



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. 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 2009



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

Das aktuelle Thema

Oseltamivir-Resistenz bei saisonalen H1N1-Influenzaviren

Seite 98

Therapie aktuell

Kognitive Verhaltenstherapie und/oder Sertralin in der Behandlung von Angsterkrankungen bei Kindern

Seite 99

Lipidsenkung bei Dialysepatienten

Seite 100

Erkennung und Behandlung der Refluxkrankheit

Seite 101

Nierenarterienstenose – wie soll man sie behandeln?

Seite 102

Zeitfenster bei der Fibrinolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls

Seite 103

Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bei Osteoporose:

Zoledronsäure 1 x jährlich (Aclasta®)

Seite 106

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Tredaptive®, eine verträgliche Niacin-Kombination?

Seite 108

Aktuelles zu Clopidogrel

Seite 109

Telmisartan ohne spezifischen Nutzen bei Patienten mit zerebro-kardiovaskulären Erkrankungen

Seite 111

Dronedaron – eine neue Therapiealternative bei Vorhofflimmern?

Seite 113

Neue Arzneimittel

Qutenza® (Capsaicin)

Seite 114

Victoza® (Liraglutid)

Seite 115

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kann Lithium Suiziden wirksam vorbeugen?

Erste plazebokontrollierte Medikamentenstudie zur Suizidprävention

Seite 117

Lebensbedrohliche Hyponatriämie unter Gabapentin

Seite 119

Geschmacksveränderungen als unerwünschte Wirkung vieler Arzneistoffe – nichts Genaueres weiß man (noch) nicht

Seite 120

Zitate

Die drei neuen Medikamente zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Exenatid (Byetta®), Sitagliptin (Januvia®) und Vildagliptin (Galvus®)

Seite 123

Was hilft beim Reizdarmsyndrom?

Seite 123

In eigener Sache

Therapie-Symposien der AkdÄ – Terminankündigung

Seite 124

Oseltamivir-Resistenz bei saisonalen H1N1-Influenzaviren

Die saisonale Virusgrippe wird durch Viren der Gattung Influenza A und Influenza B ausgelöst. Aufgrund der unterschiedlichen Oberflächenstrukturen (im Speziellen die Oberflächenantigene Neuraminidase und Hämagglutinin) und der sich daraus ergebenden serologischen Eigenschaften, werden Influenza A Viren zusätzlich weiter unterteilt. Derzeit zirkulieren weltweit drei saisonale Grippestämme (Influenza A: H1N1 und H3N2 sowie Influenza B-Stämme). Die saisonale Influenza ist von der aktuell kursierenden neuen Influenza (sog. ‚Schweinegrippe‘, Influenza A Typ H1N1) trotz der übereinstimmenden serologischen Eigenschaften abzugrenzen. Die tragende Säule der Grippetherapie stellen seit 1999 die beiden Medikamente Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) aus der Gruppe der Neuraminidaseinhibitoren dar. Hierbei ist wichtig, dass Oseltamivir nur als orale und Zanamivir nur als inhalative Präparation vorliegt. Das ebenfalls zugelassene Medikament Amantadin (zahlreiche Generika) wird aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung und der nur geringen Symptomlinderung aktuell nur in geringem Maße eingesetzt. In Deutschland wurden im nationalen Referenzzentrum des Robert Koch Institutes (RKI) in der abgelaufenen Grippesaison 6 % H1N1 Stämme, 21 % Influenza B Stämme und 73 % H3N2 Stämme nachgewiesen (www.AGI.de). Es handelte sich um Proben einer gewissen Anzahl von repräsentativ ausgewählten Arztpraxen, die an einem bestimmten Tag der Woche während der gesamten Influenzasaison eine bestimmte Anzahl von Proben einsandte und die kulturell untersucht wurden.

Oseltamivir-Resistenz

Eine phänotypische Resistenz gegen Oseltamivir wurde erstmals in der Grippesaison 2007/08 bei saisonal zirkulierenden H1N1 Viren in Deutschland nachgewiesen (www.AGI.de). In der ak-

tuellen Grippesaison 2008/09 sind sowohl in Deutschland 99 % und in den USA 99,5 % aller H1N1 Viren resistent gegenüber Oseltamivir, sodass hier das bislang am häufigsten eingesetzte Medikament seine Wirkung verloren hat. Die Resistenz gegenüber Oseltamivir ist molekulargenetisch durch einen Austausch von Histidin durch Tyrosin im Neuraminidase-Gen (H274Y – Mutation) begründet (1). Die Mutation ist vermutlich nicht durch eine Selektion durch den massiven Gebrauch von Oseltamivir bedingt sondern scheint eine Virusstamm-spezifische Eigenschaft zu sein. Die H274Y-Mutation führt zu einer sterischen Behinderung der Oseltamivir-Anlagerung im Bereich des Neuraminidaseproteins, was zu einer bis zu 800-fach erhöhten 50 %-igen inhibitorischen Konzentration von Oseltamivir führt. Aufgrund der differentiellen Molekülstruktur von Zanamivir ist eine Kreuzresistenz von Oseltamivir und Zanamivir nicht gegeben. Zanamivir bleibt also wirksam auch bei H1N1. Eine Wirksamkeit von Oseltamivir gegenüber H3N2 Viren und Influenza B Viren besteht hingegen weiterhin.

Virulenz der Oseltamivir-resistenten H1N1-Viren

Es ist davon auszugehen, dass H1N1-Viren, welche die Mutation H274Y tragen, ein ähnliches Übertragungsmuster und eine weitestgehend identische Virulenz wie H1N1 Viren ohne diese Mutation aufweisen (2).

Empfehlung der Therapie der saisonalen Grippe

Obwohl in der Grippesaison 2008/09 nur ca. 6 % der nachgewiesenen Grippestämme vom Typ H1N1 und daher resistent gegen Oseltamivir waren, kann für die Saison 2009/10 hier bezüglich des vorherrschenden Grippevirus keine valide Prognose gemacht werden. Dies unter-

streichen insbesondere die Nachweise aus den USA in der Saison 2008/09, wo insgesamt 90 % der nachgewiesenen Influenza A Virusstämme vom Typ H1N1 mit nachgewiesener Oseltamivir-Resistenz waren (www.cdc.gov/flu). Oseltamivir kann aufgrund der bestehenden Resistenz von saisonal zirkulierenden H1N1 Viren nur bei einer nachgewiesenen Infektion durch H3N2 oder Influenza B eingesetzt werden (Alternativ: Einsatz von Zanamivir). Bei bestehender Indikation zur antiviralen Therapie muss daher bei vorliegendem Verdacht auf Influenza ohne Virusnachweis oder fehlender Virusedifferenzierung (z. B. Identifizierung von Influenza A ohne Subtypenanalyse im Rahmen eines Schnelltestes) eine Therapie mit Zanamivir empfohlen werden. Sollte eine Therapie mit Zanamivir aufgrund einer mangelnden Compliance des Patienten nicht möglich sein (z. B. Beatmung), kann neben symptomatischer Therapie ein Therapieversuch mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Oseltamivir und Amantadin durchgeführt werden.

Ausblick auf Vogelgrippe (H5N1) sowie die aktuell kursierende neue Influenza (sogenannte ‚Schweinegrippe‘, H1N1)

Gegen die Erreger der Vogelgrippe (Influenza A, Typ H5N1) sowie gegenüber dem Erreger der neuen Influenza (Influenza A, Typ H1N1) besteht bis auf Einzelfälle keine Resistenz gegenüber Oseltamivir (www.RKI.de sowie www.promedmail.org), welches im Verdachtsfall oder bei nachgewiesener Infektion daher hier eingesetzt werden kann. Hierbei ist erwähnenswert, dass sich es sich bei der neuen Influenza um einen Stamm handelt, welcher im Gegensatz zu saisonal kursierenden H1N1 Stämmen nicht Träger der H274Y-Mutation ist. Über eine zukünftige Resistenzentwicklung kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Aussage getroffen werden.

Möglichkeiten der raschen Identifizierung von Influenza-Infektionen

Schon um unnötige Antibiotika-Therapien zu vermeiden und um die Influenza von anderen Infektionen der oberen Luftwege abzugrenzen wäre ein Schnelltest sehr wünschenswert. Es stehen heute bereits Enzym-Immunoassays zur Verfügung. Die Testdauer beträgt in der Regel unter 15 min und erfordert keine Laborausstattung. Es ist also ein Point of Care Test, der an sich für die Arztpraxis gedacht ist um die Indikation für antivirale Substanzen zu klären. Der Markt bietet mehr als 10 verschiedene Tests an mit unterschiedlicher Sensivität (73 %–93 %) und Spezifität (72–100 %) (Die Zahlen sind Herstellerangaben). an. Die Kosten liegen (Listenpreis) zwischen acht und 23 Euro, wobei die Tests mit höherer Sensivität und Spezifität auch eher im oberen Preissegment zu finden sind. Selbst wenn man den billigsten Test nimmt liegt das noch

über dem, was eine Kassenarztpraxis vertreten kann.

Literatur

1. Weinstock DM, Zuccotti G: The evolution of influenza resistance and treatment. JAMA 2009; 301: 1066–1069.
2. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ et al.: Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. JAMA 2009; 301: 1034–1041.

Interessenkonflikte

Vom Autor und der Koautorin wird ein Interessenkonflikt verneint

*Dr. med. Thomas Widmann,
Homburg/Saar,
Thomas.Widmann@uks.eu
Prof. Dr. med. Barbara Gärtner,
Homburg/Saar,
vibgae@uniklinikum-saarland.de*

FAZIT

Nahezu 100 % der saisonal zirkulierenden H1N1 Viren sind resistent gegenüber Oseltamivir. Eine Kreuzresistenz gegenüber Zanamivir liegt nicht vor und ist aufgrund des Resistenzmechanismus auch nicht zu erwarten. Im Falle eines Grippeverdachts ohne sicheren Ausschluss einer Infektion durch saisonale H1N1 Influenzaviren und gegebener Indikation zur antiviralen Therapie wird eine Erstlinientherapie mit Zanamivir empfohlen. Hingegen ist Oseltamivir bei der Vogelgrippe und der neuen Influenza („Schweinegrippe“) bisher bis auf dokumentierte Einzelfälle als wirksam einzustufen.

Therapie aktuell

Kognitive Verhaltenstherapie und/oder Sertralin in der Behandlung von Angsterkrankungen bei Kindern

Zur Behandlung affektiver Störungen im Kindes- und Jugendalter stehen die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und Pharmaka zur Verfügung. Die bisher vorgelegten Studien für den Einsatz von einer der bei Erwachsenen etablierten Therapieverfahren beschäftigt sich vorwiegend mit nur einer Therapieform, nämlich einer pharmakologischen oder einer psychotherapeutischen (z. B. (1;2)). Hierunter zeigt sich jedoch kurzfristig bei jedem zweiten der jungen PatientInnen kein ausreichendes Ansprechen. Es ist also eine Studie zu begrüßen (3), die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit einer medikamentösen Behandlung (SSRI, hier Sertralin) und die Kombination beider Verfahren gegen Placebo vergleicht.

Dabei wurde eine spezielle KVT eingesetzt und von erfahrenen Therapeuten ausgeführt. Diese bestand aus 14 einstündigen Sitzungen mit den Kindern, wöchentlichen Elternkontakten und Zweiergesprächen ausschliesslich mit den Eltern. Es wurden zu Beginn der Untersuchung und an den Wochen 4, 8, und 12 spezielle Bewertungsskalen verwendet, um die Schwere der Angst und der Beeinträchtigung abzuschätzen. Die Zuweisung in die Studie erfolgte mehrheitlich über Werbung.

In die Studie wurden 488 Kinder im mittleren Alter von elf Jahren (10,7 +/- 2,8 Jahren) mit nahezu gleicher Geschlechtsverteilung aufgenommen. Die Ergebnisse spiegeln über weite Strecken

die Resultate bei Erwachsenen wider. Die Kombination beider Verfahren war den jeweiligen Einzeltherapien und Placebo hochsignifikant überlegen, jede Einzeltherapie wiederum gegenüber Placebo. Die Therapietreue war in der Psychotherapie signifikant höher als in der Pharmakotherapie. Kinder, die nur KVT bekamen, berichteten signifikant weniger über Schlafstörungen, Müdigkeit und Unruhe als die unter SSRI-Therapie. Es wurden folgende NNT berechnet: Kombinationstherapie 1,7, Sertralin (allein) 3,2, KVT (allein) 2,8.

Die Generalisierung der Ergebnisse wird dadurch gemindert, dass Kinder mit komorbider Depression und/oder Entwicklungsstörung ausgeschlossen wurden.

Patienten mit komorbider ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung) inklusive Stimulanzienbehandlung wurden hingegen aufgenommen. Ob letztere Gruppe ein anderes Ergebnis in der Behandlung zeigte, wurde nicht diskutiert.

Die Schlussfolgerungen der Autoren lauten: Eine initiale alleinige KVT (notabene mit diesem speziellen Protokoll) kann nach Abwägung von Nutzen und Risiko in dieser Patientengruppe erfolgen. Sollte sich in einem Zeitraum von vier bis sechs Wochen dadurch keine ausreichende Besserung zeigen (die NNT war 2,8!), ist die zusätzliche Gabe eines SSRI angezeigt. Ob die mittlere Dosis bei der für Kinder doch relativ hohen Dosis von 140 +/- 60 mg täglich liegen muss, sollte in Anbetracht der möglichen Auslösung von Suizidalität derzeit noch offen bleiben. Dies gilt insbesondere dann, wenn in der täglichen Praxis komorbid depressive Kinder behandelt werden, welche in dieser Studie ausgeschlossen waren. Dann ist nämlich die SSRI-induzierte Suizidgefahr auch

höher (4). Angaben, wie lange der Therapieerfolg anhält, sind der Studie nicht zu entnehmen.

Literatur

1. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al.: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567–596.
2. James A, Soler A, Weatherall R: Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4: CD004690.
3. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J et al.: Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359: 2753–2766.
4. Bridge JA, Salary CB, Birmaher B et al.: The risks and benefits of antidepressant treatment for youth depression. *Ann Med* 2005; 37: 404–412.

FAZIT

Als optimales Vorgehen bei Angststörungen bei Kindern ist nach dieser Studie die Kombination einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) mit SSRI anzusehen. Praktisch sollte man so vorgehen, dass man mit der KVT beginnt. Tritt nach vier bis sechs Wochen keine ausreichende Besserung ein, ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit einem SSRI angezeigt. Über das Risiko der Induktion von suizidalen Gedanken oder Handlungen sind die Patienten und Eltern aufzuklären.

sant treatment for youth depression. *Ann Med* 2005; 37: 404–412.

Interessenkonflikte

Die Autorin hat Honorare für Vorträge von der Fa. Pfizer erhalten.

*Prof. Dr. med. Gabriela Stoppe, Basel
Gabriela.Stoppe@upkbs.ch*

Lipidsenkung bei Dialysepatienten

Dialysepatienten haben eine sehr hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit. CSE-Hemmer können bekanntlich bei Hochrisikopatienten die Rate kardiovaskulärer Ereignisse senken. Bei 2.776 Hämodialysepatienten im Alter zwischen 50 und 80 Jahren wurde daher doppelblind randomisiert der CSE-Hemmer Rosuvastatin (10 mg) gegen Placebo untersucht (1). Primärer Endpunkt der Studie war Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall. Ausgeschlossen von der Untersuchung waren Patienten, die in den letzten sechs Monaten CSE-Hemmer eingenommen hatten. Im medianen Untersuchungszeitraum von 3,8 Jahren erreichten 396 (= 28,5 %) der mit Rosuvastatin und 408 (= 29,5 %) der mit Placebo behandelten Patienten den primären Endpunkt. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Weder die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes, noch sekundäre Endpunkte

oder vorher spezifizierte Subgruppen schnitten besser ab.

Das LDL wurde von Mittelwerten von 100 mg/dl um 43 % gesenkt (mittlere Differenz 42 +/- 30 mg/dl), das hochsensitive CRP stieg in der Placebogruppe im Median um 0,7 mg/l während es im Rosuvastatin-Arm um 1,6 mg/l fiel ($p < 0,0001$). Das HDL wurde in der behandelten Gruppe moderat erhöht (1,2 +/- 10mg/dl gegenüber 0,8 mg/dl +/- 9,3 mg/dl, $p < 0,045$).

Die sogenannte 4D-Studie (2), in der die Primärprävention von 20 mg Atorvastatin an Patienten mit Typ 2 Diabetes an Hämodialyse untersucht wurde, hatte ebenfalls keinen Vorteil einer Primärprävention bei dieser Hochrisikogruppe zeigen können.

In einem begleitenden Editorial (3) zur Rosuvastatin-Arbeit (1) wird darüber

spekuliert, warum diese Studie, wie viele andere zuvor, trotz guter Beeinflussung von Surrogatparametern (LDL-Cholesterin) keine Besserung harter Endpunkte zeigen konnte: Zum einen war die Ereignisrate großer kardiovaskulärer Ereignisse geringer als erwartet (9,5 gegen 11,0 %). Zum anderen wurde die Studie bei 50 % der Patienten nicht bis zum Ende durchgeführt. Drittens könnten Patienten ausgeschlossen worden sein, die möglicherweise am meisten von den CSE-Hemmern hätten profitieren können: Die Patienten, die im Rahmen einer Sekundärprävention sowieso schon CSE-Hemmer erhielten. Vielleicht war aber auch einfach das Ausgangs-LDL zu niedrig, um positive Effekte einer Senkung zeigen zu können. Folgende Erklärung erscheint jedoch am wahrscheinlichsten: Bei Dialysepatienten sind plötzlicher Herztod und Tod durch Arrhythmien (verursacht durch linksventrikuläre Hypertrophie und cal-

cifizierende Prozesse) wesentliche Ursachen der kardiovaskulären Mortalität, während bei der normalen Population Herzinfarkt und Schlaganfall Hauptgründe für die Sterblichkeit sind.

Literatur

1. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.

2. Wanner C, Krane V, Marz W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.

3. Strippoli GF, Craig JC: Sunset for statins after AURORA? *N Engl J Med* 2009; 360: 1455–1457.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

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

FAZIT

Eine Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit CSE-Hemmern ist bei der Hochrisikogruppe der Dialysepatienten leider nicht möglich.

Erkennung und Behandlung der Refluxkrankheit

Definition der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung

Der Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre wird als gastro-ösophagealer Reflux (GÖR) bezeichnet. Die häufigsten und typischen Beschwerden sind Sodbrennen und saurer Reflux. Sobald der Betroffene diese Beschwerden als störend empfindet, spricht man von der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung (GÖ[E]RD, Gastroesophageal reflux disease)(1).

Hintergrund

Die Prävalenz von GÖRD wird mit 10 bis 20 % in Europa und bis zu 28 % in den USA angegeben. Die Häufigkeit in Asien liegt niedriger, steigt jedoch an. GÖRD zählt zu den häufigsten (gastroenterologischen) Erkrankungen und verursacht eine enorme ökonomische Belastung.

Die Intensität der Beschwerden kann zwischen ausgeprägten täglichen und intermittierenden, periodischen Symptomen schwanken. Deshalb orientiert sich die (pharmakologische) Therapie an der individuellen Beschwerdeintensität, -dauer und -frequenz.

Welche Diagnostik ist wann erforderlich?

Da GÖRD sehr häufig, gut bekannt und oft bereits lange vor der ersten ärztlichen Konsultation präsent ist, kann sie bei Patienten mit typischem Beschwerdebild

zuverlässig bereits klinisch diagnostiziert und eine pharmakologische Therapie frühzeitig eingeleitet werden. Sowohl in der klinischen Praxis als auch gemäß zahlreicher Leitlinien ist eine über die Anamnese und körperliche Untersuchung hinausgehende umfangreiche Diagnostik bei den meisten Patienten mit GÖRD verzichtbar.

Sind jedoch Alarmsymptome (s. Tabelle) vorhanden oder die Diagnose unsicher, ist eine weiterführende Diagnostik angezeigt. Das Ziel der Untersuchungen ist hierbei nicht die Diagnose zu bestätigen, sondern andere Erkrankungen (z. B. peptisches Ulkusleiden, Malignome) auszuschließen bzw. Komplikationen der GÖRD wie Strikturen oder Barrett-Metaplasien zu identifizieren, die das therapeutische Management beeinflussen.

Therapie

Obwohl weiterhin tägliche Praxis, gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die einen positiven Nutzen von „Lifestyle Modifikation“ wie z. B. Ernährungsumstellung nachweisen konnten (2). Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass z. B. das Schlafen mit erhöhtem Kopf-/Oberteil bei Patienten mit Schlafstörungen aufgrund nächtlicher Symptome einer GÖRD hilfreich ist. Nicht nur aufgrund der starken Assoziation zwischen Adipositas und GÖR/D sollte Übergewichtigen Patienten eine Gewichtsreduktion empfohlen werden.

Das Ziel der Pharmakotherapie der GÖRD ist, das saure Refluat und damit Sodbrennen zu lindern und eine Ösophagitis abzuheilen. Die Wahrscheinlichkeit, dies zu erreichen, ist dabei direkt mit der Potenz des antisekretorischen Effekts der Medikation korreliert. Eine große Metaanalyse der Cochrane Collaboration (3) von 136 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 35.978 Patienten konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit der Ösophagitisheilung durch Protonenpumpenhemmer (PPI) bei 83 %, durch Histamin2-Rezeptorantagonisten (H2-Blocker) bei 52 % und durch Placebo bei lediglich 8 % lag. Ein signifikanter Unterschied der verschiedenen PPIs untereinander wurde nicht nachgewiesen. Die NNT (number needed to treat) zur Abheilung einer Ösophagitis durch PPI in einfacher täglicher Standarddosis lag bei 25. Prospektive Studien zur Effektivität einer doppelten PPI-Standarddosis als zweimal tägliche Gabe bei refraktären Beschwerden fehlen bislang.

Das Ansprechen von Sodbrennen auf eine medikamentöse Therapie ist im Gegensatz zur Abheilung einer Ösophagitis schlecht vorhersagbar. Bisherige Studien legen nahe, dass PPIs auch hier der Therapie mit H2-Blockern überlegen und beide besser als Placebo wirksam sind.

Chirurgische Interventionen (z. B. Funduplicatio) sind aufgrund des guten

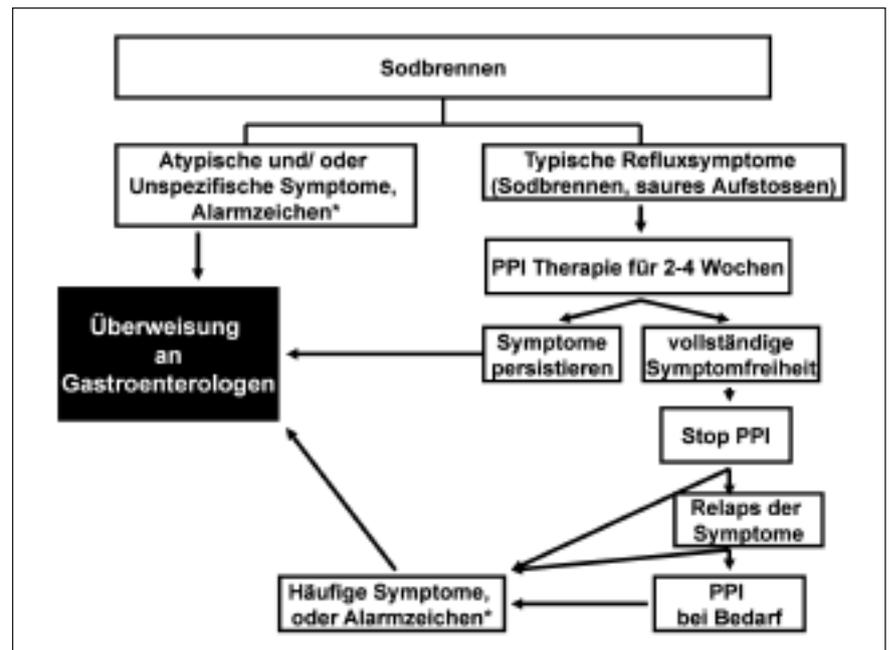
Tabelle: Wann sind weiterführende Untersuchungen erforderlich?

Alarmsymptome
<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust, ungewollt • Hämatemesis • Meläna • Dysphagie • Odynophagie (Schmerzen beim Schlucken) • Ausgeprägte Symptomatik
Atypische und/oder unspezifische Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Brustschmerz • Vorrangig Oberbauchschmerzen • Rülpsen • Heiserkeit • Halsschmerzen • Husten
Risikofaktoren, andere
<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 40 J in Regionen mit hoher Magenkarzinom-Prävalenz (sonst > 50–55 J) • Neu einsetzende Beschwerden bei Patienten > 45 J • Familienanamnese mit Magen- und/ oder Ösophaguskarzinom • Chronischer Bedarf von nicht-steroidalen Antirheumatika

Langzeit-Ansprechens der GÖRD auf eine PPI-Therapie in den Hintergrund getreten. Ausdrücklicher Patientenwunsch, Ablehnung einer dauerhaften Medikamenteneinnahme oder „Massenreflux“ stellen mögliche Indikationen zur Operation dar.

Erwähnt werden sollte noch, dass gelegentliches Sodbrennen rasch, effektiv,

Abbildung: diagnostischer und therapeutischer Algorithmus der Refluxkrankheit. (PPI = Protonenpumpeninhibitor)



* Siehe Tabelle.

schnell und preiswert mit Antacida, die frei verkäuflich sind, behoben werden kann

Literatur

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al.: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–1920.
2. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB: Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965–971.
3. Khan M, Santana J, Donnellan C et al.: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 2: CD003244.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

*Prof. Dr. med. Guido Gerken, Essen
Dr. med. Sebastian Haag, MSc, Essen
guido.gerken@uk-essen.de*

FAZIT

Sodbrennen und saurerer Reflux sind typische Beschwerden der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung. Die Therapie mit Protonenpumpenhemmern ist etablierter Goldstandard der Symptomkontrolle. Die Dauer der Therapie richtet sich nach der individuellen Beschwerdeintensität, -dauer und -frequenz.

Nierenarterienstenose – wie soll man sie behandeln?

Am Beispiel einer 82-jährigen Patientin die mit zwei Antihypertensiva (Atenolol und Methyldopa) nicht gut eingestellt war, wird diese Frage im JAMA diskutiert (1). Bei der körperlichen Untersuchung

war ein abdominelles Gefäßgeräusch aufgefallen. Daher wurde eine Kernspinnangiografie der Nierenarterien veranlasst, die eine hochgradige Abgangsstenose der linken Nierenarterie zeigte. Beide

Nieren waren normal groß. Im weiteren Verlauf wurde die Medikation auf Atenolol, Chlortalidon und Felodipin umgestellt, der ACE-Hemmer musste wegen Hustens wieder abgesetzt werden. Der

Blutdruck unter dieser Medikation betrug 140/80 mm Hg.

Bei Patienten, die eine Coronarangiografie erhalten, ist bei 19,2 % der Untersuchten eine Nierenarterienstenose von mehr als 50 % zu finden (2). Welche Faktoren weisen auf eine Nierenarterienstenose hin? Eine neu auftretende Hypertonie nach dem 55. Lebensjahr, eine therapierefraktäre Hypertonie, eine plötzliche Verschlechterung eines schon länger bestehenden Hypertonus, deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion unter Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und eine Hypertonie mit sonstigen Zeichen einer Atherosklerose (KHK, AVK der Beine, der Karotiden). Diagnostizieren kann man eine Nierenarterienstenose mit einer Kernspinaangiografie, einer CT-Angiografie oder einem Duplex der Nierenarterien. Die Kernspinaangiografie überschätzt gewöhnlich den Grad der Stenose, die Duplexsonografie ist am preiswertesten, erfordert aber einen hohen zeitlichen Aufwand und einen sehr erfahrenen Untersucher. Dafür kann aber vielleicht der Erfolg einer eventuellen Dilatation durch Messung der Widerstandsindices wahrscheinlicher gemacht werden. Patienten mit einer Nierenarterienstenose haben eine hohe Progressionstendenz der Stenose und eine hohe kardiovaskuläre Mortalität.

Was heißt das nun für die Behandlung der Patientin? Eine chirurgische Therapie wird allgemein wegen des hohen perioperativen Risikos und der guten Erfolgsrate einer perkutanen Angioplastie nicht

mehr vorgeschlagen. Die Dilatation mit Stenteinlage hat eine hohe technische Erfolgsquote. Ein sicherer Vorteil gegenüber der maximalen medikamentösen Therapie konnte bisher jedoch weder in Bezug auf den Hypertonus noch auf das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz sicher belegt werden.

So kommen die Autoren zu folgenden Empfehlungen: Da die Patientin gegenwärtig gut mit ihrem Blutdruck unter drei Medikamenten, die in ihrer Dosierung noch nicht ausgereizt sind, eingestellt ist, wird gegenwärtig keine Dilatation der Nierenarterienstenose vorgeschlagen. Allerdings wird ein Duplex der Nierenarterien zur weiteren Diagnostik und Entscheidungsfindung sowie eine engmaschige Kontrolle von Nierenfunktionsparametern und Blutdruck empfohlen. Außerdem sollte sie eine cholesterinsenkende Behandlung und ASS erhalten.

Als dieser Artikel geschrieben wurde, wurden die Ergebnisse ASTRAL-Studie (3) noch erwartet: Insgesamt 806 Patienten mit nachgewiesener Nierenarterienstenose wurden randomisiert entweder dilatiert und dann medikamentös oder nur medikamentös behandelt. Erste Ergebnisse wurden jetzt auf dem ACC 2008 (American Cardiology Congress) vorgestellt: Nach einer medianen Beobachtungszeit von 27 Monaten zeigten sich für keine Gruppe ein erkennbarer Vorteil bezüglich der Überlebensrate, der Blutdruckeinstellung, der Anzahl der Medikamente oder der Nierenfunktion.

Literatur

1. Rosenfield K, Jaff MR: An 82-year-old woman with worsening hypertension: review of renal artery stenosis. *JAMA* 2008; 300: 2036–2044.
2. Rihal CS, Textor SC, Breen JF et al.: Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 309–316.
3. Klara PA: Angioplasty and stenting for renal artery lesions (ASTRAL). Presented at ACC i2 Summit (SCAI Annual Scientific Sessions). Chicago 2008.

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

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

FAZIT

Bei deutlicher Verschlechterung des Kreatinins unter neu angesetzter Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Reninhibitoren), schlecht eingestellter Hypertonie mit mehr als drei Medikamenten in ausreichender Dosierung und raschem Kreatininanstieg ohne wesentliche Proteinurie sollte nach einer Nierenarterienstenose gesucht werden. Welche Patienten dann von einer Revaskularisierung profitieren, ist leider nach wie vor nicht klar.

Zeitfenster bei der Fibrinolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls

Es ist Lehrbuchwissen, dass als Zeitfenster für eine erfolgreiche Fibrinolyse nur die ersten drei Stunden nach dem Ereignis zur Verfügung stehen (1). Natürlich sind 180 Minuten sehr wenig, selbst dann, wenn eine zufällig anwesende Person die Situation richtig erfasst und sofort den Notarzt ruft. Hinzu kommt, dass in der

Klinik vor Einleitung der Fibrinolyse differentialdiagnostisch durch bildgebende Verfahren (CT, MRT) geklärt werden muss, ob es sich um einen Gefäßverschluss oder eine Blutung handelt. Wegen der Gefahr zerebraler Blutungen sollte die Behandlung spezialisierten Zentren mit „Stroke Unit“ vorbehalten bleiben.

Dieses Drei-Stunden-Fenster geht auf eine 1995 publizierte Arbeit der National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)-Studiengruppe zurück, in der an 624 Patienten mit ischämischen Schlaganfall Alteplase (0,9 mg/kg i. v.) gegen Placebo geprüft wurde und in einigen Skalen (Barthel-Index, mRS,

GOS, NIHSS) das Verum dem Placebo überlegen war (2).

Glossar zur klinischen Bewertung
s. S. 105

Studienglossar
s. S. 105

Ist das Zeitfenster von drei Stunden zu eng?

Allein unter praktischen Gesichtspunkten war es gerechtfertigt, über das doch sehr restriktive Zeitfenster nachzudenken.

Aus einer Meta-Analyse von sechs randomisierten placebokontrollierten Studien mit unterschiedlichen Zeitfenstern (je zwei Studien ATLANTIS, ECASS und NINDS) und unter Berücksichtigung von drei Skalen (Rankin 0 – 1, Barthel 95 – 100 und NIHSS 0 – 1) ergaben sich folgende Odds ratios (95 % Konfidenzintervall), die für eine Alteplase-Anwendung sprechen:

Zeitfenster (Minuten)	Odds rati
0 – 90	2,81 (1,75 – 4,50)
91 – 180	1,55 (1,12 – 2,15)
181 – 270	1,40 (1,05 – 1,85)
271 – 360	1,15 (0,90 – 1,47)

Mit anderen Worten – eine Alteplase-Anwendung bringt noch bis zu 270 Minu-

ten (= 4,5 Stunden) einen gewissen Nutzen (3). Um das Problem valider klären zu können, haben die ECASS-Autoren ihre dritte Studie vorgelegt (4).

ECASS III

821 Patienten (65 ± 11 Jahre, 60 % Männer) mit akutem ischämischen Schlaganfall (mittlerer NIHSS-Score 11,2 ± 5,7) wurden 3 bis 4,5 Stunden nach dem Ereignis in die Studie einbezogen. Randomisation: Alteplase (0,9 mg/kg i. v.) versus Placebo. Die übliche Basismedikation wurde in beiden Studienarmen natürlich beibehalten. Ausschlusskriterien waren u. a. intrakranielle Hämorrhagie, großer Infarkt, NIHSS-Score > 25. Die mittleren Blutdruckwerte lagen bei 153 ± 20 / 84 ± 13 mm Hg. Komorbidität: Hypertonie 62,6 %, Diabetes 15,7 %, Vorhofflimmern/-flattern 13,2 %. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Fibrinolyse vier Stunden. Der primäre Endpunkt war die Behinderung nach 90 Tagen, dichotomisiert nach günstigem Verlauf (modifizierte Rankin-Skala, Score 0 oder 1) oder ungünstigem Verlauf (mRS-Score 2 bis 6). Die nachfolgenden Ergebnisse (Tabelle 1) entsprechen der Intention-to-treat-Auswertung. Es ist deutlich erkennbar, dass der Beginn der Fibrinolyse 3 bis 4,5 Stunden nach dem Ereignis im Vergleich zu Placebo den klinischen Verlauf bei 7,2 % der Patienten (NNT = 14) verbessert. Allerdings ist die Alteplase-Behandlung mit einer deutlichen Steigerung einer sym-

ptomatischen intrakraniellen Hämorrhagie, vereinzelt auch tödlich, verbunden (4).

Diskussion

Alteplase (Actilyse®), ein gentechnisch hergestellter rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) ist aufgrund seiner lokal effektiven fibrinolytischen Wirkung u. a. bei akutem Herzinfarkt innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Symptome und bei akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb drei Stunden und Ausschluss einer intrakraniellen Blutung zugelassen (Rote Liste 2008).

Seit einiger Zeit wird allerdings das Drei-Stunden-Zeitfenster bei Schlaganfall in Frage gestellt (7). Wenn man die relevante Literatur resümiert (Tabelle 2), ist deutlich zu erkennen, dass es sinnvoll erscheint, erneut über das Zeitfenster der Fibrinolyse nachzudenken. Zumindest bis 270 Minuten (4,5 Stunden) haben einige Patienten einen Nutzen aus der Therapie gezogen, wie aus den relativ niedrigen NNT-Werten zu erkennen ist, die zwischen 5 und 25 liegen, wenn die mRS (Score 0 oder 1) zugrunde gelegt wird. Jenseits von 270 Minuten ist kein Benefit mehr erkennbar (NNT = 100), während die Risiken, vor allem für eine intrakranielle Hämorrhagie, hoch bleiben. Schon in der hier referierten ECASS III hatten nur 7 % der Patienten einen Nutzen,

Tabelle 1: European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS III (mod. nach 4)

Ereignis	Placebo (n = 403) %	Alteplase (n = 418) %	Differenz %	NNT n	NNH n	P
mod. Rankin-Score 0 oder 1	45,2	52,4	7,2	14*	–	0,04
Barthel Index Score ≥ 95	58,6	63,4	4,8			0,16
NIHSS-Score 0 oder 1	43,2	50,2	7,0			0,04
GOS-Score 1	45,4	51,0	5,6			0,11
Mortalität	8,4	7,7	–0,7	143	–	0,68
Intrakranielle Hämorrhagie	17,6	27,0	9,4	–	11	0,001
davon tödlich	0	0,7				

NNT: number needed to treat

NNH: number needed to harm

* Der NNT-Wert der mRS wurde berechnet (100 dividiert durch % Differenz) auf der Basis der von den Autoren (4) gewählten Dichotomisierung. Dadurch wird der klinische Effekt aber möglicherweise etwas unterbewertet (5)

Tabelle 2: Vergleich der klinischen Befunde (mRS-Score 0 bis 1) drei Monate nach Beginn einer Fibrinolyse mit Alteplase versus Plazebo in Abhängigkeit vom Zeitfenster

Zeitfenster (Minuten)	Plazebo %	Alteplase %	Differenz %	NNT n	Literatur
0 – 90	28	40	12	8	(2)
91 – 180	25	45	20	5	(2)
	30	43	13	8	(3)
0 – 180	26	39	13	8	(2)
	26,6	42,7	16,1	6	(5)
	38	42	4	25	(6)
180 – 270	45,2	52,4	7,2	14	(4)
	32	37	5	20	(3)
180 – 360	37	40	3	33	(6)
271 – 360	36	37	1	100	(3)

Interpretation (Beispiel 1. Zeile):

Bei einem Behandlungszeitraum von 90 Minuten erreichen unter Alteplase 40 % der Patienten ein günstiges Ergebnis (mRS-Score 0 bis 1) im Vergleich zu 28 % der Patienten unter Plazebo. Die Differenz beträgt 12 %. Daraus errechnet sich ein NNT = 8 (100 dividiert durch 12).

während etwa 9 % einen Schaden davon trugen.

Übrigens wurde auch in einer akuten Beobachtungsstudie (SITS-ISTR) gezeigt (8), dass Patienten, die nicht innerhalb des Drei-Stunden-Fensters versorgt werden konnten, auch noch zwischen 3 und 4,5 Stunden sinnvoll behandelt werden konnten: mRS-Score 0 und 1 innerhalb von drei Stunden (n = 10.231) = 40 % und zwischen 3 und 4,5 Stunden (n = 541) = 41 %. Auch die Häufigkeit des Auftretens von Hämorrhagien unterschied sich nicht (8).

Literatur

1. Estler C-J, Schmidt H (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. Für Studium und Praxis. 6. Aufl.; Stuttgart: Schattauer, 2007.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1581–1587.
3. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al.: Association of outcome with early stroke

treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004; 363: 768–774.

4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1317–1329.

5. Saver JL: Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. Arch Neurol 2004; 61: 1066–1070.

Glossar zur klinischen Bewertung

Modifizierte Rankin-Skala (mRS):

7-Punkte-Skala
(0 = keine Symptome, 6 = Tod)
üblicherweise dichotom benutzt: 0 – 1 = günstig, 2 – 6 = ungünstig.

Barthel-Index:

100-Punkte-Skala
(0 = komplette Abhängigkeit im täglichen Leben, 100 = Unabhängigkeit)

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale):

43-Punkte-Skala, 0 – 42
(< 5 = schwache Beeinträchtigung, ≥ 25 sehr schwere Beeinträchtigung)

GOS (Glasgow Outcome Scale):

5-Punkte-Skala
(1 = Unabhängigkeit, 5 = Tod)

Studienglossar

ATLANTIS:

Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke

ECASS:

European Cooperative Acute Stroke Study

NINDS:

National Institute of Neurological Disorders and Stroke

SITS-ISTR:

Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Registry

6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al.: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.

7. Tsivgoulis G, Alexandrov AV: Timeframe for thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Lancet* 2008; 372: 1275–1276.

8. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al.: Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an

observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–1309.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Anmerkung: Die wichtigste Arbeit, die diesem Artikel zugrunde liegt (Hacke et al., 4) wurde von der Zeitschrift *Lancet* zur „weltweit wichtigsten medizini-

schen Publikation des Jahres 2008“ erklärt (*Deutsches Ärzteblatt* Nr. 7 (2009) Seite C249). Prof. Dr. med. Werner Hacke ist Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg. Die zitierte Studie wurde von der Fa. Boehringer Ingelheim unterstützt.

FAZIT

Auf der Basis der gegenwärtigen Datenlage erscheint es gerechtfertigt, das Zeitfenster für eine Fibrinolyse mit Alteplase nach einem akuten ischämischen Schlaganfall von 3 auf 4,5 Stunden zu verlängern.

Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bei Osteoporose: Zoledronsäure 1 x jährlich (Aclasta®)

Der britische medizinische Informationsdienst dtb (Drug and Therapeutics Bulletin) hat nach der Zulassung von Zoledronsäure für die Osteoporose im UK eine nützliche Beurteilung abgegeben (1), die nur weniger Ergänzungen bedarf.

Zur Diagnose Osteoporose

Hier beschränkt sich der Text auf den vereinfachenden „osteodensitometrischen“ Blickwinkel der sog. WHO-Definition (2): als normal gilt ein Knochendichtewert (gemessen mit DXA = Dual-Röntgen-Absorptiometrie) bis minus 1 Standardabweichung unterhalb der Mittellinie gesunder Frauen zwischen 20 und 29 Jahren, als „Osteopenie“ wird der Bereich zwischen minus 1 und minus 2,5 Standardabweichungen bezeichnet – die Zone unterhalb minus 2,5 Standardabweichungen nennt man dann Osteoporose. Unbedingt ergänzungswürdig ist hier, dass das Vorhandensein oder Fehlen von abzufragenden Risikofaktoren für die Therapieentscheidung von wesentlicher Bedeutung ist. Dies gilt insbesondere für die Situation vor der ersten osteoporotischen Fraktur.

Zur Rolle der Bisphosphonate

Hier folgt der Text den Empfehlungen des National Institute for Health and Cli-

nical Excellence, NICE (3): auch unter Kostengesichtspunkten wird ein Alendronsäure-Generikum als erste Wahl genannt, als Alternativen z. B. im Falle einer Alendronsäure-Intoleranz andere Bisphosphonate wie Risedronsäure oder Etidronsäure. Das Spektrum ist aktuell zu erweitern durch die neueren, intravenös applizierbaren Bisphosphonate wie Ibandronsäure oder Zoledronsäure, die ja dann im Folgenden weiter vorgestellt wird.

Ebenfalls unter dem Gesichtspunkt der fehlenden Toleranz für Bisphosphonate werden dann die Medikamente erwähnt, die einerseits ebenfalls antiresorptiv wirken wie der Selektive Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) Raloxifen, andererseits aber ein den Knochenanbau stimulierendes Potential entfalten, wie es sowohl beim Strontiumranelat als auch bei den Parathormonen PTH 1-34, Teriparatide, und PTH 1-84 der Fall ist. Hier ist sowohl die zugrundeliegende Empfehlung als auch ihre Zitierung in differenzierender Weise zu ergänzen (4): Die Wirkung der Osteoporosemedikamente ist von der Knochenstoffwechselsituation der Patienten abhängig; so werden die Medikamente auch folgerichtig in „antiresorptiv“ und „Aufbau-stimulierend = osteoanabol“ unterteilt. Bemer-

kenswert ist, dass Strontiumranelat über beide Effekte verfügen soll. Bei der Diagnostik des individuellen Osteoporosefalles sind durchaus Erkenntnisse zur Knochenstoffwechselsituation zu gewinnen, die die Entscheidung des Arztes, ob er primär antiresorptiv oder osteoanabol therapieren will, erleichtern. Die vereinfachende Strategie, immer erst einmal antiresorptiv und mit einem Alendronsäure-Generikum zu beginnen und nur bei Intoleranz beispielsweise auf das Prinzip „osteoanabol“ umzusteigen, wird unseres Erachtens durch die Summe der Erkenntnisse zur Osteoporose nicht gestützt.

Zur Zoledronsäure

In diesem Abschnitt werden die Produktinformationen geliefert, wie sie sich auch in „Wirkstoff aktuell“ der KBV, Ausgabe 04/2008 finden: Zoledronsäure wird als Aclasta® 5 mg Infusionslösung angeboten, bei postmenopausaler Osteoporose einmal jährlich über 15 Minuten intravenös zu infundieren. Bisher gesicherte und damit zugelassene Therapiedauer: 3 Jahre. Ausführlich werden die Studiendaten, die die Voraussetzung für die Zulassung waren, gewürdigt. Summarisch lässt sich sagen, dass Zole-

dronsäure die Häufigkeit von Wirbelfrakturen und von Schenkelhalsfrakturen, also der beiden relevantesten Folgen einer Osteoporose, in ähnlicher Weise reduziert, wie dies von den länger eingeführten, oral einzunehmenden Bisphosphonaten bekannt ist: die korrekt eingesetzte Bisphosphonat-Therapie reduziert das Bruchrisiko auf etwa die Hälfte. Auch für die Zoledronsäure-Therapie gilt, dass adjuvant für die ausreichende Calciumzufuhr (1000 bis 1500 mg/Tag) und Vitamin D-Zufuhr (400 bis 1.200 internat. Einheiten/Tag) zu sorgen ist.

Unerwünschte Wirkungen

Auch die intravenöse Zoledronsäuregabe kann die schon von anderen N-haltigen Bisphosphonaten bekannte kurzfristige Fieberreaktion hervorrufen, die bei den nachfolgenden Applikationen (im Jahresabstand!) eher abnehmen. Paracetamol oder Ibuprofen vermögen das Ausmaß solcher UAW zu vermindern. Zum Therapieabbruch trugen solche UAW in den Studien im Vergleich zu Placebo nicht bei.

Unklar ist bisher, ob Zoledronat Vorhofflimmern auszulösen vermag (diese Unklarheit besteht auch bei anderen hochpotenten Bisphosphonaten). In einer Zoledronatstudie an 3.889 Frauen wurde Vorhofflimmern bei 1,3 % der Verumgruppe registriert gegenüber signifikant geringeren 0,5 % in der Placebogruppe. Demgegenüber hatten in einer Schenkelhalsfrakturstudie 1,1 % der Frauen unter Zoledronsäure Kammerflimmern gegenüber 1,3 % unter Placebo (also kein statistisch signifikanter Unterschied). Die Summe aller Daten ergibt für Zoledronsäure-Behandelte 2,5 % Kammerflimmern, für die zuzuordnenden Placebofälle 1,9 %. Das Phänomen bedarf der weiteren sorgfältigen Beobachtung und weiterer kontinuierlicher Analysen

Unklar ist ebenfalls, ob die Zoledronsäure für mit ihr behandelte Osteoporose-Patienten ein relevantes Risiko für Kieferosteonekrosen darstellt. Das Nekrose-risiko ist von schon länger eingesetzten Bisphosphonaten mit hohen Dosen vor allem bei Malignompatienten bekannt (5), und auch für Zoledronsäure bei Tu-

morpatienten liegen Berichte vor. Bei der Indikation Osteoporose könnte das Risiko für diese Nebenwirkung niedriger liegen, ist jedoch Anlass für vermehrte ärztliche Aufmerksamkeit.

Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen

Alle Bisphosphonate werden renal ausgeschieden, so dass eine ausreichende Nierenfunktion für ihren Einsatz vorauszusetzen ist. Zoledronsäure sollte bei einer Kreatinin-Clearance von unter 40 ml/Min nicht gegeben werden. Weitere Kontraindikationen sind Hypokalzämie sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Kosten

Angegeben werden die für den National Health Service (NHS) im Vereinigten Königreich (UK) gültigen Jahreskosten für die Jahresdosis von 5 mg Zoledronsäure von etwa 284 engl. Pfund. Laut Devisentabelle vom Januar 2009 entspricht dies 301 Euro. Auch trotz des Hintergrunds der unterschiedlichen Gesundheitssysteme ist ein Blick in die Preise für Deutschland laut Wirkstoff aktuell der KBV interessant: die Jahreskosten für Zoledronsäure (bei der Indikation Osteoporose) betragen hierzulande 534 Euro. Noch interessanter sind die Vergleiche bei anderen Antiosteoporotika (Kostenangaben für Deutschland in Klammern): Alendronat als Generikum 24 (!) engl. Pfund = 25,44 Euro (334,79 Euro), Raloxifen 223 Pfund = 236,38 Euro (498,62 Euro), Strontiumranelat 334 Pfund = 354,04 Euro (574,70 Euro).

Literatur

1. Annual zoledronic acid for osteoporosis. Drug Ther Bull 2008; 46: 93–96.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al.: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008; 19: 399–428.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence: Alendronate, etidrona-

te, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women: <http://www.nice.org>. NICE technology appraisal guidance 160. London, October 2008.

4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Februar 2003 2003; Band 19, Sonderheft 1 (2. Auflage in Vorbereitung).

5. Ziegler R: Zum Risiko von Kiefernekrosen bei Bisphosphonaten. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 22–23.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard Ziegler, Heidelberg
ruz.hd@t-online.de*

FAZIT

Zoledronsäure erweitert das bisherige Bisphosphonatangebot für die Therapie der Osteoporose: es wird 1 x jährlich intravenös verabreicht und könnte so vor allem bei Unverträglichkeit von oralen Bisphosphonaten und bei fehlender Therapietreue bei oraler Therapie nützlich sein. Ein relevanter Unterschied zu den bisher verfügbaren Bisphosphonaten hinsichtlich der Wirksamkeit (Abnahme des Frakturrisikos) ist nicht ersichtlich. Preislich liegt Zoledronsäure höher als andere Antiresorptiva, seien es Bisphosphonate oder Raloxifen. Bei den Anbau-Stimulatoren liegt der Preis für Strontium-Ranelat niedriger als Zoledronsäure, bei den Parathormonen deutlich höher. Beobachtungsbedürftig sind noch nicht endgültig zu beurteilende Nebenwirkungsrisiken wie Vorhofflimmern und Kieferosteonekrose.

Tredaptive[®], eine verträgliche Niacin-Kombination?

Allgemeines zu Fettstoffwechselstörungen

Niacin (Nikotinsäure, Vitamin B3) ist eines der ältesten lipidsenkenden Arzneimittel. Es reduziert in therapeutischen Dosen die Werte von LDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Apo B, Triglyzeriden sowie Lipoprotein (a) und erhöht die Werte von HDL-Cholesterin sowie Apo A-I. Der lipidmodifizierende Wirkungsmechanismus ist bisher nicht vollständig geklärt. Vermutlich beeinflusst Niacin verschiedene Enzyme bzw. Rezeptoren. So werden u. a. die Hemmung der Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe und die Hemmung der Triglyzerid-Synthese in der Leber beschrieben (1).

In der Therapie von Fettstoffwechselstörungen hat Niacin allerdings gegenwärtig nur einen geringen Stellenwert (Vergl. AkdÄ Arzneiverordnungen 21. Auflage). Während der Behandlung kommt es sehr häufig zu einer unangenehmen Flush-Symptomatik (Wärmegefühl, Hautrötung, Pruritus und/oder Parästhesien), die zu einer mangelnden Compliance der Patienten und zu einem Therapieabbruch führt. Ursächlich für die Gesichtsrötung soll die durch Niacin bedingte Freisetzung von Prostaglandin D2 (PGD2) sein, die eine Erweiterung der Blutgefäße in der Haut bedingt.

Derzeit ist in Deutschland eine Retard-Formulierung mit dem Wirkstoff Niacin auf dem Markt (Niaspan[®]). Im Juli 2008 hat die EMA nun ein neues Kombinationsarzneimittel (Tredaptive[®]) zugelassen, das neben retardiertem Niacin den selektiven Antagonisten des Prostaglandin-D₂-Rezeptor Subtyps 1 (DP₁) Laropiprant enthält. Dieser soll die therapielimittierenden Flush-Symptome mildern, die unter der Therapie mit Niacin auftreten. Das neue Präparat ist zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie bzw. primärer Hy-

percholesterolämie zugelassen. Als Monotherapie sollte es nur bei Patienten angewendet werden, bei denen CSE-Hemmer als nicht geeignet erachtet oder nicht vertragen werden. Zusätzlich ist die Kombination mit einem CSE-Hemmer möglich, wenn durch diesen allein die cholesterinsenkende Wirkung unzureichend ist.

Das Präparat ist derzeit noch nicht im Handel. Der zukünftige Preis konnte bisher durch die Firma nicht benannt werden (Stand 10.03.2009).

Studienlage

Das neue Kombinationspräparat wurde hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit in vier Phase 3-Studien untersucht, wobei bisher die Ergebnisse einer Studie wissenschaftlich publiziert sind. In dieser erhielten Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder kombinierter Dyslipidämie zunächst entweder das Kombinationspräparat aus retardiertem Niacin 1000 mg und Laropiprant 20 mg (n = 800), die Retard-Formulierung mit Niacin 1000 mg (n = 543) oder Plazebo (n = 270). Nach vier Wochen wurde die Dosis für die verbleibende Studienzeit von 20 Wochen verdoppelt. Während der Studie war die zusätzliche Einnahme von Statinen, auch zusammen mit Ezetimib, gestattet. Die Kombination mit Laropiprant senkte im Verlauf der Wochen 12–24 signifikant die Werte von LDL-Cholesterin (– 18,4 %), Triglyzeriden (– 25,8 %), Lipoprotein (a) (– 20,8 %) sowie Gesamtcholesterin (– 8,5 %) und führte zur Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels (20,0 %) im Vergleich zu Plazebo. Die Wirksamkeit der Kombination Niacin/Laropiprant war mit der Niacin-Monotherapie vergleichbar. Die zusätzliche Gabe von Laropiprant führte sowohl in der Anfangsphase (1. Woche) als auch im weiteren Verlauf der Studie (Woche 2–24) zu signifikant weniger und schwächer ausgeprägten Flush-Symptomen. Das Aufre-

ten von Flush war aber dennoch sowohl unter der Kombination aus Niacin/Laropiprant (7,5 %) als auch unter der Monotherapie mit Niacin (15,2 %) die häufigste Nebenwirkung. Insgesamt brachen 453 Patienten die Studie vorzeitig ab, von denen 31 (11,5 %) mit Plazebo, 194 (35,7 %) mit Niacin-Retardpräparat und 228 (28,5 %) mit retardiertem Niacin/Laropiprant behandelt worden waren (2).

In einer zweiten Studie wurde die Wirksamkeit der Kombination Niacin/Laropiprant und Simvastatin (n = 610) mit einer Niacin/Laropiprant- (n = 195) bzw. Simvastatin-Monotherapie (n = 593) hinsichtlich der Reduktion des LDL-Cholesterins nach 12 Wochen verglichen. Während die alleinige Gabe von Niacin/Laropiprant oder Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterins um 17,0 % bzw. 37,0 % führte, konnte durch die gemeinsame Verabreichung eine Reduktion um 47,9 % im Vergleich zum Ausgangswert erzielt werden (3).

Zwei weitere Studien bestätigten, dass die Kombination von Laropiprant und Niacin die durch Niacin hervorgerufenen Flush-Symptome mildert. So berichteten Patienten, die Niacin/Laropiprant erhielten, anhand eines Fragebogens über weniger mittelschwere (10,2 % versus 25,5 %), schwere (10,2 % versus 25,5 %) und schwerste Gesichtsrötungen (3,5 % versus 7,8 %) im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Niacin. In der vierten Studie traten Flush-Symptome bei mit Niacin/Laropiprant behandelten Patienten an weniger Tagen auf als bei Patienten, die Niacin anwendeten (3).

Insgesamt zeigte eine gepoolte Analyse der klinischen Studien 1, 2, 4 und der Nachbeobachtungen der Phase II-Studien, dass bei 62,6 % (1.594/2.548) der mit Niacin/Laropiprant bzw. bei 63,3 % (803/1.268) der mit Niacin therapierten Patienten mindestens eine Nebenwirkung auftrat. Während Flush-Symptome

unter der Kombinationstherapie Niacin/Laropirant erwartungsgemäß seltener waren (12,3 % versus. 22,8 %), kam es im Vergleich zur Monotherapie mit retardiertem Niacin häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden (16,5 % versus. 11,7 %). Ansonsten hatte die zusätzliche Gabe von Laropirant keine relevanten Auswirkungen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils. In beiden Behandlungsgruppen wurden häufig neurologische Störungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien), dermatologischen Symptomen (Erythem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria) sowie eine Erhöhung der Leberenzyme ALT und/oder AST, des Nüchternblutzuckers und der Harnsäure beobachtet (3).

Beurteilung

Die Kombination Niacin/Laropirant erweitert in sehr bescheidenem Umfang die Therapiemöglichkeiten von Fettstoffwechselstörungen. Die Rolle der CSE-Hemmer als Mittel der Wahl zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte bleibt jedoch aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit unangetastet. Zusätzlich ist für einige Vertreter dieser Wirkstoffklasse wie Simvastatin der morbiditäts- und mortalitätssenkende Nutzen in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes belegt (4). Für die Kombination Niacin/Laropirant fehlen hingegen bisher Langzeitdaten. Zwar zeigen zwei Studien aus dem Jahr 1986 bzw. 1988, dass nicht-retardiertes Niacin zu einer Verringerung der Mortalität führt, doch entsprach das damalige Studiendesign nicht den aktuellen Anforderungen an eine lipidsenkende Studie (5). Des Weiteren

können die Ergebnisse nicht direkt auf die Kombination aus retardiertem Niacin und Laropirant übertragen werden.

Die zusätzliche Gabe von Laropirant reduziert das Auftreten von Niacin induzierten Flush-Episoden, doch zählt diese Nebenwirkung immer noch zu den häufigsten des Präparats. Aufgrund des möglichen Anstiegs der Blutzuckerwerte sollten Diabetiker engmaschig überwacht werden.

Literatur

1. Kamanna VS, Vo A, Kashyap ML: Nicotinic acid: recent developments. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 393-398.

2. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG et al.: Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1959-1970.

3. EMEA: Tredaptive®: European Public Assessment Report (2008): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/H-889-en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 14. Mai 2009.

4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

5. Karpe F, Frayn KN: The nicotinic acid receptor--a new mechanism for an old drug. *Lancet* 2004; 363: 1892-1894.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin und dem Koautor verneint.

Jane Schröder, Apothekerin

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm

Kirch, Dresden

Jane.Schroeder@mailbox.tu-dresden.de

FAZIT

Niacin (Nikotinsäure, Vitamin B3) ist eines der ältesten lipidsenkenden Arzneimittel. Während der Behandlung kommt es sehr häufig zu einer unangenehmen Flush-Symptomatik. Im Juli 2008 hat die EMEA ein neues Kombinationsarzneimittel (Tredaptive®) zugelassen, das neben retardiertem Niacin den selektiven Antagonisten des Prostaglandin-D2-Rezeptor Subtyps 1 (DP1) Laropirant enthält. Diese Kombination führt zu signifikant weniger und schwächer ausgeprägten Flush-Symptomen, dafür wer-

den andere UAW häufiger beschrieben. Während die Rolle der CSE-Hemmer als Mittel der ersten Wahl zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte unangetastet bleibt, erweitert das Niacin-Kombinations-Präparat vermutlich die Therapiemöglichkeiten in Fällen, in denen Statine nicht vertragen werden oder allein nicht ausreichend helfen. Es handelt sich also um ein „Nischenpräparat“. Als primäre Therapie ist die Kombination nicht zu empfehlen, zumal Studien mit relevanten Endpunkten nicht vorliegen.

Aktuelles zu Clopidogrel

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) gehört zu Thienopyridin zur Gruppe der Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorantagonisten, die spezifisch und irreversibel die Transmembrandomäne des P2Y12-ADP-Rezeptors hemmen und somit nicht-kompetitiv die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung verhindern.

Clopidogrel ist als „Prodrug“ aber selbst unwirksam. Der aktive Metabolit (15 %

der Dosis) wird aus Clopidogrel zu 2-Oxo-Clopidogrel oxidiert und anschließend zu einem Thiolderivat hydrolysiert. Die entscheidende Oxidationsreaktion wird durch verschiedene Cytochrom P450-Isoenzyme reguliert: CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP1A1, CYP1A2 und CYP2B6.

Clopidogrel wurde in Deutschland am 15. Juli 1998 zugelassen und von Beginn

an massiv und überschwänglich beworben, z. B. „Plavix schützt Ihre Patienten signifikant besser als ASS vor weiteren atherothrombotischen Ereignissen“, wobei auf die CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events)-Studie verwiesen wurde (1). Wer sich CAPRIE allerdings unvoreingenommen ansieht, der wird enttäuscht. Eingeschlossen wurden 19.185 Patienten mit ischämischem Hirninfarkt,

Herzinfarkt oder symptomatischer arterieller Verschlusskrankheit der Beine, die entweder mit ASS (325 mg/Tag) oder Clopidogrel (75 mg/Tag) über 1 bis 3 Jahre behandelt wurden. Der primäre kombinierte Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, pAVK) wurde jährlich unter ASS von 5,83 % und unter Clopidogrel von 5,32 % der Patienten erreicht. Die Clopidogrel-assoziierte absolute Risikoreduktion (ARR) betrug also nur 0,51 %. Das entspricht einem klinisch völlig irrelevanten NNT (number needed to treat)-Wert von 196! Dass industriennahe Autoren statt der ARR von 0,51 % die relative Risikoreduktion (RRR) von 8,7 % bevorzugen – ohne diese allerdings als solche zu kennzeichnen – kann kaum überraschen.

Auch in vielen nachfolgenden Studien brachte Clopidogrel (meist in Kombination mit ASS) gegenüber einer ASS-Monotherapie keine durchschlagenden Verbesserungen. Auf eine der letzten großen Studien sei noch etwas ausführlicher eingegangen – CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance). In dieser CHARISMA-Studie (2) wurden 15.603 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen atherothrombotischen Risikofaktoren einbezogen. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Beide erhielten als Basisedikation ASS (75 – 162 mg/Tag). Eine Gruppe bekam Clopidogrel (75 mg/Tag), die andere Plazebo. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) wurde nach 28 Monaten im Plazebo-Arm (plus ASS) von 7,3 % und im Clopidogrel-Arm (plus ASS) von 6,8 % der Patienten erreicht. Clopidogrel bewirkte also eine ARR von 0,5 % (NNT = 200). Mäßige, schwere oder tödliche Blutungen traten unter Clopidogrel (plus ASS) um 0,8 %, 0,4 % bzw. 0,1 % häufiger auf als unter Plazebo (plus ASS). Der Netto-Effekt von Clopidogrel ist also gleich Null!

Die jahrelange Frage nach der nur marginalen Wirksamkeit von Clopidogrel wurde durch den Terminus „Clopidogrel-Resistenz“ nur oberflächlich, unzu-

reichend beantwortet. Was erfahren wir jetzt Neues?

Die Wirksamkeit von Clopidogrel ist genetisch determiniert

Innerhalb von drei Tagen wurden im Januar 2009 drei relevante Arbeiten zum Thema publiziert.

Mega et al. (3) untersuchten bei 162 gesunden Probanden, die mit Clopidogrel behandelt wurden, mögliche Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Allelen des CYP-Systems, den Plasmakonzentrationen des aktiven Clopidogrel-Metaboliten und der Thrombozytenaggregation. 34 % der Teilnehmer waren Träger von mindestens einem funktionsreduzierten CYP2C19-Allel, was mit einer Verminderung des aktiven Metaboliten um 32,4 % und einer absoluten Reduktion des ADP-Rezeptorantagonismus um 9 % einherging im Vergleich zu Nicht-Trägern eines solchen Allels. Im zweiten Teil ihrer Arbeit untersuchten sie in einer Subgruppenanalyse die Daten von 1.477 Patienten aus der TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Studie, in der die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu Prasugrel bei Patienten mit großem Herzinfarkt (STEMI) und perkutaner koronarer Intervention (PCI) getestet wurde. Sie fanden, dass bei Trägern des funktionsreduzierten CYP2C19-Allels der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall) häufiger auftrat als bei Nicht-Trägern des Allels (12,1 % versus 8,0 %). Auch Stentthrombosen traten häufiger auf (2,6 % versus 0,8 %).

Simon et al. (4) fanden bei 2.208 Patienten mit akutem Herzinfarkt nach einem Jahr, dass bei Trägern des funktionsreduzierten CYP2C19-Allels der primäre kombinierte Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt) wesentlich häufiger auftrat als bei Nicht-Trägern (21,5 % versus 13,3 %).

Collet et al. (5) untersuchten bei 259 Patienten (< 45 Jahre), die ihren ersten Herzinfarkt überlebt und mindestens einen Monat Clopidogrel erhalten hatten, den CYP2C19-Polymorphismus. 73 Patienten (28 %) waren Träger des funktionsreduzierten CYP2C19*2-Allels, 186 Patienten (72 %) waren Nicht-Träger. Im Mittel erhielten die Patienten 1,07 Jahre Clopidogrel. Während dieser Expositionszeit wurde der zusammengesetzte primäre Endpunkt (Tod, Herzinfarkt, koronare Revaskularisation) registriert, der bei den Trägern des funktionsreduzierten Allels 20,5 % der Patienten betraf, während bei Nicht-Trägern nur 5,9 % betroffen waren.

Diese neuen Erkenntnisse sind fundamental und für Träger des funktionsreduzierten CYP2C19*2-Allels bedrohlich. In einem Editorial (6) werden spekulativ drei mögliche Alternativen angeboten:

1. Erhöhung der täglichen Clopidogrel-Dosis.
2. Einsatz eines alternativen Thrombozytenaggregationshemmers, z. B. Prasugrel (Efient®), das sich in der TRITON-TIMI 38-Studie (7) dem Clopidogrel geringfügig überlegen gezeigt hat und das möglicherweise von der Variabilität des CYP2C19 nicht beeinflusst wird.
3. Genetische Testung aller Patienten und individuelle Dosisanpassung oder Wechsel zu einem anderen Präparat.

Definitiv könnten diese Probleme aber nur durch prospektive kontrollierte klinische Studien beantwortet werden.

Protonenpumpenhemmer inhibieren die Aktivierung von Clopidogrel

Gilard et al. demonstrierten in zwei weniger beachteten kleinen Studien (8, 9), dass die thrombozytenhemmende Wirkung von Clopidogrel durch Omeprazol reduziert wird. Als Maß für die Thrombozytenaktivierung diente der Surrogatparameter VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein).

In diesem Jahr erregte eine retrospektive Kohortenstudie (10) große Aufmerksamkeit, in der diese Befunde durch klinisch relevante Endpunkte bestätigt wurden. Von 8.205 Patienten mit akutem koronarem Syndrom (ACS) und Clopidogrel-Basismedikation erhielten 5.244 (= 64 %) zusätzlich Protonenpumpenhemmer (PPI), vorwiegend Omeprazol oder Rabeprazol. Der prädefinierte primäre Endpunkt (Tod oder erneute Klinikeinweisung wegen ACS) wurde nach im Mittel 521 Tagen von 29,8 % der Patienten mit Clopidogrel plus PPI erreicht, aber nur von 20,8 % der Patienten, die nur Clopidogrel erhielten, entsprechend einer Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall) von 1,62 (1,45 – 1,80).

Das bedeutet eine absolute Risikosteigerung durch PPI um 9 %. Da in der PPI-Gruppe die Patienten geringfügig älter waren (im Mittel 2 Jahre) und eine höhere Komorbidität aufwiesen (Diabetes, frühere Herzinfarkte, Herzinsuffizienz usw.), reduzierte sich die adjustierte OR auf 1,25 (1,11 – 1,41), was aber immer noch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen beiden Gruppen anzeigt.

Der Effekt war vorhersehbar, wurde aber kaum beachtet. Er wurde noch nicht ein-

mal in der aktuellen Fachinformation beschrieben.

Omeprazol und die anderen PPI werden durch die Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 biotransformiert (11), bevor sie in das aktive Prinzip, die zyklischen Sulfenamide umgelagert werden. Da Clopidogrel seinerseits durch CYP2C19 und CYP2A4 aktiviert wird (s. o.), führt die Interaktion von PPI und Clopidogrel um dieselben Substrate zu einem Wirkungsverlust von Clopidogrel. Möglicherweise beeinflusst Pantoprazol die Clopidogrel-Aktivierung weniger.

FAZIT

Clopidogrel ist ein „Prodrug“. Nach der intestinalen Absorption werden 85 % der Dosis zu inaktiven Metaboliten verestert. Nur 15 % der Dosis werden zu aktiven Metaboliten oxidiert. Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) ist ein Schlüsselenzym dieses Aktivationsprozesses. Allerdings sind etwa 30 % der Menschen Träger eines funktionsreduzierten CYP2C19-Allels. Das hat Konsequenzen: Verringerte Bildung des aktiven Metaboliten, verminderter ADP-Rezeptorantagonismus, reduzierte Thrombozytenhemmung, höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen, einschließlich Stent-Thrombosen

(im Vergleich zu Nicht-Trägern). Alternativen für eine individualisierte Therapie wäre z. B. eine genetische Testung und entsprechende Dosisanpassung. Dies liegt aber noch in der Zukunft. Ein Wechsel auf ein anderes Präparat, etwa Prasugrel (Efient®), wäre eine allerdings teure Lösung. Omeprazol und andere PPI binden CYP2C19- und CYP3A4-Substrate und verhindern dadurch teilweise die Umwandlung des „Prodrug“ Clopidogrel in die aktive Verbindung, wodurch dessen thrombozytenaggregationshemmende Wirkung vermindert wird.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

Telmisartan ohne spezifischen Nutzen bei Patienten mit zerebro-kardiovaskulären Erkrankungen

1. Die Vorgeschichte

Beflügelt von Wunschvorstellungen und ganz im Sinne einer „Ankündigungsmedizin“ (1) wurde der große Studienkomplex ONTARGET / TRANSCEND vor Jahren vorgestellt (2), der auf der Basis der HOPE-Studie (3) geplant war. In HOPE wurden mehr als 9.000 Hochrisiko-Patienten (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen, Hypertonie, Diabetes) einer zusätzlichen Therapie mit Ramipril (2,5 mg/Tag) oder Plazebo unterzogen. Der zusammenge-

setzte primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) trat nach 4,5 Jahren unter Plazebo bei 17,8 % und unter Ramipril bei 14,0 % der Patienten ein. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 3,8 % und einem NNT (number needed to treat)-Wert von 26. Das ist zwar kein überwältigendes Ergebnis – aber doch eine therapeutische Option. Von einem „durchschlagenden Effekt“, wie im September 2002 suggeriert wurde, sollte man besser nicht sprechen (4).

Über ONTARGET wurde an dieser Stelle schon ausführlich berichtet (5). In Kürze: Bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (ohne Herzinsuffizienz) waren Ramipril (10 mg täglich) und Telmisartan (80 mg täglich) hinsichtlich kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz und Nierenschäden äquieffektiv. Erwartungsgemäß traten Husten und Angioödeme unter Ramipril etwas häufiger auf, unter Telmisartan dagegen mehr hy-

potensive Symptome. Die Kombination von Ramipril und Telmisartan brachte nur Nachteile.

Studienglossar

HOPE:

Heart Outcomes Prevention Evaluation

ONTARGET:

Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

PROFESS:

Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (Substudie: Telmisartan versus Placebo)

TRANSCEND:

Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease.

2. TRANSCEND

In TRANSCEND (6) sollte die Überlegenheit von Telmisartan (Kinzalmono®, Micardis®) bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit gegenüber Placebo bestätigt werden. Das war die Intention (2), und insofern bestand eine Parallelität zu HOPE, in der die Überlegenheit von Ramipril gegenüber Placebo getestet wurde (3). Einbezogen wurden 5.926 Patienten (67 ± 7 Jahre, 43 % Frauen) – Hochrisiko-Patienten mit bestätigter Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern (75 % koronare Herzkrankheit, 46 % Herzinfarkt, 22 % Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken, 11 % arterielle periphere Ver-

schlusskrankheit, 76 % Bluthochdruck, 36 % Diabetes, 13 % linksventrikuläre Hypertrophie, 10 % Mikroalbuminurie, 19 % koronarer Bypass, 26 % PTCA) – aus 630 Prüfzentren in 40 Ländern. Komedikation: Thrombozyten-Aggregationshemmer 79 %, Beta-Blocker 59 %, Statine 55 %, Kalziumantagonisten 40 %, Diuretika 33 %).

Nach einer 3-wöchigen Run-in-Periode (1 Woche Placebo, 2 Wochen Telmisartan 80 mg täglich) wurde randomisiert: Telmisartan 80 mg täglich versus Placebo. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt erfasste kardiovaskuläre Todesfälle, nicht tödliche Herzinfarkte oder Schlaganfälle oder Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 56 Monate (etwa 4,5 Jahre).

Am Ende der Studie war der mittlere Blutdruck in der Telmisartan-Gruppe um 4,0 / 2,2 mm Hg niedriger als in der Placebogruppe (mittlere Ausgangswerte: 141 / 82 mm Hg). Tabelle 1 zeigt deutlich, dass es im Vergleich zu Placebo keinen Telmisartan-spezifischen Nutzen für die Patienten gibt, weder im Hinblick auf den zusammengesetzten Endpunkt noch hinsichtlich der Einzelkomponenten. Auch die Zahl der vorzeitigen Studienabbrüche unterschied sich in beiden Gruppen nicht.

3. PROFESS

Dieses für Telmisartan negative Ergebnis wurde schon in der PROFESS-Studie an Schlaganfall-Patienten gezeigt (ausführliche Darlegung in (7)). Innerhalb von 2,5 Jahren wurden weder erneute

Schlaganfälle noch andere kardiovaskuläre Ereignisse durch Telmisartan im Vergleich zu Placebo verhindert.

Wenn man im Nachhinein einen neuen, reduzierten zusammengesetzten Endpunkt definiert (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall), sowie die Ergebnisse von PROFESS und TRANSCEND zusammenfasst, dann resultieren unter Placebo bei 13,8 % und unter Telmisartan bei 12,8 % der Patienten Ereignisse. Das entspricht einer ARR = 1,0 % (p = 0.013) und einem NNT = 100. Das Ergebnis ist zwar statistisch hochsignifikant, aber klinisch völlig irrelevant.

Literatur

1. Stübner G: Ankündigungsmedizin: Überprüfung der sprachlichen Mittel. Dtsch Arztebl 2006; 103: A 1194.
2. Teo K, Yusuf S, Sleight P et al.: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart J 2004; 148: 52–61.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

Tabelle 1: TRANSCEND(modifiziert nach 6)

Ereignis	Placebo (n = 2.972) %	Telmisartan (n = 2.954) %	ARR %	NNT n	NNH/NNK n	P
Primärer Endpunkt	17,0	15,7	1,3	77	–	0,216
Kardiovaskulärer Tod	7,5	7,7	– 0,2	–	500	0,778
Herzinfarkt	5,0	3,9	1,1	91	–	0,059
Schlaganfall	4,6	3,8	0,8	125	–	0,136
Herzinsuffizienz	4,3	4,5	– 0,2	–	500	0,694
Gesamtmortalität	11,7	12,3	– 0,6	–	167	0,491

ARR: absolute Risikoreduktion; NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; NNK: number needed to kill

Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145–153.

4. Meyer FP: HOPE – Wie groß ist die Hoffnung tatsächlich? BDI aktuell 2003; Nr. 2: 10–12.

5. Meyer FP: ACE-Hemmer oder Sartane bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 6–7

6. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al.: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angio-

tensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174–1183.

7. Meyer FP: Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen zerebrovaskulären Ereignis. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 86–88.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

FAZIT

Für Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bleiben ACE-Hemmer (preiswerte Generika!) nach wie vor Mittel der 1. Wahl. Auf Sartane sollte nur zurückgegriffen werden, wenn ACE-Hemmer definitiv nicht vertragen werden (therapierefraktärer Husten, Angioödem). Telmisartan ist offenbar keine Alternative.

Dronedaron – eine neue Therapiealternative bei Vorhofflimmern?

In zwei Studien, nämlich der EURIDIS- und ADONIS-Studie, publiziert in (1) wurde belegt, dass Dronedaron im Vergleich zu Placebo Rezidive von Vorhofflimmern signifikant vermindert. Wir hatten in AVP darüber berichtet (2). Die Hoffnung, dass Dronedaron im Vergleich zu Amiodaron weniger Nebenwirkungen verursacht, wurde jedoch in einer weiteren Studie an Patienten, die mit symptomatischer schwerer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV stationär behandelt werden mussten, enttäuscht (ANDROMEDA-Studie), da unter Dronedaron eine Übersterblichkeit auftrat {Kober, 2008 5836/id}, referiert in (3)). Jetzt liegt eine neue randomisierte Untersuchung bei 4.628 Patienten mit paroxysmalem oder persistierenden Vorhofflimmern und -flattern vor (ATHENA-Studie (4)), in der Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV oder vorausgegangener Dekompensation in den letzten 4 Wochen ausgeschlossen wurden. Der primäre kombinierte Endpunkt aus erster Hospitalisation wegen eines kardiovaskulären Ereignisses trat in der Dronedaron-Gruppe (2 x 400 mg/Tag) im Verlauf von 21 ± 5 Monaten mit 31,9 % signifikant seltener als in der Placebogruppe (39,4 %) auf (absolute Risikoreduktion (ARR) 7,5 %, NNT 13. Die kardiovas-

kuläre Mortalität wurde minimal gesenkt (ARR 1,2 %, NNT 83) Die Gesamtsterblichkeit konnte nicht signifikant beeinflusst werden. Dronedaron wurde häufiger als Placebo wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt (12,7 % versus 8,1 %). Dies basierte auf Bradykardien, einer QT-Verlängerung, einem Anstieg der Retentionswerte sowie auf gastrointestinalen Nebenwirkungen. Schilddrüsenveränderungen und pulmonale Symptome, UAW, die den Einsatz von Amiodaron limitieren, traten unter Dronedaron im Vergleich zu Placebo nicht signifikant häufiger auf.

Hiermit liegt erstmalig eine Studie zu Antiarrhythmika vor, die kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich kardiovaskulärer Todesfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern mindert. Es ist zu vermuten, dass die in den früheren Studien dokumentierte Verlängerung der Zeit bis zum ersten Rezidiv von Vorhofflimmern zu der Senkung der Krankenhauseinweisungen führte. Ganz entscheidend ist, dass Dronedaron in der jetzt untersuchten Population, die speziell Patienten mit fortgeschrittener und kürzlich dekompensierter systolischer Herzinsuffizienz ausschloss, sicher war. In einer (nicht prädefinierten) Subgruppenanalyse der hier referierten ATHENA-Studie

fand sich bei den 21 % der Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II oder III und eingeschränkter systolischer Pumpfunktion ein ähnlich günstiger Effekt.

Eine Limitation der ATHENA-Studie besteht in der relativ hohen Abbruchrate von 30 %. Dies kann zum einen zur Unterschätzung der Effektivität von Dronedaron aber auch zu einer Unterschätzung von UAW beigetragen haben. Bisher wurde keine andere Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt, die den Effekt auf die Hospitalisation wegen kardiovaskulärer Ereignisse und Tod analysierte. Ein direkter Vergleich zwischen Dronedaron und anderen Antiarrhythmika steht noch aus.

Zimetbaum (5) sichtete die bisherigen Arbeiten zu Dronedaron und kommt zum Schluss: „Die Substanz bedeutet hinsichtlich der (antiarrhythmischen) Effektivität keinen Fortschritt (gemeint gegenüber Amiodaron). Bei Patienten ohne dekompensierte Herzfehler bringt es kein Risiko einer ventrikulären Tachykardie und es hat offenbar keine klinisch relevanten chronischen toxischen Effekte. Ärzte und Patienten müssen entscheiden, ob die erhöhte Sicherheit (gemeint gegenüber Amiodaron) ausreicht,

den Gebrauch einer neuen antiarrhythmischen Substanz zu befürworten. Ich für mich glaube, dass dies zutrifft.“

Literatur

1. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al.: Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–999.
2. Meyer FP: Wird es in absehbarer Zeit eine Alternative zu Amiodaron geben? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 55.
3. Höffler D: Dronedaron-Studie bei schwerer Herzinsuffizienz vorzeitig abgebrochen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 98–99.

4. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al.: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.

5. Zimetbaum PJ: Dronedaron for atrial fibrillation – an odyssey. *N Engl J Med* 2009; 360: 1811–1813.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint

*Prof. Dr. med. Uta C. Hoppe, Köln
Uta.Hoppe@uni-koeln.de*

FAZIT

Dronedaron (2 x 400 mg/Tag) scheint nach dieser großen Studie bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ohne dekompensierte bzw. schwere systolische Herzinsuffizienz wirksam zu sein und kann kardiovaskuläre Ereignisse verhindern. Als mögliche UAW müssen Bradykardien, eine QT-Verlängerung, ein Anstieg der Kreatininwerte sowie gastrointestinale Beschwerden berücksichtigt werden. Die für Amiodaron typischen Nebenwirkungen der Schilddrüse und Lunge finden sich hingegen unter Dronedaron nicht. Ein direkter Vergleich mit anderen Antiarrhythmika steht noch aus.

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

Qutenza® (Capsaicin)

Indikation

Qutenza® ist ein kutanes Pflaster, zugelassen zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes leiden. Qutenza® kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen angewendet werden.

Bewertung

Capsaicin ist ein selektiver Agonist für den TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential vanilloid 1). Nach Capsaicin-Exposition werden die kutanen Nozizeptoren weniger empfindlich für verschiedene schmerzhafte Reize. Das Pflaster ist in einigen der Studien statistisch signifikant Placebo überlegen; die klinische Relevanz und der Vergleich zu therapeutischen Alternativen sind nicht geklärt.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Capsaicin-Pflaster (8%ig) nach einmaliger Applikation über 30, 60 oder 90 Minuten wurde in vier kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Hauptstudien mit 1619 Erwachsenen mit postherpetischer Neuralgie oder schmerzhafter HIV-assoziierter Neuropathie gegenüber Kontrollpflaster, das niedrigere Mengen Capsaicin (0,04 %) enthielt, nachgewiesen. Primärer Endpunkt war die Reduzierung der Schmerzen, bewertet nach der Anzahl von Punkten in der 24-Stunden-Schmerzbewertung während des acht- bzw. zwölfwöchigen Zeitraums nach der Anwendung des Pflasters. In den beiden Studien an Patienten mit postherpetischer Neuralgie wurde die Punktzahl unter Capsaicin-Pflaster nach acht Wochen um 30 % bzw. 32 % vermindert, verglichen mit 20 % bzw. 24 % bei Patienten, die Kontrollpflaster bekamen

($p = 0,001$ resp. $p = 0,0108$). In einer der Studien an Patienten mit HIV-assoziierter Neuropathie verzeichneten die Patienten unter Capsaicin-Pflaster nach 12 Wochen eine Reduzierung der Punktzahl in der Schmerzbewertung um 23 % im Vergleich zu 11 % bei den Kontrollpatienten ($p = 0,0026$). In der zweiten Studie an Patienten mit HIV-assoziierter Neuropathie reduzierte Capsaicin-Pflaster zwar die Schmerzen um 30 %, war aber nicht signifikant wirksamer als das Kontrollpflaster.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (> 1 von 10 Patienten): Schmerzen oder Erythem an der Anwendungsstelle; häufig (> 1 von 100 Patienten): Pruritus, Papeln, Bläschen, Ödem, Schwellung oder Trockenheit an der Anwendungsstelle; gelegentlich (> 1 von

1000 Patienten): Herpes zoster, AV-Block I, Tachykardie, Palpitationen, Dygeusie, Hypästhesie, Hypertonie, peripheres Ödem, Schmerzen in Extremität, Muskelkrämpfe, Augenreizung, Husten, Übelkeit sowie Urtikaria, Parästhesie, Dermatitis, Hyperästhesie, Entzündung, Reaktion, Reizung oder Bluterguss an der Anwendungsstelle.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Qutenza® vom 10.06.2009.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Stand: 13.07.2009

AkdÄ

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Qutenza® (Capsaicin)	
Ältere Patienten	Keine Angaben.
Kinder und Jugendliche	Wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten über exponierte Schwangere vor. Bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Risiko für Entwicklungsanomalien erhöht wird, sehr gering. Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten.
Anwendung bei Stillenden	Es liegen keine klinischen Daten über stillende Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Capsaicin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme ist es ratsam, am Tag der Behandlung nicht zu stillen.

Dosierung und Kosten

Qutenza® (Capsaicin)		
Darreichungsform	einmalige Behandlungsdauer ¹	Kosten [€]
kutaner Pflaster	Füße: 30 Minuten andere Stellen: 60 Minuten	noch nicht verfügbar

¹ Die Behandlung kann alle 90 Tage wiederholt werden, falls die Schmerzen persistieren oder wiederkehren.

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

Victoza® (Liraglutid)

Indikation

Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:

In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff.

In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.

Bewertung

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, einem endogenen In-

cretinhormon, und muss subkutan injiziert werden. Es bewirkt wie das native GLP-1 eine Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen über die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors, ist aber länger wirksam. In der Zweierkombination bestand keine Überlegenheit gegenüber Glimperid plus Metformin, jedoch gegenüber einer Kombination von zu niedrig dosiertem Rosiglitazon (4 mg) und Glimperid. In der Dreierkombinati-

on mit Metformin und Rosiglitazon bzw. Glimepirid wurde das HbA1c gegenüber der Zweierkombination stärker gesenkt. Eine klinisch unbedeutende stärkere HbA1c-Senkung ergab sich gegenüber Metformin plus Glimepirid plus individuell dosiertem Insulin glargin. Gegenüber verfügbaren Alternativen ergeben sich keine Vorteile. Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen ist der Stellenwert von Liraglutid in der Therapie des Diabetes mellitus nicht belegt.

Klinische Studien

In randomisierten doppelblinden multizentrischen Studien mit einer Dauer von 26 Wochen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 war der primäre Endpunkt Senkung des HbA1c. Die Kombination von Liraglutid (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) mit Metformin senkte das HbA1c stärker gegenüber Metformin alleine, jedoch nicht stärker als Glimepirid plus Metformin. Die Kombination von Liraglutid (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) mit Glimepirid senkte das HbA1c nicht für 0,6 mg, jedoch für 1,2 mg und 1,8 mg Liraglutid stärker gegenüber der Kombination von Rosiglitazon (4 mg) plus Glimepirid (HbA1c -0,65 %, 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,5–0,8). Die zusätzliche Gabe von Liraglutid (1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) zu Metformin plus Rosiglitazon (0,8 mg) senkte das HbA1c stärker als Metformin plus Rosiglitazon (HbA1c -0,9 %, 95 % CI: 1,1–0,8 %). Die zusätzliche Gabe von Liraglutid (1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) zu Metformin plus Glimepirid senkte das HbA1c stärker als Metformin plus Glimepirid (HbA1c -1,1 %, 95 % CI: 1,3–0,9 %) und als Metformin plus Glimepirid plus individuell dosiertem Insulin glargin (HbA1c -0,24 %, 95 % CI: 0,30–0,08 %). In den Studien senkte die Dosis von 1,8 mg (1 x tgl. s.c.) das HbA1c nicht stärker als die Dosis von 1,2 mg (1 x tgl. s.c.).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hypoglykämie, Anorexie. Besonders ist auf die Möglichkeit einer Pankreatitis

hinzuweisen. Erhöhte Calcitonin-Konzentrationen im Blut, sowie Struma und Schilddrüsen-Neoplasien traten insbe-

sondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung in den klinischen Studien auf.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Victoza® (Liraglutid)	
Ältere Patienten	<p>Patienten über 65 Jahre: Dosisanpassung nicht erforderlich.</p> <p>Patienten ab 75 Jahre: Therapeutische Erfahrungen sind begrenzt.</p>
Kinder und Jugendliche	<p>Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Victoza® liegen nicht vor.</p> <p>Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.</p>
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Leichte Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 60–90 ml/min): Dosisanpassung nicht erforderlich.</p> <p>Mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–59 ml/min): Therapeutische Erfahrungen liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor.</p> <p>Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Es liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor.</p> <p>Liraglutid kann nicht empfohlen werden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aller Schweregrade sind zum jetzigen Zeitpunkt zu begrenzt, um die Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu empfehlen.</p>
Anwendung bei Schwangeren	<p>Keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren.</p> <p>Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p>Liraglutid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; stattdessen wird die Anwendung von Insulin empfohlen.</p> <p>Bei Kinderwunsch oder eintretender Schwangerschaft soll die Behandlung abgebrochen werden.</p>
Anwendung bei Stillenden	<p>Es ist nicht bekannt, ob Liraglutid in die Muttermilch gelangt.</p> <p>Soll in der Stillzeit nicht angewendet werden aufgrund mangelnder Erfahrung.</p>

Dosierung und Kosten

Victoza® (Liraglutid)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Injektionslösung in einem Fertigpen	Anfangsdosis ⁴ : 0,6 mg s.c. Erhaltungsdosis ⁵ : 1,2 / 1,8 mg s.c.	1408,10 ⁶ / 2027,66 ⁷

¹ Dosierung gemäß Fachinformation; ² Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ³ Kostenberechnung für erstes Behandlungsjahr; ⁴ Anfangsdosis mind. 1 Woche; ⁵ Erhöhung auf 1,8 mg nach mind. 1 Woche Behandlungserfolg; ⁶ Kostenberechnung für 1 Woche Anfangsdosis und Erhaltungsdosis 1,2 mg; ⁷ Kostenberechnung für 1 Woche Anfangsdosis, 1 Woche Erhaltungsdosis 1,2 mg und nachfolgender Erhaltungsdosis von 1,8 mg.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Victoza® vom 08.07.2009.

Stand: 07.08.2009

AkdÄ

Übersicht über die im Zeitraum 02/2009 – 08/2009 von der AkdÄ veröffentlichten Informationen zu „Neue Arzneimittel“ unter <http://www.akdae.de/42/55/index.html>

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über in Deutschland neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen.

Ziel ist es, eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln den Vertragsärzten vor Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/42/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden sollen in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und anschließend von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. neu zugelassene Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels sind der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA sowie zum Zeitpunkt der Informationserstellung vorhandene klinische Studien. Im EPAR wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Studien beurteilt und welche Empfehlungen er zur Anwendung des Arzneimittels gibt.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt wurde:
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kann Lithium Suiziden wirksam vorbeugen?

Erste plazebokontrollierte Medikamentenstudie zur Suizidprävention

Zwar kam es in den letzten Jahren zu einer Abnahme der in Deutschland und anderen europäischen Ländern registrierten Todesfälle durch Suizide, trotzdem stellt die Selbsttötung mit über 10 000 Todesfällen im Jahr 2004 in

Deutschland weiterhin ein ernstes Problem dar und übersteigt sogar deutlich die Zahl der Verkehrstoten (1). Eine Vielzahl an Risikofaktoren für einen Suizidversuch konnten identifiziert werden. So sind vor allem das männliche Geschlecht

sowie ein höheres Alter betroffen. Wir wissen außerdem, dass ein bereits erfolgter Suizidversuch ein deutlich erhöhtes Risiko für einen erneuten Versuch bedeutet. Ebenso stellen psychische Krankheiten ein erhöhtes Risiko für

einen Suizidversuch dar. So sind die affektiven Erkrankungen wie uni- und bipolare Depressionen mit einem etwa 15-fach erhöhten Suizidrisiko gegenüber der Normalbevölkerung vergesellschaftet (2). In den letzten Jahren haben internationale Studien zunehmende Evidenz für eine antisuizidale Wirksamkeit von Lithium erbracht. Der Wirkmechanismus ist ungeklärt, vermutet wird eine anti(auto-)aggressive Wirkung. Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2006 (3) konnte eine signifikante Reduktion für versuchte oder vollendete Suizide bei einer Behandlung mit Lithium zeigen. Bisher fehlten aber Daten aus prospektiven randomisierten und doppelt verblindeten plazebokontrollierten Studien, die direkt auf eine Suizidalitäts-Reduktion abzielten. Es leuchtet ein, dass eine solche Studie sowohl aus methodischen als auch aus ethischen Gründen schwer zu realisieren ist.

In einer jüngst veröffentlichten prospektiven, doppelt verblindeten und randomisierten Multicenter Studie mit Unterstützung der deutschen Bundesregierung wurde nun erstmals der Versuch unternommen, direkt die antisuizidale Wirksamkeit von Lithium bei Patienten mit hohem Risiko für einen Suizidversuch nachzuweisen (4). Patienten, bei denen eine eindeutige Lithiumindikation zur Phasen-Prophylaxe vorlag, wurden ausgeschlossen. Nur Patienten nach einem Suizidversuch innerhalb der letzten drei Monate sowie einer Störung aus dem affektiven Spektrum konnten eingeschlossen werden. Dabei wurde die Behandlung der Grunderkrankung durch die Studienärzte bis auf die zusätzliche Behandlung mit Lithium oder Plazebo nicht beeinflusst, so dass zum Beispiel alle erforderlichen psychotherapeutischen Interventionen erlaubt waren. Die Lithiumkarbonatdosis wurde über die Messung des Lithiumspiegels individuell angepasst und im Verlauf kontrolliert, ohne dass dadurch die Verblindung verletzt wurde (Pseudospiegel bei placebo-behandelten Patienten). Angestrebt wurde ein Wirkspiegel von 0,6 bis 0,8 mmol/l Lithium im Serum. Kontinuierlich wurden die Patienten über psychometrische Verfahren (wie die Hamilton Depressions-Skala, Skala für Suizidgedanken)

und in Interviews überwacht, so dass die Möglichkeit bestand, drohende Suizide zu erkennen und zu intervenieren. Als primärer Endpunkt wurden versuchte und vollendete Suizide untersucht und eine Verminderung des Risikos für ein suizidales Ereignis in der Lithiumgruppe als These formuliert.

Bezüglich dieses primären Endpunkts der Studie (Reduktion der Summe aus Suiziden + Suizidversuchen) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Lithium und Plazebo erreicht. Dies lag maßgeblich am Problem, eine ausreichende Anzahl an Studienteilnehmern zu rekrutieren und an einer unerwartet hohen Abbruchrate, wodurch die statistische Aussagekraft begrenzt war. So entsprachen von 1.515 Patienten mit Suizidversuchen in den letzten drei Monaten 910 Patienten den Kriterien. Von diesen nahmen 40 % (n = 368) an der Untersuchung teil, von denen 22 % (n = 201) aus verschiedenen Gründen nicht eingeschlossen werden konnten. Somit beendeten 167 Patienten die Studie, was 36 % der geplanten Fallzahl entsprach. Je 50 % der eingeschlossenen Patienten wurden der Plazebogruppe oder der Lithiumgruppe zugeordnet und über einen Zeitraum von zwölf Monaten in ein- bis zweimonatigen Abständen untersucht. Zum Studienende hatten in der Lithiumgruppe sieben Patienten einen Suizidversuch (8,3 %) unternommen, wovon kein Versuch vollendet war. In der Plazebogruppe kam es zu zehn Suizidversu-

chen (12,0 %), davon waren drei Versuche (3,6 %) vollendet.

Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des sekundären Endpunktes Verhinderung vollendeter Suizide (3 versus 0, p = 0,049). Die Autoren sehen hierin eine Bestätigung früherer Kohorten-Studien und Meta-Analysen. Eine Ursache für das überraschende Ergebnis wird in möglichen Unterschieden in der Psychopathologie von versuchten und erfolgreichen Suiziden vermutet. Es konnte außerdem kein Zusammenhang zwischen den psychometrischen Variablen wie dem Schweregrad depressiver Symptome und der Lithiumwirkung gefunden werden, was für die Autoren ein Hinweis auf einen antisuizidalen Effekt von Lithium unabhängig von seiner Stimmungsstabilisierenden Wirkung ist.

Literatur

1. World Health Organization: Programmes and projects: Mental health: Country reports and charts available: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/country_reports/en/index.html. Zuletzt geprüft: 14. Mai 2009.
2. Bostwick JM, Pankratz VS: Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1925–1932.
3. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P et al.: Decreased risk of suicides and attempts

FAZIT

Die in Deutschland durchgeführte und von der Bundesregierung finanzierte Multicenterstudie ist die erste plazebokontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studie zur antisuizidalen Wirksamkeit von Lithiumkarbonat und vermutlich die erste plazebokontrollierte Medikamentenstudie mit dem primären Endpunkt Suizidalitäts-Reduktion überhaupt. Es konnte keine ausreichende statistische Aussagekraft für den vorab formulierten primären Endpunkt (Reduktion von Suiziden plus Suizidversuchen)

erreicht werden. Jedoch lassen die Ergebnisse die starke Vermutung einer antisuizidalen Wirkung zu, da in der mit Lithium behandelten Patientengruppe keine vollendeten Suizide vorkamen (Plazebogruppe: 3, p = 0,049). Die Ergebnisse der Studie bestätigen vorherige Studienergebnisse und Metaanalysen hinsichtlich der Suizid-reduzierenden Wirksamkeit einer Langzeit-Lithiumbehandlung bei Patienten mit affektiven Störungen und einem erhöhten Risiko für eine Selbsttötung.

during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625–639.

4. Lauterbach E, Felber W, Müller-Oerlinghausen B et al.: Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 469–479.

Interessenkonflikte

T. B. hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, esparma, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim und GSK und Kongressreiseunterstützung der Firmen Lilly und Servier erhalten.

C. B. hat keine potentiellen Interessenkonflikte.

Carsten Böhnke, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin

boehnke@jkb-online.de

Lebensbedrohliche Hyponatriämie unter Gabapentin

Gabapentin (z. B. Neurontin®) ist ein neueres Antiepileptikum, das zur Behandlung partieller Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung sowie bei neuropathischen Schmerzen zugelassen ist. Es ist strukturell mit dem Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure verwandt, der genaue Wirkmechanismus ist jedoch unbekannt (1). Gabapentin muss bei Niereninsuffizienz stark in der Dosis reduziert werden. Zu den sehr häufigen UAW unter dem Arzneimittel zählen Somnolenz, Schwindel und Ataxie (2). Gabapentin wurde im Jahr 2007 mit 25,7 Mio. DDD verordnet (Tendenz steigend), insbesondere in der Indikation neuropathischer Schmerz wird es zunehmend häufig angewendet (3) und sehr stark beworben.

Der AkdÄ wurde der Fall einer 69-jährigen Patientin gemeldet, die wegen neuropathischer Schmerzen seit vier Wochen 300 mg Gabapentin pro Tag erhielt. Zusätzlich nahm die Patientin seit Jahren wegen einer chronisch schizophrenen Psychose Fluphenazin (Lyogen®) 1 mg zweimal pro Tag und wegen einer Hypertonie Ramipril (Delix®) 5 mg zweimal pro Tag ein. Nachdem die Gabapentin-Dosis auf 600 mg erhöht wurde, erlitt sie eine Synkope und war wegen Schwindel und einer Verschlechterung des Allgemeinzustands über eine Woche in ihrer häuslichen Umgebung bettlägerig. Als Ursache wurde bei der stationären Aufnahme eine Hyponatriämie von 113 mmol/l ohne wesentliche Überwässerung festgestellt. Gabapentin wurde abgesetzt und nach intensivmedizinischer Betreuung konnte die Patientin

vierzehn Tage später mit ausgeglichenem Elektrolytstatus wieder entlassen werden. Die Medikation mit Ramipril und Fluphenazin wurde problemlos fortgeführt. Leider konnten letzte Zweifel an anderen möglichen Ursachen der Hyponatriämie im Nachhinein nicht befriedigend geklärt werden.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 27.10.2008) sind insgesamt 410 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Gabapentin erfasst. Zwölfmal wird Hyponatriämie als Symptom genannt.

In der Fachinformation von Gabapentin wird eine Hyponatriämie nicht als UAW aufgeführt (2). Während von anderen Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin bekannt ist, dass sie über eine Stimulation der Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) oder

eine Verstärkung der ADH-Wirkung an den Nieren Hyponatriämien auslösen können, ist eine solche Wirkung von Gabapentin bislang nicht beschrieben (4). Die Einnahme von Fluphenazin kann ebenfalls zu Hyponatriämien führen. Da im vorliegenden Fall die Patientin Fluphenazin jedoch bereits seit 1985 ohne entsprechende Nebenwirkungen eingenommen hatte und die Reexposition ohne Probleme verlief, ist ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich. Prinzipiell kommt eine Wechselwirkung von Gabapentin und Fluphenazin in Betracht, entsprechende Literaturberichte finden sich aber nicht. Psychosen selbst können (auch über eine Polydipsie) Hyponatriämien bedingen. Die Patientin hatte jedoch keinen akuten Schub und eine Polydipsie wurde nicht nachgewiesen. Über medikamenteninduzierte Hyponatriämien haben wir kürzlich an dieser Stelle berichtet (5).

FAZIT

Der vorliegende Fallbericht sowie die in der Datenbank beschriebenen Fälle können ein Hinweis sein, dass auch unter Gabapentin Hyponatriämien als unerwünschte Wirkung auftreten können. Kommt es bei Patienten unter diesem Arzneimittel zu Symptomen wie Müdigkeit, Verwirrtheit, Inappetenz und Wesensänderung sollte eine Hyponatriämie ausgeschlossen werden. Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachts-

fälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder aus der AkdÄ-Internetpräsenz abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de direkt online einen UAW-Verdachtsfall zu melden. Sie können sich unter www.akdae.de/20 für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Literatur

1. Striano P, Striano S: Gabapentin: a Ca²⁺ channel alpha 2-delta ligand far beyond epilepsy therapy. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 353–368.

2. Pfizer Pharma GmbH: Neurontin® 100 / 300 / 400 mg Hartkapseln; Neurontin® 600 / 800 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2008.

3. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.

4. Liamis G, Milionis H, Elisaf M: A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144–153.

5. Haen E: Medikamenten-induzierte Hyponatriämie. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 81–83.

Interessenkonflikte

Ein Interessenskonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

*Dr. med. M. Zieschang, Darmstadt und
Dr. med. T. Stammschulte, Berlin
mzieschang@alicepark.de*

Geschmacksveränderungen als unerwünschte Wirkung vieler Arzneistoffe – nichts Genaues weiß man (noch) nicht

Störungen der Geschmackswahrnehmung als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) treten häufig auf und werden von den betroffenen Patienten als sehr unangenehm empfunden. Hier von sind besonders ältere Patienten aufgrund ihrer Polymedikation betroffen. Einschränkungen in Ess- und Trinkgewohnheiten mit Spätfolgen einer Mangelernährung können zu Infektions- und Krankheitsanfälligkeit, eingeschränkter Mobilität und zu erhöhtem Sturz- und Dekubitusrisiko der Patienten führen. Störungen der Geschmackswahrnehmung durch Arzneimittel sind demnach ein ernst zu nehmendes Thema.

Eine Übersichtsarbeit von Doty et al. (1) beschäftigt sich mit dem Thema „Arzneimittelinduzierte Geschmacksstörungen“ und stellt die klinische Relevanz dieser UAW dar. Diese Arbeit beinhaltet Daten der „Oral Health San Antonio Longitudinal Study of Aging“ der Universität San Antonio in Texas, die Hinweise auf die Prävalenz geben. In einem Kollektiv von 1.163 Patienten berichteten 33 % über arzneimittelbedingte Geschmacksveränderungen und 57 % über Mundtrockenheit. Doty et al. weisen aber mit Nachdruck darauf hin, dass trotz vieler einzelner Berichte, wichtige epidemiologische Eckdaten wie Inzidenz und Prävalenz von Geschmacksstörungen nicht belastbar zur Verfügung stehen und auch nur schwer abzuschätzen sind. Als Gründe werden genannt: Unzureichende

Dokumentation von UAWs und schlechte Vergleichbarkeit der wenigen Berichte, weil patientenspezifische objektive Daten wie Größe, Gewicht und Alter fehlen. Häufig sind keine Angaben zu den jeweiligen Grunderkrankungen vorhanden, um ein Abgrenzen der unerwünschten Arzneimittelwirkung von der Grunderkrankung gewährleisten zu können, die ja selber auch Geschmacksstörungen hervorrufen kann.

Die Übersichtsarbeit gibt außerdem eine zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Arzneistoffe, bei denen Geschmacksstörungen auftreten können. In Tabelle 1 sind Arzneistoffe aus dieser Übersichtsarbeit aufgeführt, die in Deutschland eingesetzt werden und bei denen Geschmacksstörungen als UAW in der Fachinformation beschrieben sind. Arzneistoffe, bei denen Geschmacksveränderungen laut Fachinformationen nur selten oder sehr selten auftreten, wurden bei der Auswahl nicht berücksichtigt. Die Heterogenität der Datenlage wird in der Tabelle deutlich: Für ein und denselben Arzneistoff werden herstellerabhängig unterschiedliche Häufigkeitsangaben gemacht. Zum Beispiel reicht das Spektrum für Amoxicillin von „Häufigkeit unbekannt“ bis zu sehr „häufig“, was in Prozentsätzen von unbekannt bis $\geq 10\%$ geht. Die Angabe und das Aufführen von mehreren Fachinformationen für ein und denselben Wirkstoff von verschiedenen Herstellern sollen daher nur einen

realistischen Eindruck der variablen und damit unsicheren Datenlage vermitteln.

Aus der Tabelle wird auch ersichtlich, dass Geschmacksstörungen nicht an bestimmte Arzneistoffklassen gebunden sind. Das Spektrum reicht von den Antibiotika über Antimykotika, Antiepileptika, Antihypertonika bis hin zu den Zytostatika. Die Gründe für die Geschmacksveränderungen können sehr vielfältig sein. Einerseits kann der Eigengeschmack des Arzneistoffs wie z.B. der bittere Eigengeschmack bei Metronidazol oder anderer Antibiotika zur UAW führen. Es kann aber auch die pharmakologische Wirkung selber Geschmacksveränderungen hervorrufen. Zum Beispiel kann der bittere Geschmack der Amitryptilintablette durch die anticholinerge Wirkung des Amitryptilins verursacht sein.

Der Geschmacksrezeptor kann durch die Grunderkrankung pathologisch verändert sein wie z. B. bei der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Auch bei Nervenentzündungen, die zu einer gestörten neuronalen Erregungsübertragung führen, sind Geschmacksstörungen beschrieben. Andere Ursachen sind trockener Mund, unterschiedliche Speichelzusammensetzung und Konsistenz. Außerdem kann es bei Pilzinfektionen im Mundraum durch Therapie mit Immunsuppressiva zu Geschmacksveränderungen kommen.

Tabelle 1: Arzneistoffe mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: Geschmacksveränderungen
(Die Zahlen in der letzten Spalte beziehen sich auf Fachinformationen zu finden unter: www.fachinfo.de)

Arzneistoffklasse	Arzneistoff	Art der UAW	Häufigkeit der UAW
Antibiotika	Amoxicillin	Geschmacksstörungen	sehr häufig ¹
		Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit	sehr häufig ²
		Geschmacksstörungen	Häufigkeit unbekannt ³
	Azithromycin	Geruchs- und Geschmacksstörungen	gelegentlich ⁴
		Geruch- / Geschmacksbeeinträchtigungen	Häufig ⁵
		Geruch- / Geschmacksbeeinträchtigungen	gelegentlich ⁶
		Geruch- / Geschmacksverlust	Häufigkeit unbekannt ⁷
	Ciprofloxacin	Bitterer Geschmack	nicht angegeben ⁸
		Geschmacksstörungen (bis einschl. vorübergehender Geschmacksverlust)	gelegentlich ⁹
		Geruchs- / Geschmacksstörungen sowie Geruchsverlust	sehr selten ¹⁰
verändertes Geschmackempfinden		Häufig ¹¹	
Metronidazol	Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag	Häufig ¹²	
	Geschmacksstörungen	Häufigkeit unbekannt ¹³	
	Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag	gelegentlich ¹⁴	
Antidepressiva	Amitriptylin	Mundtrockenheit Durstgefühl	sehr häufig Häufig ¹⁵
		Mundtrockenheit Durstgefühl, Geschmacksstörungen	sehr häufig Häufig ¹⁶
		Mundtrockenheit Durstgefühl Geschmacksstörungen	sehr häufig häufig Häufigkeit nicht benannt ¹⁷
	Citalopram	Mundtrockenheit Geschmacksstörungen, vermehrter Speichelfluss	sehr häufig Häufig ¹⁸
	Fluoxetin	Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit	Häufigkeit nicht benannt ¹⁹
		Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit	sehr häufig ²⁰
	Venlafaxin	Mundtrockenheit Geschmacksveränderungen	häufig gelegentlich ²¹
Mundtrockenheit Geschmacksveränderungen		sehr häufig gelegentlich ²²	
Antiepileptika	Carbamazepin	Geschmacksstörungen Mundtrockenheit	sehr selten Häufig ²³
		Geschmacksstörungen Mundtrockenheit	Einzelfälle gelegentlich ²⁴
	Topiramate	Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit	Häufig ²⁵
		Geschmacksveränderungen Mundtrockenheit	sehr häufig Häufig ²⁶
Antihypertonika	Irbesartan	Störungen des Geschmackempfindens	Häufigkeit unbekannt ²⁷
	Ramipril	Geschmacksveränderungen bis Geschmacksverlust Mundtrockenheit	gelegentlich Selten ²⁸
		Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit	Selten ²⁹
		Geschmacksveränderungen bis Geschmacksverlust, Mundtrockenheit	gelegentlich ³⁰
Antimykotika	Fluconazol	Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit	gelegentlich ³¹
		Geschmacksstörungen	Häufigkeit nicht benannt ³²
	Terbinafin	Verlust des Geschmacksinns, Geschmacksstörungen	gelegentlich ³³
		Geschmacksstörungen, Geschmacksverlust	Selten ³⁴
Virustatika	Valganciclovir	Geschmacksstörungen	Häufig ³⁵
Zytostatika	Oxaliplatin	Geschmacksstörungen	sehr häufig ³⁶

Erläuterungen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$). Literatur 1–36 jeweils verwendete Fachinformationen, beim Autor nachzufragen.

Welche Maßnahmen können ergriffen werden, um Geschmacksstörungen durch Arzneimittel zu vermeiden? Oft ist es nicht möglich, die Arzneimittelnahme zu unterbrechen, oder den entsprechenden Arzneistoff zu substituieren, insbesondere, wenn es sich um lebensnotwendige Therapien handelt.

Für solche Patienten wären allgemeine Maßnahmen wie Mundhygiene empfehlenswert, zu der eine intensivierete Zahnpflege sowie Massage und Spülung des Zahnfleisches gehört. Eine Spülung mit Mundwasser sollte probiert werden. Nötigenfalls kann aber auch der Einsatz von künstlichem Speichel insbesondere bei extremer Mundtrockenheit sehr hilfreich sein.

Besonders wichtig ist es, beim Auftreten einer Geschmacksstörung zu bedenken, dass diese auch auf die Erkrankung selber zurückzuführen sein kann, wie z. B. auf eine Epilepsie, auf eine Schilddrüsenüberfunktion, auf eine Krebserkrankung oder auf eine Infektionserkrankung. Würden dann die Arzneimittel abgesetzt, die diese Erkrankung eigentlich therapieren sollen, kann sich das Auftreten von Geschmacksstörungen nach Absetzen der Medikamente sogar noch verschlimmern.

Das Vermeiden einer Geschmacksstörung durch den Austausch von Arzneistoffen innerhalb einer Arznei-

stoffklasse ist nur sinnvoll, wenn es sich bei der UAW um einen Stoffeffekt und nicht um einen Klasseneffekt handelt. Für Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist z. B. ein solcher Klasseneffekt beschrieben worden (2). Hätte man z. B. bei einer antihypertensiven Indikation Irbesartan als Geschmacksstörer im Verdacht, würde es keinen Sinn machen, dieses durch Losartan zu ersetzen. Man sollte in diesem Fall vielleicht Irbesartan durch einen Kalziumantagonisten ersetzen.

Eine zentrale Rolle bei Geschmacksstörungen spielt jedoch die galenische Zubereitung des Arzneistoffs. Bei festen Zubereitungsformen sollen Film- oder Dragierüberzüge häufig den schlechten Geschmack des Arzneistoffs überdecken. Daher werden zum Beispiel viele bitter schmeckende Antibiotika von der pharmazeutischen Industrie als Filmtabletten oder Dragees angeboten.

Zu beachten ist jedoch, dass Filme den bitteren Geschmack der Arzneistoffe nur überdecken können, so lange dieser Filmüberzug nicht beschädigt ist. Das Teilen der Arzneiform zerstört diesen Überzug und damit auch die Geschmacksüberdeckung.

Aber auch ganz andersartige patientenindividuelle Faktoren wie der kulturelle Hintergrund, die individuell unterschiedliche Menge an Bitter- und Ge-

schmacksrezeptoren, die individuelle Vorerfahrung (Menge und Häufigkeit) mit „bitter schmeckenden“ Substanzen und das Zusammenspiel persönlicher Charakterzüge kann zu einem völlig unterschiedlichen Geschmacksempfinden in Bezug auf einen Arzneistoff führen (3–5). Eine ausführliche Anamnese, die alle genannten Faktoren berücksichtigt, sollte also mit dem Patienten durchgeführt werden.

Literatur

1. Doty RL, Shah M, Bromley SM: Drug-induced taste disorders. *Drug Saf* 2008; 31: 199–215.
2. Gilfrich H-J: Geschmacksstörungen auch durch Angiotensin-II-Antagonisten. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 111–112.
3. Glendinning JI: Is the bitter rejection response always adaptive? *Physiol Behav* 1994; 56: 1217–1227.
4. Drewnowski A: The science and complexity of bitter taste. *Nutr Rev* 2001; 59: 163–169.
5. Mattes RD: Influences on acceptance of bitter foods and beverages. *Physiol Behav* 1994; 56: 1229–1236.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin und Koautorin verneint.

*cand rer. nat. Linda Jaffan und Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Düsseldorf
stephanie.laer@uni-duesseldorf.de*

FAZIT

Geschmacksveränderungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) stellen eine Herausforderung in der Pharmakotherapie dar. Besonders ältere Patienten mit Polymedikation sind betroffen. Geschmacksstörungen sind nicht an bestimmte Arzneistoffklassen gebunden. Die Epidemiologie dieser UAW ist nicht gut untersucht und die Zahlen, die vorliegen, sind bislang nicht ausreichend belastbar. Die Häufigkeitsangaben bei ein und demselben Arzneistoff sind variabel und reichen von sehr selten bis häufig. Häufig werden Geschmacksstörungen z. B. für Amoxicillin,

Ciprofloxacin, Amitriptylin, Citalopram, Carbamazepin, Topiramat, Ramipril, Irbesartan, Fluconazol, Terbinafin und viele Zytostatika angegeben. Hilfreich ist eine ausführliche Anamnese, die die Grunderkrankung, die Intaktheit der galenischen Zubereitung, die Mundhygiene sowie die patientenindividuellen Faktoren erfasst. Da arzneistoffbedingte Geschmacksstörungen die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken können, lohnt es sich, diese UAW ernst zu nehmen und zumindest zu versuchen, sie zu beheben.

Die drei neuen Medikamente zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Exenatid (Byetta®), Sitagliptin (Januvia®) und Vildagliptin (Galvus®)

Ein Artikel im aktuellen Drug and Therapeutics Bulletin (DTB) fasst die derzeitigen Kenntnisse über diese Substanzen zusammen (1). Bei dieser Zeitschrift handelt es sich wie bei unserer um eine um größte Unabhängigkeit bemühte Annoncen-freie Publikation.

Über Sitagliptin hatten wir bereits berichtet (2).

Das DTB fasst zusammen:

„Exenatid, Sitagliptin und Vildagliptin sind drei Substanzen einer neuen Medikamentenklasse, die die Insulinsekretion stimulieren. Sie sind zugelassen zur Zusatztherapie für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. In den veröffentlichten Untersuchungen zeigen sie eine geringe Verbesserung der Blutzuckerkon-

trolle, indem sie das glykolisierte Hämoglobin (HbA1c) um etwa 1 % stärker senken als Placebo. Dies ist ein wenig besser, als es sonst mit anderen oralen Diabetes-Medikamenten erreicht werden kann. Es ist nicht bekannt, welchen Effekt diese Substanzen auf die diabetischen Komplikationen oder auf die Sterblichkeit der Diabetiker haben. Auch kann die Langzeitsicherheit bisher nicht beurteilt werden.

Wir können aufgrund der vorliegenden Ergebnisse den Routineeinsatz dieser Substanzen nicht empfehlen. Sie könnten allerdings in Einzelfällen hilfreich sein. Zum Beispiel kann Exenatid eine brauchbare Alternative zu Insulin sein, insbesondere, da es nicht zur Gewichtszunahme führt. Die Gabe von Exenatid hat allerdings häufig Schwindel und Er-

brechen zur Folge. Die Behandlung ist deutlich teurer als eine Insulintherapie. Es gibt wenig überzeugende Gründe, Sitagliptin oder Vildagliptin anderen oralen blutzuckersenkenden Substanzen vorzuziehen.“

Wir teilen die Auffassung des DTB.

Literatur

1. Three new drugs for type 2 diabetes. Drug and Therapeutics Bulletin 2008; 46: 49–52.
2. Mueller EA, Kirch W: Sitagliptin: Eine wichtige neue Therapie des Diabetes? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2007; 34: 104–106.

Hö

Was hilft beim Reizdarmsyndrom?

Wir hatten in AVP, Band 36, Ausgabe 2, März 2009, Seite 31 ausführlich über das Reizdarmsyndrom berichtet. Jetzt erschien im BMJ eine Arbeit von Furd et. al (1), die sich mit den Literaturdaten zur medikamentösen Behandlung auseinandersetzt. Diese Arbeit wurde von Jones (2) im gleichen Heft kommentiert.

Das Reizdarmsyndrom (RDS, Colon irritable) ist eine außerordentlich häufige Erkrankung, die bei 10–15 % der Bevölkerung auftreten soll. Naturgemäß hängen solche Prozentzahlen von der Definition des Syndroms ab, die nicht einheitlich ist. Traditionell wird die Einnahme von Fasersubstanzen und Spasmolytika empfohlen. Neuerdings wird auch Pfefferminzöl eingesetzt.

Die Autoren fanden 101 randomisierte, kontrollierte Studien, die insgesamt mehr als 2.500 Patienten beschrieben. Sie kamen zu dem in der Tabelle dargestellten Ergebnis.

Vorgehen/ Substanz	Handels- namen	NNT
Kleie	Generische Produkte	Kein Effekt
Ispaghula	Flohsamen z. B. Agiocur®	6
Hyoscin	Buscopan® u. a.	5
Pfefferminz- öl	Generische Produkte	2,5

Dies sieht zunächst recht vielversprechend aus. Die Autoren selbst und ebenso der Kommentator weisen aber auf die

vielen Schwierigkeiten hin, die im Rahmen der Erstellung der Analyse auftauchten. Dies ist u. a. die oft nicht sehr gute Qualität der Studien und insbesondere die Schwierigkeit, geeignete, belastbare Endpunkte zu bestimmen, an denen der Erfolg der Behandlung gemessen werden könnte. Die günstige Beur-

FAZIT

Bei der Häufigkeit des Reizdarmsyndroms und seiner Bedeutung in der Praxis ist es sicher von Nutzen zu wissen, dass – bei allem Vorbehalt gegenüber der sehr bescheidenen Studienlage – Flohsamen, Hyoscin und Pfefferminzöl offenbar brauchbare Therapieoptionen darstellen.

teilung von Pfefferminzöl beruht nur auf vier Arbeiten mit etwas weniger als 400 Patienten. Die erneute Analyse der drei Arbeiten mit der besten Qualität zeigte jedoch einen sehr ähnlichen Behandlungseffekt. Außerdem wies Pfefferminzöl keine signifikanten UAW auf.

Insgesamt meint der Kommentator, dass es noch zu früh sei, aufgrund dieser Ergebnisse die nationalen Therapieemp-

fehlungen des NICE (<http://guidance.nice.org.uk/CG61>) zu ändern. Sicher wären weitere Studien nützlich.

Literatur

1. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al.: Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313.

2. Jones R: Treatment of irritable bowel syndrome in primary care. *BMJ* 2008; 337: a2213.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

In eigener Sache

Therapie-Symposien der AkdÄ – Terminankündigung

Folgende Therapie-Symposien finden statt:

in Kooperation mit der Ärztekammer Nordrhein und der KV Nordrhein

Termin: 21. Oktober 2009

15.00–18.30 Uhr

Tagungsort:

Kassenärztliche Vereinigung

Bezirksstelle Köln

Veranstaltungsraum E.13–14

Sedanstraße 10–16, 50668 Köln

in Kooperation mit der Sächsischen Landesärztekammer und der KV Sachsen

Termin: 28. Oktober 2009

15.00–18.30 Uhr

Tagungsort:

Sächsische Landesärztekammer

Plenarsaal

Schützenhöhe 16

01099 Dresden

in Kooperation mit der Ärztekammer Hamburg und der KV Hamburg

Termin: 4. November 2009

15.00–18.00 Uhr

Tagungsort:

Ärztekammer Hamburg

Saal des Ärztehauses

Humboldtstraße 56

22083 Hamburg

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Prof. Dr. med. Rainer Lasek

Wissenschaftliches Programm:

Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen

Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie der Tabakabhängigkeit

Empfehlungen der AkdÄ zur Hormontherapie in den Wechseljahren und in der Postmenopause

Neue Arzneimittel – ein Überblick

Die Teilnahme

ist kostenlos, als Fortbildungsveranstaltung anerkannt (mit vier Punkten zertifiziert)

Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Tel.: 030 400456-500

Fax: 030 400456-555, E-Mail: ts@akdae.de, www.akdae.de