erstattet.
- Das „klassische“ Opioid Morphin ist preisgünstig und steht in verschiedenen Darreichungsformen (oral unretardiert, oral retardiert, rektal, parenteral für i.v., s.c. und intrathekale Gabe) als Mittel der ersten Wahl zur Verfügung.
- Die transdermale Gabe von Fentanyl ist bei einer stabilen klinischen Situation und adäquater Schmerzeinstellung eine gute Alternative bei stabilem Opioidbedarf und bei Schluckstörung sowie Aversion gegen Tableteneinnahme.
- Die Kombination verschiedener Opioide ist möglich, solange es sich um reine Agonisten handelt (Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon, Methadon). Buprenorphin ist partieller Antagonist und sollte daher (entgegen der Empfehlung der Hersteller!) nicht mit reinen Opioid-Agonisten kombiniert werden.

Neue Präparate sollen einen differenzierten Einsatz bei verschiedenen Indikationen ermöglichen:

- Niereninsuffizienz → Hydromorphon, Oxycodon
- Neuropathischer Schmerz → L-Methadon
- Älterer Patient → Hydromorphon (geringere Plasmaeiweißbindung)

Die transdermale Opioidtherapie hat in letzter Zeit weite Verbreitung erfahren, die sich allein nicht durch klinische Studien begründen lässt. Dies ist grundsätzlich sinnvoll bei Patienten mit Passagehindernissen. Bei der Verordnung sollte beachtet werden:

- Bei Erstgabe eines Opioids Dosisfindung („Titrieren“) mit unretardierter Substanz, z.B. Morphin, sonst treten vermehrt Nebenwirkungen auf und es besteht die Gefahr der Überdosierung.
- Umstellen auf transdermale Gabe, wenn die stabile Tagesdosis erreicht ist (wirkungsäquivalente Umrechnung).
- Immer Verordnung eines unretardierten, rasch wirksamen Bedarfsmedikaments für Durchbruchschmerzen.
- Unsichere Resorption bei Kachexie, Exsikkose, starkem Schwitzen, Ikterus, Zyanose, beschleunigte Resorption bei Fieber, in der Terminalphase und bei hochbetagten Patienten. Hier kann auch bei rascher Resorption und relativer Überdosierung die Atemdepression zum Problem werden.

Bei neu auftretenden Schmerzen unter laufender Opioidtherapie sollte zunächst die Dosis um ca. 20 % der bisherigen Tagesdosis erhöht werden (bei retardierten Präparaten Erhöhung der Einzeldosis, nicht der Einnahmefrequenz!). Bei fehlendem Ansprechen bzw. wenn Schmerzfremieit erst bei sehr hohen Opioiddosen erreicht wird, muss an eine Rezeptortoleranz gedacht werden. Dann empfiehlt sich ein Opioidwechsel („Rotation“) zu einer anderen Substanz, da die verschiedenen Opioide an verschiedenen Opioidrezeptoren wirken. Jetzt muss allerdings wieder, wie bei Erstgabe eines Opioids, mit niedrigen Dosen begonnen werden. Die Dosisfindung durch Umrechnen mittels Äquivalenzdosis ist hier nicht korrekt, da dabei die Gefahr der Überdosierung besteht.

Opioide sind hochpotente Schmerzmittel. Aber nicht jeder Schmerz kann durch Opioide gelindert werden. Daher sind vor jeder Schmerztherapie eine eingehende Anamnese und eine körperliche Untersu-

chung erforderlich, um die Schmerzursache zu eruieren. Bei fehlendem oder nicht ausreichendem Therapieerfolg muss mit nicht-opioidhaltigen Analgetika und Koanalgetika kombiniert werden. Hier sind in der Tumorschmerztherapie vor allem Metamizol und Diclofenac sowie Dexamethason, Amitriptylin und Gabapentin als Koanalgetika zu erwähnen (2). Aber auch Neuroleptika wie z.B. Promethazin (Atosil® u.a.) oder Levopromazin (Neurocil® u.a.) können als Koanalgetika gute Dienste leisten.

Auch bei nicht-maligner Grunderkrankung und chronischen Schmerzen können Opioide, meist in Kombination mit anderen Analgetika und Koanalgetika (siehe oben), indiziert sein (3), wenn andere Analgetika wie NSAR nicht ausreichend wirken.

Mit einer ausreichenden, differenzierten oralen Schmerztherapie sind mehr als 90 % der Tumorschmerzpatienten gut bis zufriedenstellend behandelbar. Eine Schmerztherapie mit implantierten Pumpen oder andere invasive Verfahren sind selten erforderlich. In der Terminalphase ist häufig eine Umstellung auf parenterale Gabe notwendig. Hier hat sich die subkutane Gabe (Bolus oder kontinuierlich) bewährt. Morphin, Hydromorphon und Methadon sind in entsprechenden Darreichungsformen verfügbar.

Einige andere, quälende Symptome in der Palliativsituation sind ebenfalls gut mit Opioiden beherrschbar:

- Husten → Codein, unretardiertes Morphin
- Atemnot → unretardiertes Morphin
- Diarrhoe → Tinktura opii, Morphin evtl. plus Papaverin
- Ileus → Morphin (Ruhigstellen des Darmes, um das Erbrechen zu reduzieren)

So können bei der Wahl des geeigneten Opioids „erwünschte Nebenwirkungen“ gezielt zur Symptomkontrolle genutzt werden.

Da dieses Wissen bisher leider immer noch nicht zur Grundausbildung eines Arztes gehört, ist individuelle Weiterbildung erforderlich. Zahlreiche Publika-

tionen geben einen guten Überblick über die medikamentöse Schmerztherapie.

## Literatur

1. Bausewein C, Roller S, Voltz R: Leitfaden Palliativmedizin. 2. Aufl.; München: Verlag Urban & Fischer, 2004.

2. Klaschik E: Verein zur Betreuung und Begleitung von Schwerstkranken und Tumorpatienten e.V. (Hrsg.): Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumorpatienten: ein Leitfaden. 5. überarbeitete Aufl.; Bonn: Pallia Med Verlag, 1998.

3. Wieden T, Sittig H-B: Leitfaden Schmerztherapie. München: Verlag Urban & Fischer, 2005.

*Dr. med. Susanne Roller, München  
susanne.roller@barmherzige-  
muenchen.de*

## FAZIT

Opioide sind hochpotente, nebenwirkungsarme Schmerzmittel, die gleichzeitig einige andere belastende Symptome von Tumorpatienten lindern können. Einschleichende zügige Dosissteigerung, ausreichend hohe Erhaltungsdosis mit festem Zeitschema und Bedarfsgabe bei Durchbruchschmerz sind regelmäßig erforderlich. Zur Prophylaxe einer zu

erwartenden Obstipation müssen immer Laxantien verordnet werden. Nicht-opioidhaltige Analgetika und Koanalgetika sind häufig zusätzlich sinnvoll. Bei nicht ausreichender Therapie sollten palliativmedizinisch erfahrene Ärzte und Schmerztherapeuten hinzugezogen werden.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Für immer an der Nadel?

#### Biologicals in der kassenärztlichen rheumatologischen Praxis

Der Erfolg der TNF-alpha-Inhibitoren für die Behandlung der entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist nur mit demjenigen der Glukokortikoide zu vergleichen. Seit 1992 Infliximab (Remicade®) als erste Substanz dieser Gruppe zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen wurde, haben sich Etanercept (Enbrel®) und Adalimumab (Humira®) ebenfalls etabliert. TNF-alpha-Inhibitoren zählen zur Gruppe der so genannten „Biologicals“, zu denen auch der II1-Rezeptor-Antagonist Anakinra (Kineret®) und der B-Zell-(CD 20)-Antikörper Rituximab (MabThera®) gehören.

Die Fähigkeit zur Krankheitsmodifikation und Remissionsinduktion nach ACR (American College of Rheumatology) oder EULAR-Kriterien (European League against Rheumatism) haben die TNF-alpha-Inhibitoren in zahlreichen Studien unter Beweis gestellt. Remission bedeutet jedoch nicht Ende der Therapie. Unsere praktische Erfahrung mit inzwischen mehr als 165 Patienten deckt sich mit den Veröffentlichungen, die eine erfolgreiche Beendigung des Einsatzes von Biologicals bisher nicht dokumentieren (1). Ein

Abbruch der Therapie ist durch Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen, nicht durch das Erreichen einer anhaltenden Remission bedingt (2). Derzeit bedeutet der Einstieg in eine anti-TNF-Therapie eine Dauertherapie.

Eine Therapie mit Biologicals ist kostenintensiv. Die Kosten der Standardtherapie können bis zu 20.000 Euro pro Jahr betragen. In der Praxis treten Probleme auf, die in den klinischen Studien nicht ausreichend dargestellt werden (3). Die neutralen Daten aus der Statistik der GKV/Arzneimittel-Frühinformation für Vertragsärzte (Projektträger sind die Bundesverbände der AOK, BKK, IKK, See-Krankenkasse, BV für Landwirtschaftliche Kassen, Bundesknappschaft, Verband der Angestellten-Krankenkassen, AEV-Arbeiterersatzkassen e.V.) ergeben ein differenziertes Bild der Umsätze. Unter Berücksichtigung einer individuellen Therapieanpassung (4) ergeben sich in der Praxis bedeutsame Unterschiede der tatsächlichen Kosten. Bei Infliximab (Remicade®), i.v. Infusion, sind die Abbruchraten wegen eines Wirkverlustes am höchsten (5). Andererseits sind bei einer erfolgreichen Dauertherapie, wie sie oft bei den Fällen mit einer ankylosierenden Spondylitis beobachtet wird, die Kosten am geringsten, weil der Infusionsabstand bis auf Monate ausgedehnt werden kann. Bei Etanercept (En-

brel®) kann durch zwei verschiedene Darreichungsformen (25 bzw. 50 mg) sowohl die Dosis wie auch der Injektionsabstand individuell eingestellt werden. Adalimumab (Humira®) zeichnet sich dagegen durch ein starres Intervall der Injektion von 14 Tagen, im Versagensfall von sieben Tagen aus. Die Gesamtkosten sind unter Adalimumab (Humira®) am höchsten. Eine deutliche Einsparung durch Generika wird es in absehbarer Zeit in dieser Klasse wegen der hohen Produktionskosten und der langen Patentschutzzeiten nicht geben. Spezialisierte internistische-rheumatologische Praxen, und nur durch diese sind das Stellen der Indikation und die Überwachung der Therapie zu gewährleisten, stehen vor dem Problem, dass die Anzahl der unter Therapie stehenden Patienten kontinuierlich ansteigt: In der Praxis des Verfassers und seiner Mitarbeiter betrug im Jahre 2002 der Umsatz für die Biologicals 51.538 Euro, im Jahre 2005 bereits 1.533.897 Euro, Tendenz steigend. Dies würde zu einer Rückforderung von 522.000 Euro führen, wenn keine „Praxisbesonderheiten“ vorlägen!

Da neue Indikationen hinzukommen, z.B. Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, oder der Beginn mit TNF-alpha-Inhibitoren als Ersttherapie (6), werden die entsprechenden Therapieumsätze bundesweit und pro Praxis kontinuierlich

und kumulativ wachsen. Bei der Annahme von ca. 800.000 Patienten mit einer entzündlich rheumatischen Erkrankung in Deutschland ergäben sich theoretische jährliche Kosten von ca. acht Milliarden Euro, falls für jeden Patienten die Anwendungskriterien zuträfen. Neben dem ökonomischen Problem taucht die Frage auf, wie lange behandelt werden kann, ohne dass langfristig mit ernstlichen Nebenwirkungen (schwere Infektionen, Tuberkuloseerkrankung) zu rechnen ist (7). Bisherige Untersuchungen, welche einen Zeitraum von über fünf Jahren überblicken, zeigten allerdings bisher noch keine Häufung bösartiger Erkrankungen im Vergleich zu konventionell behandelten RA-Patienten (8).

## Literatur

- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al.: Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 753–759.
- Zink A, Listing J, Kary S et al.: Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional

- DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1274–1279.
- Carli C, Ehlin AG, Klareskog L et al.: Trends in disease modifying antirheumatic drug prescription in early rheumatoid arthritis are influenced more by hospital setting than patient or disease characteristics. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1102–1105.
- Zink A, Listing J, Strangfeld A et al.: [Dose adjustment in patients treated with infliximab in routine rheumatologic care in Germany Results from the Biologics Register RABBIT.]. *Z Rheumatol* 2006.
- Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA: Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 746–752.
- Abbott GmbH & Co. KG: Frühe Therapie der Rheumatoiden Arthritis – Eine Herausforderung an bestehende Versorgungsstrukturen? Satellitensymposium. *Akt Rheumatologie* 2004; Heft 5: Beilage.
- Clark J, Vagenas P, Panesar M, Cope AP: What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4: iv70–iv76.

- Askling J, Fored CM, Baecklund E et al.: Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1414–1420.

Prof. Dr. med. P. Wagener,  
Nienburg/Bruchhausen Vilsen  
wagener.asendorf@t-online.de

## FAZIT

Die den Leitlinien gerechte Differentialindikation für das erste Biological kann nicht pharmakologisch oder klinisch begründet werden, sie muss sich an subjektiven (Injektionsabstand, Verträglichkeit) und wirtschaftlichen Parametern orientieren. Unter praktischen und ökonomischen Gesichtspunkten kann mit Infliximab/Remicade® (mit Zusatz von Methotrexat) oder Etanercept/Enbrel® (ohne Zusatz von Methotrexat) begonnen werden. Eine Heilung, die ein Beenden der Therapie mit Biologicals erlaubt, wird nur in Ausnahmefällen erreicht. Die dringende Frage der Fortführung, Weiterführung oder des Absetzens der TNF-alpha-Inhibitoren ist bisher nicht genügend bearbeitet worden.

Tabelle 1: Vergleichszahlen aus einer internistisch-rheumatologischen Praxis. GKV, Arzneimittel-Frühinformation für Vertragsärzte.

	Gebinde	Applikation und Dosierung laut Herstellerangaben	Kosten/Patient/Quartal GKV Frühinformation* Stand 2005
Infliximab (Remicade®)	100 mg Infusionslösung	als Infusion 3 mg/kg im 8-Wochen-Abstand bei Erhaltungstherapie	1.667 Euro
Etanercept (Enbrel®)	25 mg und 50 mg Fertigspritzen	Beginn mit 2 x 25 mg/Woche s.c.-Injektion	3.221 Euro
Anakinra (Kineret®)	100 mg Fertigspritze	Täglich s.c.-Injektion	5.126 Euro
Adalimumab (Humira®)	40 mg Fertigspritze	Beginn mit 40 mg s.c.-Injektion in 2-wöchl. Abstand	6.987 Euro

\* Die Kosten/Patient/Quartal geben die tatsächlich angefallenen Umsätze bei einer individuellen Therapieführung wieder.

## Digoxin: Kommt der alte (Finger-)Hut wieder zurück?

Die Rolle von Digitalis in der Behandlung der Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern hat in den vergangenen Jahren abgenommen und wurde in neuen Therapieleitlinien herabgestuft (1; 2). Dies war im Wesentlichen eine Folge der Ergebnisse der Digitalis Investigation Group (DIG)-Studie (3). In

jener randomisierten kontrollierten Studie bei 6.800 ambulanten erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Sinusrhythmus führte Digoxin zu einer Reduktion von Krankenhausaufnahmen wegen verschlechterter Herzinsuffizienz, jedoch ohne die Gesamtmortalität zu reduzieren. Dies

betrifft Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurffraktion  $\leq 45\%$ ; bei Patienten mit einer Auswurffraktion  $> 45\%$  hatte Digoxin keine Auswirkungen auf Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahmen (3).

Nun wurden kürzlich die Daten der DIG-

Studie nachträglich reanalysiert mit dem Ziel, die Wirkung von Digoxin auf die Gesamtmortalität und Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz in einem Nachbeobachtungszeitraum von 40 Monaten (Median) unter Berücksichtigung der Digoxin-Serumkonzentration (DSK) zu bestimmen (4). Da die DSK für die therapeutischen und unerwünschten Wirkungen von Digoxin wichtig ist, beschränkte sich die Reanalyse auf diejenigen Patienten der DIG-Studie, deren DSK bestimmt wurde. Die Reanalyse umfasste 5.548 Patienten, davon 1.687 Digoxin-Patienten mit einem Monat nach Randomisierung verfügbaren DSK sowie 3.861 mit Placebo behandelte Patienten.

Niedrige DSK (0,5–0,9 ng/ml) waren im Vergleich zu Placebo mit geringfügig niedrigerer Mortalität assoziiert (29% vs. 33% unter Placebo; adjustierte Hazard Ratio 0,77; 95%-Konfidenzintervall 0,67 bis 0,89). Auch Krankenhausaufnahmen, sowohl insgesamt als auch durch Herzinsuffizienz bedingte, waren in der Gruppe mit niedrigen DSK weniger häufig als unter Placebo. Die bei niedrigen DSK gefundene Mortalitätsreduktion war von der Auswurfleistung unabhängig, umfasste also auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (4).

Bei höheren DSK ( $\geq 1,0$  ng/ml) wurde im Vergleich zu Placebo keine Beeinflussung der Mortalität, aber eine Reduktion der Krankenhausaufnahmen beobachtet. Bevor die statistische Adjustierung für unausgeglichene Einflussvariablen vorgenommen wurde, ergab die Auswertung eine erhöhte Mortalität für Patienten mit höheren DSK ( $\geq 1,0$  ng/ml) (Crude Hazard Ratio 1,23; 95%-Konfidenzintervall 1,08 bis 1,39) im Vergleich zu Placebo; diese Erhöhung war nach der Adjustierung nicht mehr festzustellen (5).

Beim Nutzen der Digoxin-Therapie war keine Abhängigkeit vom Geschlecht zu erkennen (4). Dies ist insofern bemerkenswert, als in einer früheren Subgruppenanalyse der DIG-Studie eine mit Digoxin assoziierte erhöhte Gesamtmortalität bei Frauen beobachtet worden war (6). Im vergangenen Jahr wurde eine retrospektive Analyse der DIG-Studie publiziert, wonach

unter Digoxin keine erhöhte Mortalität bei Patientinnen, deren DSK 0,5–0,9 ng/ml betrug, ermittelt wurde (7).

Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist freilich beschränkt, da es sich um eine Posthoc-Analyse handelt. Eine Randomisierung war nicht erfolgt. Damit sind die Befunde für Verzerrungen anfällig. Beispielsweise war in der Gruppe mit höheren DSK ( $\geq 1,0$  ng/ml) das durchschnittliche Alter höher (65,1 vs. 62,8 Jahre), und es lagen häufiger eine chronische Nierenerkrankung (58,9% vs. 37,5%), häufiger eine begleitende Therapie mit nicht kaliumsparenden Diuretika (83,1% vs. 72,8%) bzw. häufiger eine höhergradige Herzinsuffizienz als in der Gruppe mit niedrigeren DSK (0,5–0,9 ng/ml) vor. Damit bestand eine ungleichmäßige Verteilung der Patienten zuungunsten der Gruppe mit höheren DSK. Das Fragezeichen im Titel, ob der alte (Finger-)Hut zurückkommt, verdient angesichts dieser Limitation besondere Betonung.

Nichtsdestoweniger können die Befunde dieser Posthoc-Analyse Anlass geben, den Stellenwert von Digoxin in der Behandlung herzinsuffizienter Patienten mit Sinusrhythmus neu zu überdenken und niedrigere Serumkonzentrationen als bisher anzustreben.

Da Digoxin überwiegend renal eliminiert wird, ist bei der Dosierung die Berücksichtigung der Nierenfunktion wichtig. Insbesondere bei alten Patienten kann eine Niereninsuffizienz leicht übersehen werden, vor allem, wenn man sich auf die Betrachtung der Kreatinin-Serumkonzentration beschränkt. Digoxin, das überwiegend nicht renal eliminiert wird und außerdem eine zuverlässigere Bioverfügbarkeit aufweist und weniger anfällig für pharmakokinetische Interaktionen ist, bietet hier möglicherweise einen Vorteil gegenüber Digoxin. Allerdings liegen für Digitoxin keine entsprechenden Studien vor.

## Literatur

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/Ameri-

can Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Februar 2001; Band 28, Sonderheft 1.

3. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.

4. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al.: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–186.

5. Brophy JM: Rehabilitating digoxin. *Eur Heart J* 2006; 27: 127–129.

6. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM: Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403–1411.

7. Adams KF Jr., Patterson JH, Gattis WA et al.: Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497–504.

*Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike, Tübingen*

*Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Tübingen*

[klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de](mailto:klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de)

## FAZIT

Wenn die Serumkonzentrationen zwischen 0,5 und 0,9 ng/ml (also niedriger als bislang üblich) liegen, reduziert Digoxin die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus möglicherweise doch, wenn auch nur in bescheidenem Umfang. Gesichert werden könnte dies allerdings nur durch eine prospektive kontrollierte randomisierte Studie.

# Tigecyclin i.v. (Tygacil®) – ein neues Breitband-Antibiotikum

In den letzten Jahrzehnten wurden nur wenige Antibiotika neu entwickelt. Diese wenigen Innovationen (z.B. Streptogramine, Oxazolidinone, Telithromycin [aus der Makrolidgruppe hervorgegangen]) waren im Übrigen „Nischen-Antibiotika“, also solche mit einem sehr geringen Indikationsspektrum. Die geringen Bemühungen der Pharmaindustrie, neue Antibiotika zu entwickeln, dürften mehrere Ursachen haben:

1. Die Weiterentwicklung der klassischen Antibiotika-Gruppen, z.B. Makrolide, Fluorchinolone und Betalaktame, ist an ihre Grenzen gestoßen, das Potenzial der Angriffsziele im Bakterienmetabolismus scheint erschöpft.
2. Bei kenntnisreicher Auswahl der vorhandenen Antibiotika und den heutigen Möglichkeiten der Therapiekontrolle sind die Grenzen der Behandelbarkeit von Infektionen sehr weit hinausgeschoben worden.
3. Wegen der großen Zahl der vorhandenen und hoch wirksamen Antibiotika müssen Neuentwicklungen zu „Nischen-Präparaten“ führen, die keinen großen Umsatz versprechen, deren Entwicklung aber ungeheure Summen verschlingt.
4. Aus Sicht der Industrie sind heute die Anforderungen an die Nebenwirkungsarmut ebenso wie die bürokratischen Hürden zu hoch und die Gewinnmöglichkeiten bei Antibiotika im Gegensatz zu Substanzen zur Dauertherapie bei Volkskrankheiten wie Antihypertonika und Cholesterinsynthesehemmer zu niedrig.

Unter diesen Umständen muss es schon fast verwundern, dass die Fa. Wyeth nun mit einem neuen Antibiotikum aus der Tetrazyklingruppe auf den Markt kommt, das die Firma selbst gleich einer neuen Klasse zurechnet, nämlich den *Glycylcyclin-Antibiotika*.

## Bakteriologie und Pharmakokinetik

Die Substanz ist gegen grampositive und gramnegative sowie anaerobe Bakterien

wirksam, hat also ein vergleichsweise breites Spektrum (1). Wie alle Tetrazykline hemmt es auch Mykoplasmen. Die klassischen „Problemkeime“, nämlich der multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und die Vancomycin resistenten *Enterococcus faecalis*- und *E. faecium*-Stämme (VRE), sind empfindlich<sup>1</sup>. Dies ist ganz zweifellos erfreulich, doch wird es nicht lange dauern, bis auch hier einzelne Resistenzen gemeldet werden dürften. *Proteus* spp. und *P. aeruginosa* sind nicht empfindlich.

Die Pharmakokinetik der Substanz (Übersicht bei (2)) ist ungewöhnlich günstig: Sie wird initial mit einer Dosis von 100 mg, dann wie bei Tetrazyklinen mit der Hälfte der Anfangsdosis, also 50 mg täglich i. v. gegeben. Die Halbwertszeit beträgt 42 Stunden, das (virtuelle) Verteilungsvolumen liegt nach einiger Zeit bei 7–9 l/kg Körpergewicht. Dies zeigt, dass Tigecyclin in großem Maß über den Extrazellulärraum hinaus verteilt wird und sich in den Geweben anreichert. Dies steht im Gegensatz z.B. zu den Betalaktamen, die auf den Extrazellulärraum beschränkt sind. Durch dieses große Verteilungsvolumen sind hohe Gewebespiegel zu erwarten. Dies wurde stichprobenartig an operativ entferntem Gewebe überprüft und bestätigt.

## Klinische Studien

Es liegt eine Untersuchung an mehr als 1.000 Patienten mit komplizierten intrabdominalen Infektionen (komplizierte Appendizitis, komplizierte Cholezystitis, Darmperforation, komplizierte Divertikulitis u. a.) vor (3). Die eine Gruppe erhielt Tigecyclin und die andere Imipenem-Cilastatin. Bei Heilungsquoten zwischen 80 und 90% bei beiden Regimen konnte die Nichtunterlegenheit von Tigecyclin auf einem sehr hohen Signifikanz-Niveau ( $p > 0,0001$ ) gesichert werden. Ebenso liegt eine Studie mit über 1.000 Patienten vor (4), die an

<sup>1</sup>Wegen des breiten Spektrums wurde behauptet, beim Einsatz dieses Antibiotikums brauche man keine Keimanzüchtung und keine Resistenzbestimmung. Wir ersparen es uns, auf einen solchen Unsinn einzugehen.

komplizierten Haut- und Weichteilgewebsinfektionen litten (z.B. Brandwunden, infizierte Ulzera u. a.). Hier wurde Tigecyclin mit einer Kombination aus Vancomycin/Aztreonam verglichen. Letzteres ist ein Monobactam, das nur gegen gramnegative Keime wirksam ist, während Vancomycin das grampositive Spektrum abdeckt. Auch hier wurden bei Heilungsraten zwischen 80 und 90% keine Unterschiede gefunden, sodass die Nichtunterlegenheit des Tigecyclins auf einem hohen Signifikanz-Niveau ( $p > 0,001$ ) angegeben werden kann.

Hierzu ist anzumerken, dass generell bei Vergleichsstudien zwischen einem neuen und einem klassischen antibiotischen Regime jeweils nur die Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden kann. Würde man ein Vergleichsregime wählen, das dem neuen (experimentellen) möglicherweise unterlegen wäre, so wäre dies ja ethisch nicht vertretbar.

## Indikationen

Zunächst einmal können schwere Infektionen mit den „Problemkeimen“ (MRSA, VRE) eine Indikation für Tigecyclin darstellen. Ist ein sehr potentes Therapieregime z. B. mit einem Carbapenem oder wie in einer der zitierten Arbeiten mit Vancomycin/Aztreonam fehlgeschlagen, erscheint ein Versuch mit Tigecyclin sinnvoll. Da Tigecyclin nicht teurer ist als vergleichbare Regime (siehe weiter unten), ist zu diskutieren, in den entsprechenden schweren Krankheitsfällen, von denen hier die Rede ist, die anfangs notwendigerweise „blinde“ Therapie mit Tigecyclin zu beginnen. Es wird aufmerksam zu verfolgen sein, ob und wie sich Resistenzen auch gegen diese neue Substanz entwickeln.

## Kosten

Vergleichen wir die Kosten der o.g. Therapieschemata, so ergibt sich

- 1 g Vancomycin = 32 Euro, 2 g Aztreonam 50 Euro. Somit ergeben sich pro Injektion 82 Euro und bei 10 Injektionen = 820 Euro.

- Imipenem/Cilastatin wurde bei Nierengesunden 4 x 500 mg/Tag gegeben. 500 mg Zienam® (= Imipenem/Cilastatin) kosten 23,60 Euro. Eine Fünftage-therapie kostet somit 472 Euro.
- Die Fa. Wyeth gibt die Kosten einer Fünftage-therapie mit Tigecyclin mit 630 Euro an.

Alle Berechnungen gehen vom Apothekenverkaufspreis aus (laut Roter Liste, bei Vancomycin günstigster Anbieter). Da Tigecyclin wohl ausschließlich im Krankenhaus eingesetzt werden dürfte und die Krankenhausapotheker besondere Preise aushandeln, kann also nur sehr allgemein gesagt werden: Die Therapiekosten mit Tigecyclin bewegen sich im Rahmen dessen, was bei einer solchen schweren Infektion ausgegeben werden muss.

## Literatur

1. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM et al.: In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 215–227.
2. Frampton JE, Curran MP: Tigecycline. *Drugs* 2005; 65: 2623–2635.
3. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N et al.: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 5: S 354–S 367.
4. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N et al.: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 5: S 341–S 353.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigshafen, zu Dank verbunden.

Hö

## FAZIT

Tigecyclin ist ein breit wirksames, auch Problemkeime erfassendes, intravenös zu verabreichendes Antibiotikum, das aus der Reihe der Tetrazykline weiterentwickelt worden ist. *Proteus* spp. und *Pseudomonas* werden nicht erfasst. Es hat ein sehr großes Verteilungsvolumen, also hohe Gewebespiegel. Seine Wirksamkeit bei schwersten Infektionen ist anderen Regimen, z. B. einer Monotherapie mit Carbapenemen oder einer Kombinationstherapie von Aztreonam und Vancomycin, nicht unterlegen. Es ist indiziert beim Nachweis von Problemkeimen (MRSA, VRE). Der Preis bewegt sich im gleichen Rahmen wie bei anderen vergleichbaren Therapieregimen.

# Rimonabant – ein neues Mittel in der Behandlung der Adipositas: Was wissen wir heute?

## Pharmakotherapie der Adipositas

Adipositas entwickelt sich derzeit zu einer weltweiten Pandemie (1).

Grundlage jedes Gewichtsmanagements sollte ein Basisprogramm sein, das die Komponenten Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie umfasst (2). Die Indikation für eine zusätzliche Pharmakotherapie zur Gewichts-senkung kann unter folgenden Voraussetzungen gestellt werden:

- Patienten mit Body Mass Index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, die mit dem Basisprogramm keinen ausreichenden Erfolg hatten, d. h. keine Gewichtsabnahme  $> 5\%$  innerhalb von drei bis sechs Monaten oder Wiedergewinnung des Gewichts in dieser Zeit
- Patienten mit BMI  $\geq 27$ , die zusätzlich gravierende Risikofaktoren und/oder

Komorbiditäten aufweisen und bei denen die Basistherapie nicht erfolgreich war

- Die medikamentöse Therapie sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn innerhalb der ersten vier Wochen eine Gewichtsabnahme von wenigstens 2 kg gelangt (2).

In Deutschland waren Anfang 2006 zwei gewichtssenkende Substanzen zugelassen: Orlistat, ein im Gastrointestinaltrakt wirkender Lipaseinhibitor, und Sibutramin, ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Für beide Arzneimittel fehlen prospektive Studien mit kardiovaskulären Endpunkten, und Erfahrungen zum klinischen Einsatz liegen nur für eine begrenzte Dauer von zwei bzw. vier Jahren vor, sodass eine längere Anwendung nicht empfohlen werden kann (2).

## Rimonabant

Im Juni 2006 erhielt Rimonabant (Acomplia®) in einer Dosierung von einmal 20 mg/Tag die Zulassung in der Europäischen Union

- zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Adipositas mit einem Body Mass Index (BMI)  $> 29$  oder
- bei übergewichtigen Personen (BMI  $> 27$ ), die darüber hinaus einen oder mehrere Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Fettstoffwechselstörung aufweisen

Rimonabant ist ein Antagonist am Cannabinoid-1-(CB<sub>1</sub>-)Rezeptor. Die CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Cannabinoid-Rezeptoren sind die primären Angriffspunkte endogener Cannabinoide (Endocannabinoide). Diese G-Protein-gekoppelten Rezeptoren spielen bei zahlreichen Prozessen eine wichtige Rolle, einschließlich Stoff-

wechselregulation, Craving, Schmerz, Angst, Knochenwachstum und Immunfunktion. CB<sub>1</sub>-Rezeptoren sind Teil des körpereigenen Systems zur Steuerung der Nahrungsaufnahme.

Unter potenziellen Arzneimitteln, die das Endocannabinoid-System beeinflussen, haben CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten die meiste Aufmerksamkeit erlangt. Die Hauptindikation ist Adipositas; weitere potenzielle Indikationen erstrecken sich auf Zustände mit ausgeprägter Craving-Komponente wie Raucherentwöhnung (3). Eine Zulassung von Rimonabant für die Raucherentwöhnung liegt derzeit jedoch nicht vor. Ein Zulassungsersuchen wurde aufgrund der Tatsache, dass lediglich eine von drei Studien einen signifikanten Effekt zeigte, sowohl von der FDA als auch von der EMEA abgelehnt (4, 5). Rimonabant ist die erste Verbindung, von der über eine CB<sub>1</sub>-antagonistische Wirkung berichtet wurde.

Zur Wirkung von Rimonabant auf das Körpergewicht als primären Endpunkt liegen vier abgeschlossene klinische Studien der Phase III aus dem *Rimona-bant* in Obesity (RIO) Programm, das vom Hersteller unterstützt wurde, mit insgesamt etwa 6.600 Patienten vor. Es handelte sich um randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudien, in denen Rimonabant 5 bzw. 20 mg/Tag vs. Plazebo bei Patienten mit Adipositas (BMI  $\geq$  30) oder Übergewicht (BMI > 27) geprüft wurde. An RIO-North America (6) und RIO-Europe (7) nahmen 3.045 bzw. 1.507 Patienten mit behandelter und unbehandelter Hypertonie oder behandelter oder unbehandelter Fettstoffwechselstörung bzw. in RIO-Lipids (8) 1.036 Patienten mit unbehandelter Fettstoffwechselstörung teil. Die Patienten wurden für eine um 600 kcal reduzierte Diät instruiert und angehalten, ihre körperliche Aktivität zu erhöhen. Diese Vorgaben entsprechen nicht einer evidenzbasierten Therapie der Adipositas (9).

Nach einem Jahr Behandlungsdauer ergaben sich in diesen drei RIO-Studien (6–8) unter Rimonabant 20 mg/Tag, der nun zugelassenen Dosis, jeweils signifikante mittlere Gewichtsreduktionen um 6,3 bis 8,6 kg bzw. unter Plazebo um 1,6 kg

bis 2,3 kg. Nach Intention-to-treat-Analyse, berücksichtigt man auch den erzielten Gewichtsverlust der die Studie abbrechenden Teilnehmer, ergeben sich 6,3–6,9 kg vs. 1,5–1,8 kg. Gasse & Allison (4) geben – RIO-Diabetes eingeschlossen – plazebobereinigt 4,9–5,4 kg an, was im Bereich der plazebobereinigten Gewichtsreduktion unter Orlistat (1,3–4,2 kg) und Sibutramin (3,0 bis 7,8 kg) liegt.

Der Verdacht besteht, dass im Plazeboarm der Diät, Bewegungstherapie und verhaltenstherapeutischen Maßnahmen nicht die notwendige Aufmerksamkeit gewidmet wurde, da in einer Studie von Wadden et al (10) alleine durch intensiv kontrollierte Änderungen der Lebensgewohnheiten nach einem Jahr eine Gewichtsabnahme von 6,7 kg erreicht wurde. Mit kommerziellen Gewichtsreduktionsprogrammen wurden in einer aktuellen randomisierten Studie 5,9 kg Gewichtsverlust in 6 Monaten erreicht (11).

Unter den weiteren Zielparametern wurden in RIO-North America und RIO-Europe Verbesserungen von Taillenumfang, Triglycerid-, HDL-Cholesterin- und Insulin-Konzentrationen sowie Insulin-Resistenz gefunden. Diese Stoffwechselwirkungen gingen deutlich über das der alleinigen Gewichtsreduktion zuzuschreibende Maß hinaus. Der Mechanismus der nicht über die Gewichtsreduktion zu erklärenden Wirkungen ist nicht eindeutig geklärt; möglicherweise spielt Adiponectin hier eine Rolle (6). Während Patienten mit Diabetes mellitus an den genannten drei RIO-Studien nicht teilnahmen, bestand die Population der RIO-Diabetes-Studie aus 1.045 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit einem BMI von 34,2, die bereits mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden (13). Nach einem Jahr war der Gewichtsverlust (primärer Endpunkt) unter Rimonabant 20 mg/Tag mit 5,3 kg signifikant größer als unter Plazebo (1,4 kg). Außerdem wurde eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um 0,6% im Vergleich zu Plazebo (+0,1%) beobachtet.

In RIO-North America wurden die Patienten nach einem Jahr Studiendauer er-

neut randomisiert und für ein weiteres Jahr weiter behandelt. Bei denjenigen Patienten, die dabei von Rimonabant 20 mg/Tag auf Plazebo wechselten, nahm das Körpergewicht wieder zu, während bei fortgesetzter Rimonabant-Behandlung der Gewichtsverlust annähernd (nach einem Jahr plazebobereinigt 4,7 kg, nach zwei Jahren 3,6 kg) aufrechterhalten wurde.

Bemerkenswert sind die Abbruchraten. Nur 51% (Plazebo), 51% (Rimonabant 5 mg/Tag) bzw. 55% (Rimonabant 20 mg/Tag) der Patienten blieben bis zum Ende des ersten Jahres in RIO-North America (6). In RIO-Europe schlossen insgesamt etwa 61% der Patienten die einjährige Studie (7) ab, etwa ähnlich viele in RIO-Lipids (8). Häufigster Grund für einen Abbruch waren – trotz entsprechender Ausschlusskriterien – psychiatrische Störungen (7, 8).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Studien (bei mehr als einem von zehn Patienten) beobachtet wurden, waren Übelkeit (11,2% unter Rimonabant 20 mg/Tag vs. 5,8% unter Plazebo in RIO-North America) (6) und Infektionen der oberen Atemwege. Unter den häufigen unerwünschten Wirkungen (beobachtet bei 1 bis 10 von 100 Patienten) wurden Nebenwirkungen wie Stimmungsveränderungen, Angst, Depression, Schlafstörungen unter Rimonabant häufiger als unter Plazebo beobachtet (5). Bei Patienten mit ernststen, unkontrollierten psychiatrischen Erkrankungen (z. B. schwere Depression) oder mit antidepressiver Medikation sollte Rimonabant nicht eingesetzt werden.

Die Arzneimittelkosten einer Behandlung mit Rimonabant 20 mg/Tag liegen bei etwa 86 Euro pro Monat, d. h. etwas niedriger als bei Orlistat 3 x 120 mg/Tag (ca. 96 Euro) und fast doppelt so hoch wie bei Sibutramin 10 mg/Tag (ca. 47 Euro) (14).

Rimonabant wird durch CYP3A und Amidohydrolase-Stoffwechselwege metabolisiert und anschließend durch biliäre Exkretion eliminiert. Zirkulierenden Metaboliten kommt keine pharma-

kologische Wirkung zu. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit Adipositas bei 16 Tagen (15). Bei stark eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion sollte Rimonabant nicht verwendet werden, da entsprechende Untersuchungen fehlen. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln scheinen bisher nicht ausreichend untersucht.

Ebenso wie für Orlistat und Sibutramin wurde für Rimonabant bisher keine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gezeigt.

## Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis (1–15) kann bei der Redaktion angefordert werden.

Die Red.

## FAZIT

Rimonabant stellt mit dem CB<sub>1</sub>-Antagonismus ein neuartiges Prinzip zur adjuvanten Pharmakotherapie des Übergewichts und der Adipositas dar. Positive Wirkungen auf Körpergewicht und Taillenumfang sowie auf Laborparameter des Lipid- und Glukose-Stoffwechsels wurden gezeigt, liegen aber im Wesentlichen im Bereich entsprechender Effekte unter Orlistat und Sibutramin. Mehr als die Hälfte brechen die Therapie ab, häufigste Ursachen sind – trotz entsprechender Ausschlusskriterien – psychiatrische Störungen. Insgesamt muss man sich fragen, ob eine plazebobereinigte Gewichtsreduktion nach einem Jahr von 4,7 kg und nach zwei Jahren von 3,6 kg

bei einem Ausgangsgewicht von 95 bis 100 kg relevant ist und nicht besser durch eine rigorose Umstellung der Lebensgewohnheiten erreicht werden könnte. Folgerichtig hat der Gemeinsame Bundesausschuss Rimonabant mit Datum vom 18.10.2006 den sog. Lifestyle-Arzneimitteln zugeordnet. Somit kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Verordnung von Rimonabant nicht empfohlen werden, da die Effekte auf die Gewichtsabnahme eher gering und kurzdauernd sind sowie über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere bei Langzeitanwendung, nur spärliche Erfahrungen vorliegen.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Amalgam, die unendliche Geschichte

Gesundheitliche Gefährdungen durch Zahnfüllungen aus Amalgam waren in den vergangenen Jahren häufig Gegenstand von Schlagzeilen und kontrovers geführter Debatten um Nutzen und Risiko. Mit Amalgamfüllungen wurden eine Vielzahl von überwiegend unspezifischen Beschwerden in Verbindung gebracht, unter anderem auch allergischer Natur. Etwa 1–4% aller Patienten, an denen Allergietests durchgeführt werden, reagieren mit verschiedenen Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Quecksilber der Amalgamfüllungen. Dies sind u. a. Reaktionen der Mundschleimhäute (Rötungen, Zahnfleischentzündungen). Andere Überempfindlichkeitssymptome wie Hautreaktionen sind extrem selten.

Amalgam ist eine als Zahnfüllmaterial eingesetzte Legierung, in der metallisches Quecksilber mit einem Pulver aus ca. 70% Silber und 30% Zinn, Kupfer und Zink (1:1) vermischt ist. Die gesundheitliche Bewertung von Amalgam konzentriert sich auf Quecksilber, welches in Form von Quecksilberionen und als Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen freigesetzt werden kann. Quecksilberionen werden zu 10–15% syste-

misch verfügbar, während Quecksilberdampf über die Lunge zu etwa 80% aufgenommen wird. Es kommt also bei Personen, welche Amalgamfüllungen tragen, zu einer systemischen Aufnahme von metallischem Quecksilber, nachweisbar durch eine höhere Quecksilberausscheidung im Urin, verglichen mit der Quecksilberausscheidung von Personen ohne Amalgamfüllungen. Eine andere Quelle für die Aufnahme ist die Nahrung, hier wird jedoch vor allem Methylquecksilber (sog. organisches Quecksilber) aufgenommen.

Methylquecksilber war die Ursache für schwere neurologische Erkrankungen in Miamata/Japan um 1959 und im Irak 1971/72. Studien am Arbeitsplatz mit hoher Konzentration von metallischem Quecksilber (wie in Amalgam enthalten) ergaben in den 50er- bis 60er Jahren Nierenschäden und neurologische Effekte.

Zu Quecksilber, sowohl Methylquecksilber wie auch metallisches Quecksilber, liegen umfangreiche Studien vor. Zu den 110 Studien, welche arbeitsplatzbezogen durchgeführt wurden und 54 Studien, welche Expositionen in der Umwelt untersuchten, kamen weitere Studien mit der

Untersuchung zur Auswirkung von Amalgam auf gesundheitliche Endpunkte.

In einer Analyse der vorliegenden Daten wurde 1996 die Schlussfolgerung gezogen (1), dass die Wirkungen von sehr niedrigen Konzentrationen an Methylquecksilber weiter abgeklärt werden sollten, insbesondere auf das ungeborene Kind.

Es wurde auch weiterer Forschungsbedarf für die Wirkungen von aus Amalgam stammenden niedrigen Konzentrationen an metallischem Quecksilber gesehen.

Dieser Forschungsbedarf wurde auch als Schlussfolgerung einer Studie des Life Science Research Office, USA, geäußert (2). Diese Studie war von vier unterschiedlichen staatlichen Einrichtungen der USA, welche mit der öffentlichen Gesundheit befasst sind, in Auftrag gegeben worden.

Diesem Forschungsbedarf kommen nun zwei kürzlich veröffentlichte Studien nach (3; 4). Beide Studien begannen 1997 und endeten 2005. Die Studie von DeRouen et al. (3) untersuchte 507 Kin-

der in Lissabon (Portugal), die Studie von Bellinger et al. (4) 534 Kinder in den New England Staaten von Amerika. In beiden Fällen handelt es sich um kontrollierte Studien, in welchen Kinder mit Amalgamfüllungen mit solchen mit anderweitigen Füllungen (Composite) hinsichtlich ihrer Quecksilberausscheidung und hinsichtlich von Tests zu intellektuellen Fähigkeiten verglichen wurden. In der Studie DeRouen et al. (3) wurden zusätzlich Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit durchgeführt. In der Studie DeRouen et al. (3) wurden die Kinder jährlich für sieben Jahre, in der Studie Bellinger et al. (4) im Jahr drei und Jahr fünf untersucht. In der Studie Bellinger et al. (4) wurde zusätzlich nach fünf Jahren Urinalalbumin gemessen.

In beiden Studien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede für neurologische, neuropsychologische und intellektuelle Parameter gefunden. Ebenso ergab sich kein Unterschied in der Albuminausscheidung im Urin. Unterschiedlich war jedoch die Ausscheidung von Quecksilber im Urin, welche für die Kinder mit Amalgamfüllungen höher lag als bei den Kindern mit Compositefüllungen, wobei jedoch der Bereich der Überlappung zwischen beiden Gruppen nicht unerheblich war (DeRouen et al. (3) unter 2 µg/g Kreatinin gegenüber über 2 µg/g Kreatinin, Bellinger et al. (4) 0,1–2,9 µg/g Kreatinin gegenüber über 0,1–5,7 µg/g Kreatinin).

### **Kann man nun schließen, dass die Diskussion beendet ist?**

In einem begleitenden Kommentar zu den beiden Arbeiten, weist Needleman (5) zu Recht darauf hin, dass

1. die Dauer der Beobachtung von fünf bzw. sieben Jahren das Auftreten von Effekten zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausschließt,
2. aufgrund der Fallzahl geringgradige Effekte nicht erfasst werden konnten und
3. potenziell besonders empfindliche Subgruppen, wie sie aus der Studie von Echeverria et al. (6) als Personen mit einem Polymorphismus im Exon 4 für die Coproporphyrinoxidase charakterisiert werden können, nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten.

### **Was lernen wir daraus?**

1. Wie wir von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wissen, ist die Erfassung von Effekten von der Anzahl der Exponierten und der Häufigkeit, mit der der Effekt auftritt, abhängig. Wenn der Effekt sehr subtil ist und sich nur in geringem Ausmaß ausprägt, wie wir es für sehr niedrige Dosen erwarten, ist die Sachlage schwierig. Einen Effekt auszuschließen ist unmöglich. Man kann lediglich errechnen, in welchem Umfang mit steigender Zahl der Untersuchten die Wahrscheinlichkeit, dass ein Effekt von einem bestimmten Ausmaß auftritt, bei negativen Befunden immer geringer wird. Andererseits: Da die Anzahl der Amalgam-exponierten Kinder sich auf mehrere Millionen beläuft (in den USA wird geschätzt, dass über 50 Millionen Kinder exponiert sind), ist die Frage auch geringer Effekte nicht ohne weiteres abzutun.
2. Es kann auch an diesem Beispiel wieder einmal klargemacht werden, wie wichtig es ist, dass *vor Einsatz* einer Technik (hier: Amalgamfüllungen) deren Risiken angemessen untersucht werden und dass eine *Risikogleitforschung* (hier: Erfassung unerwünschter Wirkungen) erforderlich ist.

Dies wird vor allem vor dem Hintergrund der derzeitigen Hype zur Nanotechnologie nochmals betont. Wäre Amalgam seinerzeit ausreichend untersucht worden, hätte man bessere Daten zu seinen Risiken gehabt und eine wissenschaftlich basierte Risikobewertung abgeben können.

### **Was sind die Schlussfolgerungen?**

Amalgam bietet viele Vorteile im Hinblick auf Materialanforderungen. Gold- oder andere Gussfüllungen (Inlays) haben größere Stabilität, sind jedoch bei etwa gleicher Haltbarkeit sehr viel teurer. Keramikfüllungen wurden in letzter Zeit vermehrt verwendet, da sie eine hohe Stabilität aufweisen und auch ästhetischer sind als manche anderen Materia-

lien. Die naheliegendste Alternative zu Amalgam ist derzeit der Kunststoff-Komposit, aus der Studie DeRouen et al. (3) ergibt sich aber ein Hinweis auf einen höheren Bedarf an erneuten restaurativen Maßnahmen.

Die Empfehlung des Bundesgesundheitsministeriums (1997) in Deutschland lautet, zurückhaltend zu sein bei der Einlage von Amalgamfüllungen bei Schwangeren, Kindern und Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Überempfindlichkeit gegenüber Metallen.

Wie immer: Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich.

### **Literatur**

1. Ratcliffe HE, Swanson GM, Fischer LJ: Human exposure to mercury: a critical assessment of the evidence of adverse health effects. *J Toxicol Environ Health* 1996; 49: 221–270.
2. Life Science Research Office: Review and analyses of the literature on the health effects of dental amalgam: [http://www.lсро.org/articles/amalgam\\_report.html](http://www.lсро.org/articles/amalgam_report.html). Final Report 2004, zuletzt geprüft: 7. November 2006.
3. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG et al.: Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295: 1784–1792.
4. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barre-gard L et al.: Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295: 1775–1783.
5. Needleman HL: Mercury in dental amalgam – a neurotoxic risk? *JAMA* 2006; 295: 1835–1836.
6. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ et al.: The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase, dental mercury exposure and neurobehavioral response in humans. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 39–48.

*Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy,  
Berlin  
u.gundert-remy@bfr.bund.de*

# ACE-Hemmer: Missbildungen nach Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft?

Wir hatten in AVP wiederholt darauf hingewiesen, dass ACE-Hemmer in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, da es zur Schädigung des Feten kommen kann (z.B. AVP 32, Ausgabe 1, Januar 2005, Seite 10). Während bisher geglaubt wurde, dies betreffe nur eine Exposition in den beiden letzten Trimenen, berichten amerikanische Autoren jetzt darüber, dass auch die Exposition im *ersten* Trimenon zu einer erhöhten Zahl von Missbildungen führt (1). Die Autoren untersuchten 209 Kinder, deren Mütter ACE-Hemmer im ersten Trimester bekommen hatten, 202 Kinder, die mit *anderen* Antihypertensiva konfrontiert waren und 29.096 Kinder, die keinerlei Antihypertensiva ausgesetzt waren. Sie errechneten das Risikoverhältnis mit 2,71 (95%-Konfidenzintervall 1,72 bis 4,27), d.h. die Kinder, die dem ACE-Hemmer in utero im ersten Trimester ausgesetzt waren, hatten 2,71 mal mehr Missbildungen als die Kinder, auf die dies nicht zutraf. Im Einzelnen handelte es sich um Vorhofseptum-Defekte und andere Herzfehler sowie verschiedene andere Fehlbildungen wie der Spina bifida, der Hirschsprung'schen Erkrankung und der Hypospadie. Abgesehen von der vergleichsweise geringen Zahl exponierter Kinder weist diese Studie jedoch erhebliche methodische Schwächen auf, z.B. wurden die Expositionsintervalle nur indirekt und daher ungenau ermittelt und andere potenziell schädigende Faktoren unzureichend ausgeschlossen. Weder andernorts publizierte Fallberichte zu insgesamt etwa 220 Schwangerschaften mit ACE-Hemmern im

1. Trimenon, noch die im europäischen teratologischen Netzwerk ENTIS ausgewerteten 450 Schwangerschaften oder tierexperimentelle Arbeiten haben bisher Hinweise auf spezifische teratogene Effekte im 1. Trimenon belegen können. Daher kann die o.g. amerikanische Studie allenfalls als schwaches Signal interpretiert werden, das weiterer Beobachtung bedarf.

## Literatur

1. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al.: Major congenital malfor-

mations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–2451.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 21. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006.

3. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit*. 6. Auflage; München, Jena: Urban & Fischer, 2001.

Hö

## FAZIT

Die aktuellen Daten zu ACE-Hemmern in der Schwangerschaft berücksichtigend sollte folgende Empfehlung (nach wie vor) gelten: ACE-Hemmer sollen in der Schwangerschaft nicht genommen werden. Insbesondere in der 2. Schwangerschaftshälfte besteht die Gefahr schwerer Schäden beim Feten. Bei (versehentlicher) Exposition im 1. Trimenon sollte auf ein besser erprobtes Antihypertensivum umgestellt und die normale Entwicklung des Embryos mittels hochauflösendem Ultraschall um Woche 18 bestätigt werden. Im Falle einer (fortgesetzten) Therapie in der 2. Schwangerschaftshälfte müssen ebenfalls die Therapie sofort umgestellt und die Fruchtwassermenge kontrolliert bzw. Organschäden infolge Oligohydramnion/Anhydramnion ausgeschlossen werden. Bei Frauen mit Hypertonie (heute bei oft erst sehr spätem Kinderwunsch nicht mehr so selten), die sich Kinder wünschen,

muss die antihypertensive Therapie in anderer Weise durchgeführt werden. Hier stehen als „unverdächtig“ primär Methyldopa und Dihydralazin zur Verfügung, Substanzen, die mit manchem Nachteil behaftet sind. Bei den Beta-blockern (am besten untersucht: Metoprolol und Labetalol) und den länger eingeführten Kalziumantagonisten (am besten untersucht ist Nifedipin) wurde bisher keine Teratogenität beim Menschen beobachtet, doch sind bestimmte Vorbehalte zu erheben (Einzelheiten s. bei (2;3)). Bei den Mutter und Fetus mehr gefährdenden Präeklampsie-bedingten Hochdruckformen haben sich Dihydralazin, Nifedipin und Urapidil bewährt. Diuretika sollten zur Hypertoniebehandlung in der Schwangerschaft nicht verwendet werden, da sie das Plasmavolumen herabsetzen und zur Minderperfusion der Plazenta führen können.

## Zitate

### Masernausbrüche in USA und Deutschland

Die USA konnten im Jahr 2000 frei von Masern erklärt werden. 2005 kam es in Indiana erneut zu einer Endemie. Ein 17-jähriges ungeimpftes Mädchen hatte sich auf einer Reise nach Rumänien an-

gesteckt, brütete die Erkrankung nach ihrer Heimkehr aus und löste eine Infektkette mit 34 weiteren Erkrankungen aus. Mit Ausnahme von zwei Personen (eine > 15 Jahre, eine > 20 Jahre alt)

waren sämtliche anderen Kranken nicht geimpft, weil sie einer kirchlichen Gemeinschaft angehörten, die Impfgegner sind. Es waren 28 Patienten zwischen fünf und 19 Jahre alt, drei Patien-

ten mussten hospitalisiert werden, zwei Patienten hatten eine Otitis media und 16 Patienten bekamen Durchfall. Todesfälle waren nicht zu beklagen. Die Kosten dieses Masernausbruchs wurden einschließlich der Krankenhausbehandlungen mit einem infizierten Angestellten auf 167.685 US-Dollar geschätzt (1).

In Deutschland gehören regionale Masernausbrüche zum Alltag, weil immer noch nicht flächendeckend geimpft wird.

So kam es seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001 zu folgenden größten Masernausbrüchen: 2001/2002 in Coburg mit über 1000 Erkrankungen, 2002/2003 in Niedersachsen (LK Verden) mit über 200 Fällen, 2004/2005 in Hessen mit über 200 Fällen, 2005 in Bayern mit über 300 Fällen.

Im Jahr 2005 kam es erstmals wieder zu einem deutschlandweiten Anstieg der Fallzahlen im Vergleich zum Vorjahr (2004: 122 Fälle; 2005: 778 Fälle) (2). Dies ist im Wesentlichen auf regionale Ausbrüche zurückzuführen. Mit einem

Todesfall, zwei Enzephalitiden, 17 Pneumonien, 11 Otitiden und 40% Hospitalisierungen bei über 20-jährigen Erkrankten im Jahr 2005 kann belegt werden, dass es sich bei Masern keinesfalls um eine „harmlose Kinderkrankheit“ handelt.

Die regionalen Häufungen von Masernerkrankungen setzten sich auch im Jahr 2006 – und zwar in Baden-Württemberg (LK Esslingen) und in Nordrhein-Westfalen (z.B. Duisburg) – fort. Bis Mitte des Jahres wurde die Fallzahl von 1.500 bereits überschritten. Besorgniserregend ist dabei der hohe Anteil erkrankter Säuglinge, weil eine Masernerkrankung im ersten Lebensjahr das Risiko der Spätkomplikation einer SSPE (subakute sklerosierende Panencephalitis) dramatisch erhöht.

Das WHO-Ziel einer Elimination der Masern bis zum Jahr 2010, zu dem sich die Bundesrepublik Deutschland verpflichtet hat, kann nur erreicht werden, wenn altersgerecht gegen Masern geimpft wird und noch bestehende Impflücken erkannt und konsequent geschlossen werden.

## Literatur

1. Parker AA, Staggs W, Dayan GH et al.: Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med* 2006; 355: 447–455.
2. Robert-Koch-Institut: Masern im Jahr 2005 und Ausbrüche in Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen in der ersten Hälfte des Jahres 2006. *Epidemiol Bull* 2006; Nr. 27.

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

## FAZIT

Ausgehend vom Bericht eines Masernausbruchs in den USA weisen wir noch einmal darauf hin, dass auch bei uns immer wieder Masern-Endemien auftreten, es sich keineswegs um eine „harmlose Kinderkrankheit“ handelt und eine flächendeckende Masernimpfung dringend zu fordern ist. Es gibt gegen die Impfung keine Argumente, die wissenschaftlicher Kritik standhalten.

## Studien zur Hypertonie – Wissenschaft oder Kommerz?

In einem Artikel in JAMA (1) wird die Frage aufgeworfen, wie Antihypertensiva-Studien entstehen und durch welche Faktoren deren Ergebnisse beeinflusst werden.

Hypertonie ist ein asymptomatischer Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Will man daher die Wirksamkeit von Antihypertensiva beurteilen, sind langdauernde Studien mit vielen Patienten nötig. Nach früheren plazebokontrollierten Studien konnten Diuretika das Risiko für Schlaganfall, koronare Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz senken. Betablocker waren nur bei der Vermeidung von Schlaganfällen und Herzinsuffizienz erfolgreich, verminderten aber das Risiko für koronare Ereignisse nicht.

Warum ist das so? Mehrere Erklärungen sind möglich: Vergessen die Patienten,

den Betablocker einzunehmen, könnte es zu den bekannten starken Blutdrucksteigerungen kommen, und diese machen dann den Erfolg der Blutdrucksenkung wieder zunichte – was aber wiederum nicht vereinbar ist mit dem Ergebnis, dass Schlaganfälle und Herzinsuffizienz vermieden werden. Vielleicht ist auch Atenolol, ein gerade in der Anfangszeit häufig eingesetzter Betablocker, nicht so gut kardioprotektiv wirksam wie Metoprolol oder Bisoprolol. Eine mögliche Erklärung für den guten Effekt der Diuretika könnte sein, dass diese – insbesondere das in USA vorwiegend verwandte Chlortalidon – eine sehr lange HWZ haben und daher Einnahmefehler weniger schwer wiegen.

Große Vergleichsstudien zwischen Antihypertensiva, die aus öffentlichen Geldern finanziert wurden, wie z.B. ALL-

HAT (2), zeigten keine Überlegenheit neuerer Antihypertensiva gegenüber niedrigdosierten Diuretika.

Demgegenüber gab es vier industriegesponserte große Vergleichsstudien: LIFE (3), VALUE (4), INVEST (5) und ASCOT (6). Bei drei von vier dieser Studien war Atenolol der Vergleichspartner, und bei drei von vier Studien wurde die Herzinsuffizienz nicht als zusammengesetzter Endpunkt gewählt. Das Ergebnis „Herzinsuffizienz“ als Endpunkt war nur bei VALUE zugelassen (Amlodipin gegen Valsartan). Bei ASCOT wurden Amlodipin und Atenolol gegeneinander getestet. Dazu war aber die optimale Therapie, nämlich ein niedrig dosiertes Diuretikum, bei 45% der mit Atenolol behandelten Patienten nicht gegeben worden. Die optimale erste Wahl ist definiert: niedrig dosierte Diuretika. Deshalb ist

aus Sicht der National Heart, Lung and Blood Institute Working Group nur eine Frage offen: Mit welchem Antihypertensivum kombiniert man Diuretika am besten, da ein Medikament allein nur in den wenigsten Fällen ausreicht. Als Betablocker sollte dann allerdings nicht Atenolol gewählt werden, da es eine vergleichsweise kurze HWZ von 6–8 Stunden hat und aus allgemeinen pharmakologischen Erwägungen ein Betablocker mit längerer HWZ, wie z.B. Bisoprolol, Betaxolol oder Penbutolol vorzuziehen wäre.

Die Industrie ist dem Wohl ihrer Aktionäre verpflichtet und wird daher möglichst solche Studien sponsern, bei denen gute Aussichten bestehen, die Überlegenheit des eigenen Medikamentes nachzuweisen. Ein Schritt zur besseren Kontrolle ist sicherlich die Registrierung von Studien schon bei ihrem Beginn, um das Verschweigen unliebsamer Ergebnisse zu verhindern.

Wichtig wären aber auch mehr große Studien, die aus öffentlichen Geldern und somit nur vom Interesse der Allgemeinheit gefördert werden.

## Literatur

1. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD: Recent trials in hypertension: compelling science or commercial speech? JAMA 2006; 295: 1704–1706.
2. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
4. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022–2031.
5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al.: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The Internatio-

nal Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–2816.

6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de

## FAZIT

Die Planung großer Studien wird durch den Geldgeber beeinflusst. Die Interessen der Pharmaindustrie stimmen dabei nicht immer mit den Interessen der Allgemeinheit überein. Eine große Studie zum Vergleich der neueren Antihypertensiva als Kombinationspartner mit einem Diuretikum wäre wünschenswert.

## Aus der Praxis – Für die Praxis

### Stellen Sie Ihre Verordnung um!?

Wir bekamen Kenntnis von nachstehendem Newsletter, herausgegeben von MEDI Verbund.

MEDI Verbund ist ein Zusammenschluss von Vertragsärzten und Psychotherapeuten. Die vertragsärztliche Vereinigung Nordwürttemberg, ein 1992 gegründeter fachübergreifender Berufsverband niedergelassener Ärzte und Psychotherapeuten, hat die MEDI Verbund GmbH 1999 als Unternehmen von Ärzten für Ärzte gegründet – als Parallelorganisation zur KV Nordwürttemberg. Das MEDI-Konzept ist ein Verbundsystem (Netz), welches ohne eine Beteiligung der Krankenkassen umgesetzt wird.

Die Red.

Newsletter von Freitag, 06. Oktober 2006

MEDI Verbund Newsletter vom 14.10.2006

**Kooperation mit Takeda**

Die MEDI Verbund Dienstleistungs GmbH kooperiert auf Initiative von MEDI Ärzten mit dem Originalanbieter Takeda. Inhalt dieser Kooperation die Präparate actos® und Blopress®. Die MEDI Verbund Dienstleistungs GmbH bewirbt zwei Produkte, von deren Qualität viele unserer Ärzte überzeugt sind und möchten erreichen, dass Sie bei der Verschreibung innerhalb einer Wirkstoffklasse bei entsprechender Indikation von den Konkurrenzprodukten auf das von uns beworbene umstellen.

Das bedeutet:  
**Wenn Sartane, dann Blopress.**  
**Wenn Glitazone, dann Actos.**

weitere Informationen finden Sie in unserem Mitgliederbereich im Internet: [www2.medi-verbund.de/Pharma/Partner/takeda.php](http://www2.medi-verbund.de/Pharma/Partner/takeda.php)

# Neue Entwicklungen in der Therapie des Bluthochdrucks: Renininhibitoren

Inhibiert man das Renin-Angiotensin-System (RAS) durch ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker, erwartet man über die reine Blutdrucksenkung hinaus auch einen Schutz der Endorgane. Diese Organprotektion geschieht allerdings längst nicht im gewünschten Maße. Aus theoretischen Erwägungen und Tierversuchen hatte man größere Vorteile der RAS-Hemmer gegenüber anderen Antihypertensiva erwartet. Vielleicht liegt dies daran, dass neben dem Angiotensin-Converting-Enzym auch alternative Wege der Angiotensin-Bildung beschritten werden oder dass durch erhöhte Reninaktivität ein Teil der ursprünglich günstigen Effekte wieder zunichte gemacht wird.

Daher versucht man schon seit Jahren, die Reninwirkung zu hemmen, um so grundlegend das gesamte RAS zu blockieren. Dies scheiterte jedoch bisher daran, dass es nicht gelang, einen stabilen, leicht herzustellenden Renininhibitor zu synthetisieren. Mit dem Wirkstoff Aliskiren scheint nun ein erster Vertreter dieser neuen Substanzklasse gefunden (1). Weitere Entwicklungen sind zu erwarten.

Zur Beurteilung der Effekte der neuen Renininhibitoren sind einige methodische Schwierigkeiten zu überwinden: Bei gleicher Senkung des Blutdrucks

müssen supramaximale Dosen der Vergleichssubstanzen gegeben werden, um nicht die Vorteile des einen oder des anderen Medikamentes auf Dosierungsunterschiede zurückführen zu können. Auswirkungen des Natriumhaushaltes auf das RAS können diese Vergleiche weiter erschweren.

Aliskiren hat eine mittlere Halbwertszeit von 30 Std., kann also einmal täglich gegeben werden. Die orale Bioverfügbarkeit ist nüchtern deutlich besser und sinkt nach Nahrungsaufnahme um mehr als 60% ab. Die Blutdruckwirksamkeit scheint ähnlich oder besser wie die von ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern zu sein. In der Kombination mit AT<sub>1</sub>-Blockern werden aus Tierversuchen nicht nur additive, sondern auch synergistische Wirkungen für möglich gehalten.

In letzter Zeit rücken immer mehr die Vorteile einer zusätzlichen Aldosteronblockade bei Herz- oder Nierenerkrankungen in den Vordergrund. Neben der Verminderung der Bildung von Angiotensin wird durch Aliskiren auch die Bildung von Aldosteron vermindert. Hier darf man gespannt sein, ob dadurch Herz und Nieren über die reine Blutdrucksenkung hinaus noch mehr geschützt werden können. Genauso interessant wird natürlich sein, ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Hyperkaliämie und Anämie

diese möglichen Vorteile nicht wieder zunichte machen. Insgesamt wird es sicher noch Jahre dauern, bis genügend Studien mit harten Endpunkten vorliegen, die die Vorteile dieser grundlegenden Hemmung des RAS belegen und so die Verordnung dieser neuen Substanzklasse rechtfertigen können. Jedenfalls darf man auf die weitere Entwicklung gespannt sein, handelt es sich doch um einen völlig neuen Therapieansatz.

## Literatur

1. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Holtenberg NK: Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24: 243–256.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de*

## FAZIT

Aliskiren ist eine Substanz, die Renin direkt hemmt und nicht wie die ACE-Hemmer und die AT<sub>1</sub>-Blocker an einzelnen Stellen des Renin-Angiotensin-Systems ansetzt. Die Entwicklung steht ganz am Anfang, könnte aber ganz neue Perspektiven eröffnen.

## Zur Rubrik „UAW-News – International“ und „Aus der UAW-Datenbank“ im Deutschen Ärzteblatt

Ein Leser stellte uns zu dieser Rubrik im DÄ einige Fragen. Wir glauben, dass die Antwort auch unseren Leserkreis interessiert.

In diesen Rubriken berichten wir über in der internationalen Literatur erschiene-

ne UAW-Meldungen sowie über Fälle, die wir unserer gemeinsam mit dem BfArM geführten Datenbank entnehmen. Das Ziel ist in der Regel *durchaus nicht*, vor der weiteren Verordnung dieser Medikamente zu warnen – was auch einmal sein kann, dann aber ausdrücklich gesagt

wird. Vielmehr wollen wir die Ärzteschaft dahingehend beeinflussen, dass sie auf diese UAW achtet und, wenn sie auftritt, die richtigen praktischen Konsequenzen zieht. Wir versuchen, die Kasuistiken so kurz wie möglich zu fassen, da wir hoffen, dass sie dann eher gelesen

werden. Der im Detail interessierte Leser, der vielleicht einen ähnlichen Fall beobachtet hat, kann sich gerne an die AkdÄ wenden.

Diese Bekanntmachungen im Deutschen Ärzteblatt haben eine über 25-jährige Tradition. Auf Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer (BÄK) gibt die AkdÄ (in ihrer Funktion als Fachausschuss der BÄK in allen Arzneimittelfragen) seit 1981 „Informationen“ im Deutschen Ärzteblatt heraus. Seinerzeit waren diese als Bekanntmachung bezeichneten Informationen entweder rot umrandet, wenn sie vorwiegend auf Arzneimittelsicherheitsprobleme bezogen waren und warnenden Charakter hatten, oder aber grau unterlegt, wenn auf arzneitherapeutische Alternativen und eine Therapieoptimierung abgehoben wurde. Nach wie vor haben diese –

nun im Laufe der Zeit modernisierten – Rubriken ihre größte Bedeutung in der Regel im Moment der Publikation oder kurz danach. Sie enthalten häufig die Darstellung von Risikosignalen in einem relativ frühen Stadium und mit teilweise nicht extrem belastbaren Fakten. Die verwendeten Recherchen in der UAW-Datenbank werden deshalb mit Stichtag kenntlich gemacht. Es geschieht nicht selten, dass im weiteren Verlauf ein Risikosignal verworfen wird und keine weiteren Fälle berichtet werden. Oft aber bestätigt es sich und wird durch zusätzliche Daten verifiziert. Immer wieder beobachten wir, dass uns nach dem Erscheinen einer solchen Meldung eine Reihe von vergleichbaren Beobachtungen mitgeteilt wird. Diese Fälle, die manchmal auch als „stimulierte Spontanmeldungen“ bezeichnet werden, sind meist sehr geeignet, ein Signal auf eine

breitere Basis zu stellen und damit zu verifizieren. Als dritte Variante kommt hinzu, dass sich im weiteren Verlauf kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn ergibt. Die Regel ist aber ein dynamisches Bild der Fakten und den daraus abgeleiteten Konsequenzen. Hö

## FAZIT

Die UAW-Meldungen im DÄ sollen (zumeist) nicht die Ärzteschaft von der Verordnung abschrecken, sie sollen aber die Aufmerksamkeit dahin lenken, dass es (wahrscheinlich) solch eine UAW gibt und dass auf diese zu achten ist. Eine bekannte Gefahr ist eine halbe Gefahr.

## Wie finde ich Artikel in alten AVP-Heften?

Sicher ist es Ihnen doch auch schon so gegangen: Man hat dunkel im Gedächtnis, dass schon einmal über die Behandlung von Kopfläusen in AVP berichtet wurde, aber man hat vergessen, wann das war und was da empfohlen wurde. Am besten man geht so vor:

– Aufrufen der Homepage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (die Sie ja längst unter Ihren „Favoriten“ gespeichert haben!).

– Dort erscheint rechts oben ein Suchfenster. Sie geben „Kopfläuse“ ein. Es erscheinen zwei „Treffer“. Diese klicken Sie an, es erscheint das Inhaltsverzeichnis des Heftes 4/99. In diesem müssen Sie nach Ihrem Begriff suchen.

– Sie finden unter „Therapie aktuell“ auf Seite 7 einen Artikel mit dem Titel „Die Behandlung der Krätze und Kopfläuse“. Nunmehr müssen Sie zur Seite 7

herunterblättern (scrollen) und haben den gewünschten Artikel.

Nehmen wir einmal an, Sie suchen alle Begriffe, die bisher mit „Kopf“ erschienen sind, z. B. Kopfschmerzen, Kopfverletzungen, Kopfläuse usw. Dann geben Sie in das Suchfeld Kopf\* ein. Sie erhalten nunmehr alle Publikationen der AkdÄ, in denen „Kopf“ vorkommt. Hö

## In eigener Sache

## Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft neu gewählt

Die ordentlichen Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) haben auf ihrer diesjährigen Mitgliederversammlung am 8. Dezember 2006 in Berlin einen neuen Vorstand gewählt.

Neuer Vorsitzender der AkdÄ ist der Hämatologe und Onkologe Professor Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin, der seit dem Jahre 2000 schon dem bisherigen Vorstand angehört hat. Professor Ludwig hat am Pharmakologischen Institut

der Freien Universität Berlin promoviert, bekleidet eine C3-Professur an der Charité und ist Leitender Arzt der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Robert-Rössle-Klinik am

HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Er verfügt über eine 25-jährige klinische Erfahrung als Internist. Seit 2006 ist er Mitherausgeber des unabhängigen Arzneimittelbulletins „Der Arzneimittelbrief“ und Fachredakteur für das Gebiet Arzneimitteltherapie des Deutschen Ärzteblattes. Von 2003–2005 war Professor Ludwig der erste Vorsitzende der vom BMGS am BfArM einberufenen Expertengruppe „Off-Label“. Des Weiteren berät er seit 2004 regelmäßig die EMEA im Rahmen von „Risk Management Specialised Experts“ Treffen.

Zu seiner Stellvertreterin wurde Professor Dr. med. Ursula Gundert-Remy, ebenfalls Berlin, gewählt. Frau Professor Gundert-Remy ist Fachärztin für Innere Medizin und Fachärztin für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie. Sie hat sich in beiden Fächern habilitiert und hatte eine C4-Professur für Klinische Pharmakologie in Göttingen inne. Zehn Jahre lang war sie Leiterin der pharmakologischen Abteilung im Arzneimittelinstitut des Bundesgesundheitsamtes und hat sich dort vor allem mit der Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln im Rahmen der Zulassung beschäftigt. Sie war Mitglied und stellvertretende Vorsitzende der Positivlisten-Kommission. Seit zehn Jahren ist sie Leiterin der Abteilung „Sicherheit von Stoffen“ des Bundesinstituts für Risikobewertung in Berlin. Seit 1994 ist Frau Professor Gundert-Remy ordentliches Mitglied der AkdÄ. Aufgrund ihrer Tätigkeiten beim früheren Bundesgesundheitsamt und bei der EMEA bringt sie langjährige Erfahrung bei der gutachterlichen Bewertung von Arzneimitteln sowie auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz in den Vorstand ein.

Als neue Mitglieder gehören außerdem Professor Dr. med. Kai Daniel Grandt, Facharzt für Innere Medizin (Gastroenterologie) und Professor Dr. med. Wilhelm Niebling, Facharzt für Allgemeinmedizin, dem Vorstand an.

Professor Grandt ist Chefarzt der Medizinischen Klinik I am Klinikum Saarbrücken und u. a. Leiter des Instituts für Arzneimittelsicherheit des Universitätsklinikums Essen und des Klinikums

Saarbrücken. Er gehört der AkdÄ seit 2004 als ordentliches Mitglied an

Professor Niebling, der hausärztlich in Titisee-Neustadt tätig ist, gehört als ordentliches Mitglied der Kommission seit 1996 an. Seit über einem Jahrzehnt ist er als Lehrbeauftragter für Allgemeinmedizin an der Universität Freiburg tätig und seit 2003 Leiter dieses Lehrbereichs.

Professor Dr. med. Roland Gugler, Vorstandsmitglied der AkdÄ seit 1994, wurde zum vierten Mal wiedergewählt. Er ist Facharzt für Innere Medizin (Gastroenterologie) und Klinische Pharmakologie und war 30 Jahre lang ärztlich tätig, zuletzt als Direktor der I. Medizinischen Klinik am Städtischen Klinikum Karlsruhe.

Nach mehr als zwölf Jahren im Amt nicht mehr zur Wahl angetreten waren der bisherige Vorsitzende der Kommission, Professor Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, sein Stellvertreter Professor Dr. med. Dietrich Höffler sowie Dr. med. Hans Harjung. Der Präsident der Bundesärztekammer, Professor Dr. Dr. h. c. Jörg-Dietrich Hoppe, würdigte die Verdienste der ausscheidenden Vorstandsmitglieder und insbesondere des langjährigen Vorsitzenden, Professor Müller-Oerlinghausen, der insgesamt

auf 24 Jahre erfolgreiche Vorstandsarbeit zurückblicken kann.

Herr Professor Höffler wird weiterhin seine Tätigkeit als Vorsitzender des Redaktionsausschusses „Arzneiverordnung in der Praxis“ wahrnehmen und für die Vielfalt der Beiträge Sorge tragen und weiterhin dem Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ vorstehen. Professor Müller-Oerlinghausen und Dr. Harjung werden zusammen mit Professor Niebling die Neuauflage der „Arzneiverordnungen“ betreuen.

Die Redaktion von AVP bedankt sich bei den scheidenden Vorstandsmitgliedern für die lange gedeihliche und erfolgreiche Zusammenarbeit und für die viele Unterstützung, die sie in all den Jahren erfahren hat. Besonderer Dank gebührt Herrn Professor Müller-Oerlinghausen, da er viele konstruktive Anregungen für Beiträge gab und jedes Manuskript der AVP gründlich durchsah.

Gleichzeitig freut sich die Redaktion auf die Zusammenarbeit mit den neuen Vorstandsmitgliedern, die ihr ja in Persona seit vielen Jahren bekannt sind und in der Vergangenheit schon vielfach unterstützend, beratend und Beiträge schreibend zur Seite gestanden haben.

Die Red.

#### Am 8. Dezember 2006 neu gewählte Vorstandsmitglieder der AkdÄ



*v. l. Prof. W. Niebling, Prof. R. Gugler, Prof. U. Gundert-Remy, Prof. W.-D. Ludwig, Prof. D. Grandt nach ihrer Wahl in den Vorstand am 8. Dezember 2006. Die Vertreter der Bundesärztekammer (Dr. H. Friebe) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (U. Weigelt) im AkdÄ-Vorstand sind nicht abgebildet.*

# Zum 85. Geburtstag von Professor Dr. med. Walter Rummel

Mit großer Freude nahm die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Anteil am runden Geburtstag des Jubilars, der über mehr als ein Vierteljahrhundert der Kommission auf das Engste verbunden war und dessen uneigennützig, stets besonnene Tätigkeit, verbunden mit hoher fachlicher Kompetenz, bis heute unvergessen ist. Vorstand und Geschäftsstelle überbrachten ihre herzlichen Glückwünsche zum 85. Geburtstag am 23. Oktober 2006.

In Freiburg im Breisgau am 23. Oktober 1921 geboren, absolvierte Professor Rummel nach dem Abitur sein Medizinstudium in Berlin, Würzburg, Gießen, Freiburg und Tübingen. Nach dem Staatsexamen 1946 wurde er bei dem Pathologen Prof. Dr. med. Franz Büchner zum Dr. med. promoviert und erwarb 1952 in Düsseldorf die *Venia legendi* für Pharmakologie und Toxikologie mit einer Studie „Energetik oder Organisation selektiver Permeation“.

Es folgten Jahre als Oberarzt am Düsseldorfer Pharmakologischen Institut, bis er 1958 auf das Ordinariat für Pharmakologie und Toxikologie in Homburg/Saar berufen wurde. Im Mai 1959 hielt Professor Rummel seine Antrittsvorlesung mit dem Titel „Vom Pfeilgift zum Narkosemittel“. Mehr als drei Jahrzehnte bis zu seiner Emeritierung im Jahre 1990 hielt er dem Institut die Treue, das unter seiner Leitung als anerkannte Stätte des Forschens und Lehrens im Zeichen der modernen experimentellen und klinischen Pharmakologie und Toxikologie Bedeutung erlangte. Sein Lehrbuch „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ ist zu einem unentbehrlichen Standardwerk geworden, weit über die deutschen Grenzen hinaus bekannt und hat

viele Studierende auf ihrem Weg zur Pharmakologie begleitet.

Sein wissenschaftliches Werk umfasst mehr als 300 Veröffentlichungen, und wie schon zu Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn widmete er sich insbesondere Fragen des Transports der unterschiedlichsten Stoffe von Wasser über Elektrolyte bis zu Pharmaka und Schwermetallen durch biologische Membranen. Folgerichtig hat Professor Rummel fast zwei Jahrzehnte lang die Geschicke des ersten Homburger Sonderforschungsbereichs „Membranforschung“ maßgeblich mitgestaltet.



Seine hohe wissenschaftliche Reputation, sein bescheidenes Wesen, seine ausgleichende, das Wichtige vom Unwichtigen klar unterscheidende Art bewirkten, dass sein Rat von zahlreichen wissenschaftlichen und gesellschaftspolitischen Gremien gesucht wurde. So wirkte Walter Rummel unter anderem im Ar-

beitskreis „Naturmedizin“ des wissenschaftlichen Beirats, als Mitglied des Senats der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes, der er sich bis heute in besonderer Weise aktiv widmet und deren Mitbegründer er 1983 war.

Seit 1966 ist sein Wirken eng mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft verbunden, von 1969 bis 1993 gehörte er dem Vorstand an. Auch dort war auf sein nie nachlassendes kritisches Engagement für eine rational begründete und vernünftige Pharmakotherapie stets Verlass. Von ihm als richtig

erkannte Positionen hat er für die Kommission auch nach außen hin in großer Deutlichkeit vertreten. Im Jahre 2003 ernannte die Kommission Professor Rummel in Anerkennung seiner Verdienste zu ihrem Ehrenmitglied. Seine vorbildliche ärztliche Haltung und sein selbstkritisches Urteil um die medizinische Wissenschaft verdienen unseren Respekt und Bewunderung. Die Ärzteschaft und die Arzneimittelkommission sind ihm zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Unserem Ehrenmitglied übermitteln wir herzliche Festtagsgrüße, verbunden mit allen guten Wünschen für noch viele aktive Jahre in Gesundheit und Wohlergehen im Kreise seiner Familie.

*Professor Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Vorsitzender  
Professor Dr. med. D. Höffler,  
Chefredakteur AVP*

*Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker,  
Berlin  
heribert.dueppenbecker@akdae.de*



# Berlin

## Fortschritt und Fortbildung in der Medizin



Tagungsort:  
Hotel Aquino Tagungszentrum/Katholische Akademie  
Hannoversche Straße 5 b, 10115 Berlin-Mitte

Samstag, 13. Januar 2007

THEMA V  
09:00 bis 12:30 Uhr

---

### ARZNEITHERAPIE UND ARZNEIMITTELSICHERHEIT IM ALTER – Eine Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –

- Moderation: Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin
- Themen/Referenten:
- GKV-Verordnungsdaten bei Betagten und Hochbetagten  
*Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg*
  - Geeignete und nicht geeignete Arzneimittel für die Therapie betagter Patienten  
*Prof. Dr. med. Daniel Grandt, Saarbrücken*
  - Leitlinien-gerechte Therapie und Multimedikation bei betagten Patienten aus der Sicht des niedergelassenen Arztes  
*Dr. med. Hans Harjung, Griesheim*
  - Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien  
*Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann, Wuppertal*
  - Onkologische Therapieentscheidungen bei geriatrischen Patienten:  
Welche Informationen benötigen wir?  
*Univ.-Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin*
- Diskussion –
- Diskussionsgast: Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling, Titisee-Neustadt
- Kaffeepause: 10.30 bis 11.00 Uhr

### Arzneiverordnungen

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

21. Auflage 2006, 1536 Seiten

22 Abbildungen und 187 Tabellen

11 x 19 cm, broschiert

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

49,95 Euro, ISBN 3-7691-1201-6

### Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)

Mit Sonderheften „Therapieempfehlungen“

Zeitschrift mit unabhängiger wissenschaftlicher Arzneimittelinformation und evidenzbasierten Therapieempfehlungen, herausgegeben von den Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Im Abonnement 4 AVP-Hefte und 4 Sonderhefte Therapieempfehlungen im Jahr

39,00 Euro (Studenten 19,00 Euro), ISSN: 0939-2017

### Evidenzbasierte Therapieleitlinien

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

2. Auflage 2004, 470 Seiten

mit mehr als 130 Tabellen und ca. 35 Abbildungen

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

44,95 Euro, ISBN: 3-7691-0446-3

### Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

B. Müller-Oerlinghausen, R. Lasek, H. Düppenbecker, K.-H. Munter (Hrsg.),

unter der Mitarbeit von J. D. Tiaden

Urban & Fischer, München und Jena

1. Auflage 1999, 753 Seiten, ca. 50 Abbildungen, gebunden

ISBN: 3-437-21240-0

zur Zeit nicht lieferbar

### Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:

Von den Anfängen bis zur Gegenwart

Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am 26./27. April 1952 in Göttingen

J. M. Schröder, H. Düppenbecker, B. Müller-Oerlinghausen, F. Scheler

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

2003, 203 Seiten, ca. 60 Abbildungen, gebunden

29,95 Euro, ISBN: 3-7691-0429-3