



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 40 · Ausgabe 1 · Januar 2013



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2013



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

Das aktuelle Thema

Individualisierte Entscheidungen bei der Behandlung der Hypertonie Seite 2

Therapie aktuell

Ein Plädoyer für Chloramphenicol Seite 5

Nackenschmerzen – welche Therapie für welchen Patienten? Seite 5

Helicobacter pylori Eradikation bei funktioneller Dyspepsie Seite 7

ASS schützt vor venösen Thromboembolien Seite 8

Gibt es eine wirksame medikamentöse Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung? Seite 9

Denosumab (Xgeva®) Seite 11

Was ist Lithium, und wie wird damit behandelt? Seite 12

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Probiotika, sind sie doch nützlich? Seite 15

Neue Arzneimittel

Fycompa® (Perampanel) Seite 16

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Einnahme von Vareniclin? – Eine neue Meta-Analyse relativiert vorherige Ergebnisse Seite 18

Protonenpumpenhemmer (PPI) können eine Clostridium-difficile-bedingte Diarrhoe auslösen Seite 20

Zitate

Nutzen und Risiken der medikamentösen Behandlung der Harninkontinenz bei Frauen Seite 20

Hydroxyethylstärke bei schwerer Sepsis – nicht verwenden! Seite 21

Was uns sonst noch auffiel

Die Macht der Werbung Seite 22

Der Anti-Aging-Durchbruch ist gelungen Seite 24

Individualisierte Entscheidungen bei der Behandlung der Hypertonie*

Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden erfolgreich sowohl auf Bevölkerungs- als auch auf Individualebene bekämpft. Ein kombiniertes Vorgehen ließ im Laufe der letzten 40 Jahre in den Industrienationen die Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle dramatisch sinken, in den USA um fast 75 % von jährlich etwa 4,5 pro 1000 Einwohner auf 1,2 ‰ (1). Eine Reihe von Erregungseigenschaften hat hierzu beigetragen. Aktuell richten sich die größten Erwartungen auf genetische Befunde mit sich hieraus entwickelnden Interventionen oder Entscheidungen über vorhandene Interventionsmöglichkeiten. Zurzeit lautet die nüchterne Bilanz für kardiovaskuläre Erkrankungen jedoch: Die Anwendung dieser Befunde zur Voraussage des Risikos, zur Prävention und zur Behandlung von Krankheit ist voreilig und bedarf noch beträchtlicher Forschungen (2). So bleiben Maßnahmen auf Bevölkerungsebene weiter in der Diskussion: z. B. in Schwellen- und Entwicklungsländern die Gabe einer kardiovaskulär protektiven „Polypill“ an alle über 54-Jährige. Wohlhabende Länder können sich dagegen der Nachfrage einer individualisierteren Medizin stellen. Es gilt, die nach Studienergebnissen hohen NNT, um ein einziges kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, zu senken. Hohe NNT sind gleichbedeutend mit einer hohen Zahl nutzlos Behandelter, die zudem die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen einer Medikation zu tragen haben.

Durch genetische Charakterisierung sind wir heute in der Lage, uns der faktischen Einmaligkeit eines Menschen naturwissenschaftlich zu nähern. Ihre reproduzierbare Beschreibung als jeweils nahezu singuläre Kombination genetischer und epigenetischer Eigenschaften ist möglich geworden. Dies heißt jedoch nicht, dass jede Form von Medizin, die genetische Eigenschaften eines Menschen berücksichtigt, eine spezifisch für ein Individuum geeignete Medizin ist.

Auch hier sind in der Regel Erfahrungen an Gruppen mit Individuen gleicher Eigenschaften wegführend. Der synonyme Gebrauch von genomorientierter und individualisierter (sogar personalisierter) Medizin ist eine – häufig werberisch verwendete – Irreführung.

Wie bei anderen Erkrankungen gilt als erste Regel einer individualisierten Medizin beim Hochdruck eine Strategie der Zuordnung des einzelnen Patienten zu jener kleinstmöglichen Schnittmenge von Patientenuntergruppen mit gleichem Krankheitsbild, für die wissenschaftliche Aussagen oder zumindest vorwissenschaftliche Erfahrungen mit therapeutischer Konsequenz vorliegen. So kann zum Beispiel der 46-jährige Hypertoniker Herr M. gleichzeitig verschiedenen Untergruppen zugeordnet werden: erstens jener mit hohem kardiovaskulären Gesamtrisiko, zweitens jener mit sekundärer endokriner Hypertonie nämlich primärem Aldosteronismus, drittens jener mit hohen Blutdruckwerten in der Nacht (Non-Dipper), viertens vielleicht in Zukunft jener genetischen Untergruppe mit der Variante GG des Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) rs3758785 im Bereich von Chromosom 11q21, einem Polymorphismus in der Nähe eines Rezeptorgens, das für die Wirkung des Vasokonstriktors Substanz Y Bedeutung haben könnte.

Für jede dieser Untergruppen von Hypertoniepatienten liegen therapeutisch relevante klinisch-wissenschaftliche Befunde vor, die für den einzelnen Patienten Wahrscheinlichkeitsaussagen über Therapiefolgen zulassen. Aber selbst für eine Volkskrankheit wie dem Hochdruck findet sich keine Therapiestudie, deren Probanden sämtliche Eigenschaften unseres Patienten aufweisen.

Als Konsequenz ergibt sich als zweite Regel: Darüber hinaus beobachtet eine

individualisierte Medizin sorgfältig vergleichend den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten unbehandelt und unter – falls notwendig wechselnder – Therapie. Der objektivierende Vergleich erwünschter sowie unerwünschter Veränderungen des Krankheitsverlaufs macht den Patienten zur seiner eigenen Kontrollperson. Hieraus abgeleitete verallgemeinernde Aussagen sind Hypothesen mit zahlreichen Möglichkeiten der Erkenntnis, aber auch des Irrtums.

Als Beitrag zu einer individualisierten Hochdrucktherapie werden im Folgenden unter Berücksichtigung genetischer Perspektiven einige wichtige und neuere Erkenntnisse zu den im Fallbeispiel genannten vier Aspekten der Therapieentscheidung dargestellt.

Hochdruck und kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Wenn nicht bereits Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingetreten sind, die in jedem Fall ein hohes Risiko für weitere Ereignisse anzeigen, erlaubt eine Reihe von Instrumenten (Framingham, PROCAM, SCORE u. a.) eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos an Hand der Blutdruckhöhe und der Ausprägung anderer Risikofaktoren (Lipid- und Zuckerstoffwechsel, Rauchgewohnheiten, Alter und Geschlecht). Diese Instrumente basieren auf Beobachtungen an unterschiedlichen Kohorten zu verschiedenen Zeiten in unterschiedlichen Regionen der industrialisierten Welt. Die seit 50 Jahren bekannten Hauptrisikofaktoren haben sich dabei immer wieder bestätigt, wenn auch die Größe ihres Einflusses Unterschiede aufweist. Obgleich die Unschärfe (Varianz) der ermittelten

* Herrn Prof. Dr. med. Klaus Dietrich Bock, Kreuth, ehemaliges Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum 90. Geburtstag gewidmet.

Risikohöhe nicht gering ist, weisen die Instrumente sie nicht aus. Mehrere Möglichkeiten, zu schärferen Aussagen zu kommen, werden diskutiert. Hierzu gehören die zusätzliche Berücksichtigung des hsCRP (CRP hoch sensitiv bestimmt), einer linksventrikulären Hypertrophie, des Kalkscores oder des Augenhintergrundbefundes. Ein englischer Algorithmus (QRISK, www.qrisk.org, (3)) verwertet mit der Postleitzahl des Patientenwohnortes zusätzlich die soziale Komponente für das Auftreten von Kreislauferkrankungen. In Zukunft ist die zusätzliche Berücksichtigung genetischer Marker zu erwarten. Die Kandidaten sind zahlreich: In einer Übersichtsarbeit vom Dezember 2011 wurden allein für das Herzinfarktrisiko 29 genetische Varianten auf 14 verschiedenen Autosomen, für das Herzinsuffizienzrisiko 24 Varianten auf 15 Autosomen dokumentiert (2).

Bedeutung für den individuellen Patienten: *Durch Ermittlung seines kardiovaskulären Risikos kann er erstens in die Entscheidung für oder gegen eine Therapie eingebunden werden, zweitens sinkt mit zunehmendem Risiko die Wahrscheinlichkeit, dass er nutzlos, jedoch möglicherweise nicht nebenwirkungsfrei behandelt wird.*

Hochdruckursache

Sieht man von Nierenerkrankungen ab, gelten sekundäre Hypertonieformen, also solche mit einer nachweisbaren Hochdruckursache, als selten. Einige dieser Hochdruckursachen machen eine spezielle medikamentöse Therapie oder eine interventionelle Behandlung notwendig. Die bisher dokumentierte geringe Prävalenz dieser Hochdruckformen könnte Folge unzureichender Diagnostik sein. So hat die inzwischen einfache Möglichkeit der Bestimmung von S.-Kalium (K), Plasma-Aldosteron-Konzentration (PA) und Plasma-Renin-Konzentration bzw.-Aktivität (PRK, PRA), eine bisher unterschätzte Häufigkeit von primärem Aldosteronismus ergeben. In der Hypertonieambulanz einer deutschen Universitätsklinik waren es 14,2 %, bei denen diese Hochdruckursache nachgewiesen wurde. Dabei hatten drei

von fünf Patienten sogar eine normale S.-Kalium-Konzentration. Kriterium für einen primären Aldosteronismus ist neben einer erhöhten PA ein erhöhter PA/PRK Quotient (4). Vor der Diagnostik sind allerdings Betablocker und Spironolacton abzusetzen, was bei Patienten mit Herzinsuffizienz schwierig sein kann, sowie Aliskiren, das die PRA erniedrigt und die PRK erhöht. Unentdeckte Fälle von Aldosteronismus könnten Mitursache für die Erfahrung sein, dass wiederholt Patienten mit therapieresistenter Hypertonie erfolgreich mit kleinen zusätzlichen Dosen von Spironolacton (25 mg/Tag) behandelt werden konnten.

Bestimmungen von K, PA, PRA, PRK bzw. PRA ergeben auch Schlüsselbefunde bisher äußerst selten diagnostizierter monogenetischer Hochdruckursachen (5). Hierzu gehören zwei Formen von familiärem Aldosteronismus mit der oben genannten Konstellation von Laboratoriumsbefunden. Es differieren jedoch die möglichen therapeutischen Konsequenzen. Nur für Typ II (OMIM 605635, Einzelheiten siehe <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) kommen Aldosteronantagonisten oder eine Operation infrage, während Typ I (OMIM 103900) wegen einer ektope Aldosteronbildung in der Zona fasciculata der Nebenniere auf Glucocorticoidgabe mit einer Blutdrucknormalisierung reagiert. Zur Häufigkeit: Nach einer aktuellen Publikation wurden in München bei sorgfältiger Untersuchung von 166 Patienten mit primärem Aldosteronismus zwei Typ II-Fälle, jedoch kein Fall von Typ I gefunden. Bei einem Hochdruck mit Erniedrigung aller drei Parameter Kalium, Aldosteron und Renin sollte man in erster Linie an einen Lakritz-Abusus denken. Es könnte sich jedoch auch um einen genetisch bedingten scheinbaren Mineralocorticoidexzess (OMIM 218030) handeln, bei dem Cortisol in der Niere wegen eines gehemmten Abbaus Mineralocorticoid-Wirkung entfaltet oder um ein Liddle-Syndrom (OMIM 177200) mit einer genetisch bedingten tubulären Natriumkanalstörung. Beide Formen werden mit kaliumsparenden Diuretika behandelt, letztere vorzugsweise mit Amilorid.

Für den ganz überwiegenden Teil von Hochdruckpatienten kann nicht ein einzelnes Gen ursächlich für die Blutdruckerhöhung verantwortlich gemacht werden. In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) bei 200.000 Europäern wurden 29 Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNP) an 28 unterschiedlichen Orten des Genoms gefunden mit unterschiedlichen, im Mittel jedoch geringen Beiträgen von nur wenigen mmHg zur Höhe des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks (6). Diese Befunde scheinen zunächst in erster Linie geeignet, bisher unbekannte Mechanismen der Blutdruckregulation zu entdecken.

Bedeutung für den individuellen Patienten: *Je jünger er ist und je schwerer sein Hochdruck, umso weniger sollte der Aufwand für eine intensive Diagnostik zur Fahndung nach speziell behandelbaren Hochdruckursachen gemieden werden. Hierzu gehört u. a. die Bestimmung von Plasma-Aldosteron- und Plasma-Renin-Konzentration.*

Schwere der Hypertonie

Die Bedeutung eines Hochdrucks für die Prognose des Patienten wird bestimmt von der Blutdruckhöhe, den zusätzlichen kardiovaskulären Risiken und den bereits eingetretenen Organveränderungen. Unter den zahlreichen Möglichkeiten einer Messung des Blutdruckes haben die mit Automaten gewonnenen Werte im Nachtschlaf (ABDM) besondere Bedeutung gewonnen (7). In großen Kollektiven hatte bei numerisch gleicher Steigerung von Praxisblutdruck, Tagesmittelwert und Nachtmittelwert letzterer die größte Zunahme des kardiovaskulären Risikos zur Folge. Zudem bestätigte eine offene kontrollierte Interventionsstudie die Bedeutung nächtlicher Blutdruckwerte. 332 bzw. 392 Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (mittleres S.-Kreatinin 1,17 mg/dl) nahmen ihre gesamte antihypertensive Medikation entweder am Morgen bzw. wenigstens eine Dosis am Abend (8). Danach unterschieden sich signifikant die mittleren Nachtwerte, nicht jedoch die Praxiswerte. Die mittleren diastolischen Tagwerte lagen in der zwei-

ten Gruppe sogar signifikant höher. Während einer mittleren Beobachtungszeit von 5,4 Jahren war die kardiovaskuläre Komplikationsrate in der Gruppe mit der Abenddosis dennoch um ca. zwei Drittel niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die NNT für die Verhinderung eines größeren kardiovaskulären Ereignisses betrug 106 pro Jahr.

Bedeutung für den individuellen Patienten: *Eine medikamentöse Therapie, die dem Blutdrucktagesprofil des Patienten angepasst ist und insbesondere eine nächtliche Normalisierung des Blutdrucks verfolgt, kann zur Minderung des kardiovaskulären Risikos beitragen.*

Genetische Befunde und medikamentöse Blutdrucksenkung

Aus einer intraindividuellen Cross-Over-Studie (9), deren Ergebnisse sich in weiteren Studien bestätigten, wurde eine AB-CD-Regel abgeleitet. Sie besagt, dass im Einzelfall das Ausmaß der zu erwartenden Blutdrucksenkungen unter einem ACE-Hemmer oder unter einem Betablocker ähnlich ist, jedoch stärker differiert zu den Senkungen unter einem Calciumantagonisten oder einem Diuretikum, die wiederum gut miteinander korrelieren (9). Aktuelle genetische Befunde geben Hinweise, ob es im Einzelfall sinnvoller ist, die Behandlung mit A/B oder C/D zu beginnen (10). Bei Patienten mit der Variante GG des SNP rs3758785 auf Chromosom 11q21 sank der Blutdruck unter Candesartan – wie die ACE-Hemmer ein Hemmstoff der RAA-Systeme – im Mittel um 29,3 mmHg syst./21,6 mmHg diast., unter HCT dagegen nur um 7,1/0,9. Bei Patienten mit den beiden übrigen Genotypen AA und AG waren die Blutdrucksenkungen unter beiden Antihypertensiva weniger unterschiedlich, bei AA unter Candesartan 15,6/11,1 bzw. unter HCT 11,8/7,2 mmHg, bei AG 20,7/15,1 bzw. 10,2/6,0 mmHg. Zusätzlich zeigte sich aber, dass die mittleren Blutdrucksenkungen bei gleichem genetischen Befund auf Chromosom 11 einerseits von der Hautfarbe des Patienten abhängt (es wurden je 300 Weiße und Schwarze untersucht), andererseits auch von einem weiteren Polymorphismus auf Chromo-

som 16 (rs11649420) in der Nähe des Gens, das für einen Amilorid sensitiven Natriumkanal kodiert. Eine Natriumrückresorption über diesen Kanal soll der Blutdrucksenkung bei Hemmung des Reninsystems entgegenwirken. Eine Reihe weiterer teils widersprüchlicher genetischer Befunde ergeben ähnlich komplexe Zusammenhänge.

Bedeutung für den individuellen Patienten: *Beim Einsatz von Antihypertensiva ist unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und einer eventuellen Wirkung auf Hypertonie begleitende Erkrankungen nach wie vor ein Vorgehen nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum rational. Auch pathophysiologische Erwägungen können ausschlaggebend sein, wie im Fallbeispiel zugunsten eines Aldosteronantagonisten. Wegweisende genetische Entscheidungshilfen sind zu erwarten.*

Literatur

1. Nabel EG, Braunwald E: A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54–63.
2. O'Donnell CJ, Nabel EG: Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2098–2109.
3. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al.: Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336: 1475–1482.
4. Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J et al.: Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 329–337.
5. Kaplan NM: Genetic factors in the pathogenesis of essential hypertension: <http://www.uptodate.com>. Wolters Kluwer Health: UpToDate®. Stand: 10. April 2012.
6. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al.: Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovas-

FAZIT

Eine individualisierte Therapieentscheidung beim Hochdruck berücksichtigt möglichst viele Erkenntnisse zu Untergruppen von Hypertonikern, denen der Patient zugeordnet werden kann. Genetische Befunde sind auf absehbare Zeit ebenfalls lediglich Gruppenmerkmale. Molekulargenetische Stratifizierungen von Studienpopulationen werden zu neuen Erkenntnissen führen. Die Beobachtung des Therapieverlaufs im Einzelfall wird unverzichtbar bleiben.

cular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103–109.

7. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al.: Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156–161.
8. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR: Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1270–1276.
9. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ et al.: Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008–2013.
10. Campbell CY, Blumenthal RS: Pharmacogenetics of antihypertensive response. *Hypertension* 2012; 59: 1094–1096.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven/Cuxhaven
manfred.anlauf@t-online.de*

Ein Plädoyer für Chloramphenicol

In dem Beitrag in AVP Heft 6/2012 „Resistenz von Enterobakterien gegenüber Carbapenem-Antibiotika – eine globale Krise“ wird das minimale verfügbare antibiotische Armamentarium aufgezeigt, wobei das Fehlen von Chloramphenicol explizit erwähnt wird (1).

Seit gut 20 Jahren wird Chloramphenicol in Deutschland nicht mehr angewendet. Hauptgrund für die Zurückhaltung waren Nebenwirkungen, vor allem die – allerdings außerordentlich seltene (1:20.000 bis 1:600.000) irreversible letale Knochenmarksaplasie. Allerdings schienen die Behandlungsdauer und die Gesamtdosis einen Einfluss auf die Häufigkeit der Erkrankung zu haben, da nur etwa 20 % dieser aplastischen Anämien bei Einhaltung der Dosierungs- und Anwendungsregeln auftraten. Für Erwachsene galt in der DDR: Tagesdosis oral 2,0 g (bis 3,0 g), Dosierungsintervall 6 (bis 8) Stunden über 10 Tage (maximal 25 g), höchstens zweimal pro Jahr.

Es ist die Frage, ob es nicht möglich sein sollte, bei der derzeitigen Resistenzsituation Chloramphenicol nach vorheriger mikrobiologischer Testung als Reser-

vemittel wieder einzusetzen. Es ist ja anzunehmen, dass sich die Resistenzsituation nach der jahrelangen „Abstinenz“ verbessert hat.

Chloramphenicol hätte eine Reihe praktischer Vorteile (2):

- bakteriostatisch wirksames Breitspektrum-Antibiotikum
- Kombination mit einem Bakterizidikum ist denkbar
- wird nach oraler Applikation rasch und vollständig absorbiert
- maximale Plasmagehalte nach 2–3 Stunden
- Eiweißbindung etwa 50 %
- rasche Penetration in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten
- Eliminationshalbwertszeit 2–6 Stunden bei Erwachsenen (bei Leberfunktionsstörungen 5–13 Stunden)
- einfache Blutspiegelbestimmung

Literatur

1. Adam D: Resistenz von Enterobakterien gegenüber Carbapenem-Antibiotika – eine globale Krise. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2012; 39: 141–142.

FAZIT

Es geht nicht darum, Chloramphenicol wieder flächendeckend einzusetzen. Die Anwendung als Reserveantibiotikum sollte bei Problempatienten überdacht werden. Voraussetzung ist allerdings eine Untersuchung der Resistenzsituation.

2. Walther H, Meyer FP: Chloramphenicol-Gruppe. In: *Klinische Pharmakologie antibakterieller Arzneimittel*. 1. Aufl., München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1987; 263–276.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Nackenschmerzen – welche Therapie für welchen Patienten?

Der Nackenschmerz projiziert sich definitionsgemäß auf eine Region zwischen der Linea nuchalis superior und dem ersten Brustwirbel, und wird seitlich durch die schultergelenksnahen Ansätze des Musculus trapezius begrenzt. Ursächlich müssen Blockaden der Zwischenwirbelgelenke, Bandscheibenvorfälle/-protrusionen, Distorsionen etc. als Auslöser in Betracht gezogen werden – häufig bleibt die Ätiologie jedoch ungeklärt.

Die enorme volkswirtschaftliche Bedeutung schmerzhafter Wirbelsäulenleiden bzw. Nackenschmerzen wird durch eine Lebenszeitprävalenz von 70 % bzw. 40 % unterstrichen. Die Prävalenz nimmt bis zum Ende des 6. Lebensjahrzehnts zu, wobei Frauen etwas häufiger als Männer unter Rücken- und Nackenschmerzen leiden. Die Behandlungskosten und Belastungen durch Arbeitsunfähigkeit sowie Erwerbs- und Berufsunfähigkeitsrenten infolge von Wirbelsäulenleiden

werden in Deutschland auf einen jährlich zweistelligen Milliardenbereich geschätzt (1).

Den vielfältigen Ursachen des akuten und subakuten Nackenschmerzes mit dem Allgemeinmediziner, Orthopäden und Schmerztherapeuten so häufig konfrontiert werden, stehen zahlreiche jedoch überwiegend nicht evidenzbasierte symptomatische und kausale Behandlungsoptionen gegenüber.

Im Jahr 2012 stellten Bronfort et al. (2) die Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie zur Wirksamkeit einer 52-wöchigen Chirotherapie (Manipulation/Mobilisation), einer rein medikamentösen Behandlung (Paracetamol, NSAR, Opiate und/oder Muskelrelaxantien) oder eigenständiger häuslicher Übungstherapie nach initialer therapeutischer Anleitung dar. Rekrutiert wurden 272 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit seit zwei bis zwölf Wochen bestehenden unspezifischen (ätiologisch unklaren) Nackenschmerzen. Primärer Endpunkt stellte die subjektive Schmerzsymptomatik, erhoben anhand einer visuellen Analogskala, 2, 4, 8, 12, 26 und 52 Wochen nach Randomisierung dar. Ferner wurden Behinderungsgrad, Gesamtverbesserung, Medikamentenverbrauch, Gesundheitsstatus, Behandlungszufriedenheit, unerwünschte Ereignisse und die Beweglichkeit der Halswirbelsäule als sekundäre Zielgrößen durch Patientenbefragung, respektive sieben Untersucher erhoben.

Hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung beobachteten die Autoren nach 8-, 12-, 26- und 52-wöchiger Beobachtungszeit eine signifikante Überlegenheit der chirotherapeutischen Behandlung gegenüber der medikamentösen Therapie (2). So gaben beispielsweise 82 % der Patienten nach zwölfwöchiger Chirotherapie eine Reduktion der Beschwerden um mindestens 50 % an, während der Anteil in der medikamentös therapierten Gruppe bei 69 % und in der dritten Gruppe mit eigenständig durchgeführter häuslicher Übungstherapie bei 77 % lag. Die eigenständige Übung führte gegenüber der medikamentösen Behandlung stets zu einer deutlicheren Verbesserung der Schmerzen – statistisch signifikant war der Unterschied jedoch lediglich 26 Wochen nach Randomisierung. Einen ähnlichen (zu keinem Zeitpunkt signifikanten) Trend erbrachte die Gegenüberstellung der Schmerzlinderung durch Chirotherapie versus Eigenübung, die überwiegend eine erfolgreichere Schmerzlinderung der ersten Gruppe zeigte. Die Analyse der meisten sekundären Zielgrößen führte zu vergleichbaren Resultaten. Die Autoren schlussfolgern, dass die manualthera-

peutische Behandlung kurz- und langfristig der Medikamentenbehandlung überlegen sei, jedoch durch Patientenschulung und eigenständiges Üben vergleichbare Resultate zu erreichen wären (2).

Bronfort et al. (2) betonen das möglichst praxisnahe Studiendesign, weshalb die Wahl der Medikation und der chirotherapeutischen Technik (Mobilisation/Manipulation evtl. in Kombination mit Massagen etc.) dem Therapeuten überlassen wurde. Grundsätzlich ist eine individuell angepasste Behandlungsform sicherlich notwendig und richtig, im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung wird dadurch jedoch die Aussagekraft geschmälert.

Die Autoren definierten Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer Patienten mit einem unspezifischen, ätiologisch unklaren Nackenschmerz rekrutiert wurden. Häufig ist eine Ursache solcher Beschwerden nicht erkennbar, jedoch wäre der bildmorphologische Ausschluss z. B. mittels MRT einer objektivierbaren Schmerzursache, beispielsweise eines Bandscheibenvorfalles, wünschenswert gewesen, wenngleich eine randomisierte Gruppenzuteilung erfolgte. Eine exakte Diagnosestellung der Nackenschmerzen mit Bildung ätiologisch klar definierter, unterschiedlicher Patientenkollektive wäre auch die optimale Voraussetzung gewesen, um vergleichend die Wirksamkeit zuvor genau definierter Therapieformen beurteilen zu können.

Unumstritten ist, dass sich ein gewisser Prozentsatz von Nackenschmerzen

spontan regredient verhält. In wie weit dies in der vorgestellten Untersuchung eine Rolle gespielt haben mag, bleibt unklar, da auf eine Kontroll-/Placebo-Gruppe verzichtet wurde. Der Verzicht auf eine Placebothherapie bzw. Scheinbehandlung verhindert zudem Aussagen zum Grad der Wirksamkeit der untersuchten Therapien.

In der Tat bemerkenswert ist das vergleichsweise gute Abschneiden der das Gesundheitssystem wenig belastenden eigenständigen Übung unter initialer Anleitung. Die Förderung der Patientenverantwortung und Bewusstsein ist ein Trend, der bereits in anderen Zweigen der Medizin etabliert ist und sich möglicherweise auf weitere Bereiche muskulo-skelettaler Erkrankungen übertragen lässt. Voraussetzung sind Untersuchungen von Patienten mit einer eindeutigen Diagnose unter definierten Behandlungsbedingungen. Andere Studien, die den Effekt einer gezielten Patientenanleitung bei Nackenschmerzen untersuchten, konnten einen positiven Einfluss bislang jedoch nicht zeigen (3;4).

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM): Nackenschmerzen. DEGAM-Leitlinie Nr. 13. Düsseldorf: Omikron Publishing, 2009.
2. Bronfort G, Evans R, Anderson AV et al.: Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 1-10.

FAZIT

Die kürzlich publizierte praxisnahe, kontrollierte und randomisierte Studie von Bronfort et al. (2) über Patienten mit unspezifischen Nackenschmerzen zeigt nur geringe Unterschiede in der Wirksamkeit der drei miteinander verglichenen Therapien Chirotherapie, medikamentöse Behandlung und eigenständig, häuslich durchgeführte Übungen. Diese geringen Unterschiede in der Wirksamkeit sind wohl Folge der nicht weiter ätio-

logisch eingegrenzten Nackenschmerzen und somit des untersuchten heterogenen Patientenkollektivs. Weiterführende Studien mit ätiologisch eindeutig diagnostizierten Nackenschmerzen, Bildung entsprechender Probandenkollektive und vorab definierten Therapien sind notwendig, um zukünftig diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer bestimmten Behandlungsform profitieren würden.

3. Haines T, Gross AR, Burnie S et al.: A Cochrane review of patient education for neck pain. *Spine J* 2009; 9: 859-871.

4. Gross A, Forget M, St GK et al.: Patient education for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Issue 3: CD005106.

Prof. Dr. med. J. Kordelle, Giessen
Prof. Dr. J. Steinmeyer, Giessen
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Helicobacter pylori Eradikation bei funktioneller Dyspepsie

Dyspeptische Symptome sind mit bis zu 40 % eines der häufigsten genannten gastrointestinalen Symptome in der westlichen Bevölkerung. Unter dem Begriff der Dyspepsie werden Beschwerden zusammengefasst, die durch Erkrankungen und Störungen des oberen Magen-Darm-Traktes verursacht werden. Typische dyspeptische Symptome sind epigastrische Schmerzen, Druck- und Völlegefühl, Übelkeit und frühzeitiges Sättigungsgefühl, Blähgefühl im Oberbauch, Luftaufstoßen sowie Übelkeit und gelegentliches Erbrechen.

Bei vielen dieser Patienten wird in der Routinediagnostik kein ursächlich pathologischer Befund erhoben, so dass auf die funktionelle Dyspepsie (Reizmagen) geschlossen werden kann. Nach den Rom-III-Kriterien ist die funktionelle Dyspepsie definiert als mindestens zwei Monate anhaltende oder rezidivierende dyspeptische Beschwerdesymptomatik, ohne dass in der Diagnostik eine ursächliche Pathologie gefunden wird. Dabei wird je nach vordringlicher Beschwerdesymptomatik eine schmerzdominante („Epigastric pain Syndrome“) von einer dysmotilitätsdominanten („postprandial distress syndrome“) funktionellen Dyspepsie unterschieden.

Die Ätiologie und Pathophysiologie sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Es werden mehrere Faktoren im Sinne einer multifaktoriellen Genese diskutiert, u. a. Veränderungen der Motilität, der viszeralen Hypersensitivität, aber auch die chronische Infektion mit *Helicobacter pylori*. Bisher gibt es keine ursächliche Behandlung für die funktionelle Dyspepsie,

so dass sich die Therapie auf eine Symptomlinderung im beschwerdereichen Intervall beschränken muss (1;2) [2, 3]. Inwieweit die erfolgreiche *Helicobacter pylori* Eradikation zu einer dauerhaften Besserung bzw. Heilung der funktionellen Dyspepsie führt, ist in den letzten Jahrzehnten Gegenstand zahlreicher qualitativ hochwertiger Studien gewesen. Diese Studien führten jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen (3) [4]. So kommen auch die verschiedenen internationalen Leitlinien zu unterschiedlichen Empfehlungen.

Vor diesem Hintergrund wurde die sogenannte HEROES-Studie durchgeführt (4) [1]. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Single-Center-Studie, in der Patienten mit *Helicobacter pylori*-positiver funktioneller Dyspepsie nach den Rom-III-Kriterien eingeschlossen wurden. Von 1.151 gescreenten Patienten konnten insgesamt 404 Patienten randomisiert werden, davon erhielten 201 Patienten eine Eradikationstherapie mit Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin, 203 Patienten mit Omeprazol und Placebo-Antibiotika jeweils für 10 Tage. Eine Gastroskopie mit *Helicobacter pylori*-Testung wurde beim Screening und nach 12 Monate durchgeführt. Die dyspeptische Beschwerdesymptomatik der Patienten wurde anhand eines validierten Symptomfragebogens erfasst. Die primäre Zielvariable der Studie bestand in einer 50-prozentigen Reduktion des Symptomscores.

Eine *Helicobacter pylori*-Eradikationsrate betrug in der Verumgruppe 88,6 %,

in der Placebogruppe 7,4 %. Eine 50-prozentige Reduktion der Beschwerdesymptomatik konnte dabei von 49 % der Verumgruppe und 36,5 % der Placebogruppe erreicht werden (95 % CI, 2,1–22,7 %, $p = 0,01$). Die errechnete Number-needed-to-treat (NNT) betrug 8. Der Anteil an Patienten mit globaler Beschwerdebesserung sowie Besserung der Lebensqualität war ebenfalls signifikant besser in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Kommentar

Die vorliegende Studie ist einer der größten Studien, die unter Verwendung der aktuellen Rom-III-Kriterien den Einfluss einer erfolgreichen *Helicobacter pylori*-Eradikation auf den Langzeitverlauf von Patienten mit funktioneller Dyspepsie untersuchte. Die Studie unterscheidet sich in einigen Punkten von den bisher durchgeführten qualitativ hochwertigen Studien mit dieser Fragestellung. Im Vergleich zu vielen Tertiärzentrenstudien rekrutierte die Studie nur Patienten aus Primärzentren, so dass das Ergebnis auf den klinischen Alltag in der Praxis übertragen werden kann. Einschränkung muss jedoch bemerkt werden, dass Patienten lediglich aus einem Zentrum im Sinne einer Single-Center-Studie stammen, während die Vergleichsstudien überwiegend multizentrisch angelegt waren. Auch die primäre Zielvariable mit 50-prozentiger Reduktion der Beschwerden weicht von den Vergleichsstudien ab. Legt man das Kriterium der Beschwerdefreiheit zugrunde, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Auswahl

der primären Zielvariablen trägt jedoch der multifaktoriellen Genese der funktionellen Dyspepsie Rechnung und kommt daher auch in vergleichbaren Studien zur Anwendung. Insgesamt profitiert jeder 8. Patient mit einer funktionellen Dyspepsie von einer erfolgreichen Helicobacter-pylori-Eradikation. In den durchgeführten Metaanalysen lagen die NNT zwischen 9 und 15.

Literatur

1. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, III et al.: Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 3–15.
2. Madisch A, Miehlke S, Labenz J: Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6577–6581.
3. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al.: Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD002096.
4. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF et al.: Helicobacter pylori era-

FAZIT

Die funktionelle Dyspepsie ist ein häufiges Krankheitsbild im klinischen Alltag, für die es bei multifaktorieller Genese bisher keine ursächliche Behandlung gibt. Die vorliegende Studie bestätigt vorherige Untersuchungen, dass eine Subgruppe von Patienten mit Helicobacter-pylori-positiver funktioneller Dyspepsie von einer erfolgreichen Eradikationstherapie profitiert. Aus diesem Grunde wird in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die

Helicobacter-pylori-Eradikation als fakultative Therapieoption empfohlen (5). Vor dem Hintergrund des fehlenden kausalen Therapieansatzes und des chronischen Verlaufes der funktionellen Dyspepsie ist demnach die Helicobacter-pylori-Eradikation eine mögliche Therapieoption, die man Patienten mit funktioneller Dyspepsie anbieten sollte, wobei die Patienten jedoch vor der Therapie über die realistischen Erfolgsraten aufgeklärt werden müssen.

dication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1929–1936.

5. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al.: S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der

Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 1230–1263.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Priv.-Doz. Dr. med. Ahmed Madisch, Hannover
ahmed.madisch@krh.eu*

ASS schützt vor venösen Thromboembolien

Die Rolle von Aspirin (ASS, Acetylsalicylsäure) bei der Primär- und Sekundärprävention venöser Thromboembolien wurde in verschiedenen klinischen Studien eingehend untersucht. In der kürzlich veröffentlichten WARFASA (Warfarin und Aspirin)-Studie (1) wurde der Nutzen von ASS placebokontrolliert bei Patienten untersucht, die wegen einer venösen Thromboembolie (ohne bekannte Risikofaktoren) mit Warfarin behandelt wurden (34 % über 6 Monate, 55 % über 12 Monate und 10 % der Patienten über 18 Monate). Nach Abschluss dieser Therapie wurden die Patienten randomisiert und erhielten über etwa

zwei Jahre entweder ASS (100 mg/Tag) oder Placebo.

Die Studie war doppelt verblindet und von den Autoren initiiert. Sie wurde unterstützt von Bayer HealthCare, jedoch ohne Einflussnahme auf Studienprotokoll, Datensammlung, Analyse und Manuskriptgestaltung.

Aus Tabelle 1 wird deutlich, dass durch die Sekundärprävention mit ASS das Auftreten einer erneuten venösen Thromboembolie deutlich vermindert werden konnte: absolute Risikoreduktion (ARR) = 8 %; number needed to treat

(NNT) = 12. Das Sicherheitsprofil unterschied sich in beiden Behandlungsarmen nicht.

FAZIT

ASS reduziert das Risiko eines erneuten Auftretens venöser Thromboembolien bei Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit Antikoagulantien (Warfarin) abgebrochen wurde. Das Risiko starker und geringer, aber klinisch relevanter, Blutungen wurde durch die Gabe von ASS (100 mg/Tag) nicht erhöht.

Tabelle 1: WARFASA (modifiziert nach 1)

402 Patienten (62 ± 15 Jahre, 64 % Männer), die wegen erstmals aufgetretener symptomatischer tiefer Venenthrombose (63 %) und/oder Lungenembolie (37 %) ohne bekannte Risikofaktoren für 6 bis 18 Monate mit Warfarin (Ziel-INR: 2,0 bis 3,0) behandelt wurden, wurden innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss der Therapie randomisiert: ASS (100 mg/Tag) versus Placebo. Behandlungsdauer = 24,8 Monate (ASS); 24,2 Monate (Placebo)

Ereignis	Placebo (n = 197) %	ASS (n = 205) %	Hazard Ratio (95 % CI)	P
Primärer Wirksamkeitsparameter				
Erneut auftretende venöse Thromboembolie	22	14	0,58 (0,36 – 0,93)	0,02
Lungenembolie	7	5	0,70 (0,32 – 1,54)	0,37
Tiefe Venenthrombose	14	8	0,51 (0,27 – 0,94)	0,03
Primärer Sicherheitsparameter				
Starke oder klinisch relevante geringe Blutung	2	2	0,98 (0,24 – 3,96)	0,97

ASS: Acetylsalicylsäure, Aspirin CI: Konfidenzintervall INR: International Normalized Ratio

Einschränkend muss man erkennen, dass in dieser von den Autoren initiierten Studie natürlich nur relativ wenige Patienten aus 10 italienischen Studienzentren und aus Wien einbezogen werden konnten. Andererseits sind die Ergebnisse so eindeutig, dass eine umfangreichere Studie wohl allenfalls graduelle Abweichungen ergeben würde.

Literatur

1. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al.: Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-1967.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Gibt es eine wirksame medikamentöse Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung?

Hintergrund

Die Alzheimerdemenz (AD) ist die mit Abstand häufigste Demenzform, und auf sie entfällt auch die erwartete Zunahme von Krankheitsfällen in den nächsten Jahren. Eine Krankheitsursache ist bisher nicht bekannt, doch hat sich das Wissen um Pathophysiologie und Risikofaktoren in den letzten Jahren deutlich verbessert. Der Krankheitsprozess führt über etwa 4 bis 10 Jahre zu fortschreitender Pflegebedürftigkeit und Tod (1). Im Verlauf sind neben den Störungen von Gedächtnis und weiteren kognitiven Funktionen häufig auch Veränderungen von Affekt und Verhalten bei jeweils bis zu 60 % der Betroffenen zu beobachten. Sie werden englisch als BPSD (behavioral and psychological symptoms in dementia) deutsch als „herausforderndes Verhalten“ bezeichnet, und es können

die Syndrome Hyperaktivität, Apathie, Psychose und affektive Beeinträchtigung zugeordnet werden (2).

Die AD kann heute klinisch mit hoher Sicherheit diagnostiziert werden. Zudem steht eine zunehmende Anzahl spezialisierter Ambulanzen und Praxen in der Versorgung zur Verfügung. Dennoch ist die Frühdiagnose nicht die Regel. Noch vor wenigen Jahren konstatierten wir europaweit nur Diagnoseraten von 12–33 % bei leichter und von 34–73 % bei mittleren und schweren Demenzen (3).

Medikamentöse Behandlungen zielen auf eine Substitution des bei der Erkrankung dominanten Transmitterdefizites im cholinergen Neurotransmittersystem. Zusätzlich werden oft für andere Indikationen zugelassene Psychophar-

maka eingesetzt, insbesondere aus der Gruppe der Antipsychotika. Empfehlungen zur Pharmakotherapie sind detailliert in der S3-Leitlinie für Demenzen (4) sowie auf der Internetseite des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, zuletzt am 18.04.2012) zu finden, sowie in Quellen wie der Cochrane Collaboration oder des britischen NICE. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hatte in den vergangenen Jahren hierzu Empfehlungen herausgegeben.

Therapieziele

Die Definition der adäquaten Therapieendpunkte und deren klinische Relevanz werden kontrovers diskutiert. Die Zulassungsbehörden fordern seit zwei Jahrzehnten einen objektiven Nachweis der

Wirksamkeit auf der Ebene der Kognition und zusätzlich im Bereich des klinischen Gesamturteils oder der Alltagsfunktionen über einen Behandlungszeitraum von sechs Monaten. In der Forschung werden auch Biomarker für die Bewertung diskutiert (5). Andere Bewertungsinstanzen wie zum Beispiel das IQWiG oder das NICE fordern zunehmend weitere praxisrelevante Kriterien wie zum Beispiel die Verbesserung der Lebensqualität bei Angehörigen oder die Reduktion der Heimeinweisungen und der Mortalität. Ergebnisse hierzu liegen jedoch bei vielen Studien nicht vor.

Die Diskussion entbehrt auch nicht einer ethischen Komponente. Die bisher zugelassenen Präparate „verzögern“ den Demenzverlauf um etwa ein Dreivierteljahr. Eine Verlängerung der Gesamtdauer, also gewissermaßen eine Verlängerung der Demenz, ist bisher nicht nachgewiesen. Ein solcher Behandlungserfolg wird in anderen Indikationsgebieten z. B. der Onkologie eher als relevant angesehen als bei der mehrfach benachteiligten Gruppe der alten – vorwiegend weiblichen – Demenzkranken (Triple Stigma: alt, weiblich, mentale Krankheit).

Stand der Therapieempfehlungen

Die derzeit am besten untersuchte und nachweisbar wirksame Präparatengruppe ist die der Acetylcholinesterase-Hemmer. Es handelt sich dabei um die Wirkstoffe Donepezil (z. B. Aricept®), Rivastigmin (z. B. Exelon®) und Galantamin (z. B. Reminyl®). Die Auswahl eines dieser Acetylcholinesterase-Hemmer sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine ausreichenden Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit vorliegen. Die Behandlungseffekte sind dosisabhängig, weshalb möglichst die noch verträgliche Maximaldosis durch allmähliches Aufdosieren erreicht werden sollte. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen, die meistens nur vorübergehend auftreten. In Registerstudien ergaben sich Hinweise auf ein signifikant er-

höhtes Risiko für Bradykardien und Synkopen (4).

Für die leichte und mittelschwere Alzheimer-Demenz (Mini-Mental-Status – Test über 10 Punkte) konnten mit Acetylcholinesterase-Hemmern Verbesserungen bei Alltagsfunktionen, kognitiven Funktionen und ärztlichem Gesamteindruck Verbesserungen gezeigt werden. Sie sind daher für diese Stadien zugelassen.

Eine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit bei vaskulären Demenzformen liegt nicht vor. Ob bestimmte Subgruppen mehr profitieren als andere (z. B. jüngere Patienten oder solche mit schwerer Demenz), kann derzeit nicht gesagt werden.

Der NMDA-Antagonist Memantin (Axura®, Ebixa®) ist zugelassen zum Einsatz bei mittelschweren und schweren Demenzen, obwohl die Wirksamkeit als gering eingeschätzt wird. Die Höchstdosis liegt bei 20 mg/Tag. Häufige Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerz, Obstipation, Blutdruckanstieg und Schläfrigkeit. Ein denkbarer additiver Effekt bei Kombination mit Acetylcholinesterase-Hemmern bei schweren Demenzen ist umstritten (3, 6).

Für Ginkgo-Biloba-haltige Therapien liegt keine hinreichende Evidenz zur Wirksamkeit vor. Wie bei anderen Phytopharmaka wird die Bedeutung von Standardisierung und Dosierung der Substanz diskutiert. Auch diese Behandlung ist nicht nebenwirkungsfrei (Blutungskomplikationen). Eine Vielzahl anderer Substanzen ist nicht nachweislich wirksam.

Pragmatisch ist bei entsprechender gesamtmedizinischer Nutzen-Risikobewertung ein Therapieversuch bei grundsätzlich jedem Betroffenen gerechtfertigt. Die Behandlungsdauer und auch die Wirksamkeit sollten idealerweise von Arzt, Patient und pflegendem Angehörigen etwa halbjährlich gemeinsam bewertet werden. Der Einsatz strukturierter Instrumente kann sehr hilfreich sein, ist aber methodisch auch kritisch zu sehen (7).

Psychopharmaka zum Einsatz bei Störungen von Affekt und Verhalten

Im Vergleich zur Häufigkeit des Einsatzes dieser Präparatengruppe bei Demenzkranken liegen nur wenige Studien vor. Etwa 50 % der Demenzkranken, vor allen Dingen in den Institutionen, erhalten in der Regel langfristig Antipsychotika, zum Teil auch kombiniert mit anderen Psychopharmaka (8). Es konnte inzwischen hinlänglich gezeigt werden, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Antipsychotika in dieser Indikation kritisch bewertet werden muss. So findet sich in der Gruppe der behandelten Patientinnen eine erhöhte Mortalität und vermehrt zerebrovaskuläre Ereignisse. Eventuell könnte auch ein rascheres Fortschreiten der Demenz eintreten (9). Studien favorisieren den Einsatz von Antipsychotika der zweiten Generation, vor allem wegen der Nebenwirkungen auf die Mobilität. Untersucht sind Risperidon (z. B. Risperidal®, Generika), Olanzapin (z. B. Zyprexa®, Generika), Quetiapin (z. B. Seroquel®) und Aripiprazol (z. B. Abilify®), die Wirksamkeit vor allem für die Symptome Aggressivität und Unruhe erbringen.

Andere Substanzen sind kaum untersucht. Mit gewisser Zurückhaltung kann der Einsatz von Carbamazepin und nicht-anticholinerg wirksamen Antidepressiva sowie Benzodiazepinen in speziellen Fällen empfohlen werden (4).

Vor und während einer Medikation ist es deshalb wichtig, die Behandlungsziele vorab genau zu definieren und im Verlauf die Wirksamkeit zu überprüfen. Zuvor sollte jedoch eine sorgfältige Problemanalyse erfolgen und mögliche Ursachen ausgeräumt werden. Beispielhaft soll an dieser Stelle auf den Schmerz hingewiesen werden. Es bestehen empirische Hinweise, dass Demenzkranke nur etwa halb so häufig Schmerztherapien erhalten, wobei diese ja durch die Demenz nicht vor Schmerzen geschützt sind. Dies bedeutet, dass vermutlich Schmerzen häufig mit Antipsychotika statt mit Analgetika behandelt werden, was mehr als ein Missstand ist! Zum anderen berichten viele Kollegen, dass sie

gerade in den Pflegeheimen erst in akuten Krisen zur Behandlung gerufen werden und dann Pharmaka als die ultima ratio erscheinen. Insofern sind auch Versorgungsmängel zuweilen Ursache einer Psychopharmakabehandlung.

Ausblick

In den letzten Jahren wurden viele Untersuchungen zur Beeinflussung des für die Krankheit als kausal angesehenen Amyloid-Stoffwechsels unternommen. Bisher hat keine dieser Studien zu einem zulassungsreifen Präparat geführt, vor allem weil die eingetretenen biologischen Effekte nicht mit dem Effekt eines klinischen Wirksamkeitsnachweises einhergingen (10, 11). Es ist durchaus möglich, dass durch diesen Rückschlag bei einem „proof of concept“ die Antidementia-Forschung erheblich zurückgeworfen wird. Dennoch dürfen die Anstrengungen, eine medikamentöse Behandlung der Demenzerkrankung zu finden, nicht nachlassen, und es werden auch viele Anstrengungen dazu unternommen (12).

FAZIT

Es gibt eine moderat wirksame medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz! Am besten untersucht ist die Gruppe der Antidementiva und hier die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil (z. B. Aricept®), Rivastigmin (z. B. Exelon®) und Galantamin (z. B. Reminyl®), für die eine Wirksamkeit auf die Kognition, den klinischen Gesamteindruck sowie in unterschiedlichem Maße auch auf die Alltagsaktivitäten nachgewiesen ist. Sie sind für leichte und mittelschwere Demenzen zugelassen. Für die mittelschweren und schweren Demenzen ist Memantine (Axura®, Ebixa®) zugelassen. Die Behandlung ist als rein symptoma-

tisch zu verstehen. Bei Beachtung der Kontraindikationen ist ein Therapieversuch bei jedem Patienten gerechtfertigt, wobei das Therapieende von der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abhängt. Für die Behandlung der häufigen Störungen von Affekt und Verhalten sind vor allem Antipsychotika gut untersucht. Ihr Einsatz ist jedoch zu begrenzen auf gut dokumentierte Indikationen, weil dem begrenzten Nutzen vor allem bei Unruhe und Aggression Nebenwirkungen mit erhöhter Mortalität gegenüberstehen. Eine ursächliche oder krankheitsmodifizierende Therapie ist bisher nicht verfügbar.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann unter gabriela.stoppe@unibas.ch von der Autorin angefordert werden.

Interessenkonflikte

Die Autorin erhielt Vortragshonorare sowie Unterstützung für von ihr organi-

sierte Veranstaltungen von den Firmen Pfizer, Janssen-Cilag, Bristol Myers Squibb, Novartis, Astra Zeneca, Lundbeck, Merz, Desitin.

*Prof. Dr. med. Gabriela Stoppe, Basel
gabriela.stoppe@unibas.ch*

Denosumab (Xgeva®)

Der Fächer der Behandlungsmöglichkeiten für die postmenopausale Osteoporose wurde vor fast zwei Jahren mit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Denosumab erweitert. Dieser hemmt den Knochenabbau wie die meisten der bereits seit langem verfügbaren Präparate, insbesondere die Bisphosphonate und führt damit zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Knochenabbau und Knochenaufbau in Richtung des Knochenaufbaus. Allerdings unterscheidet sich die Hauptwirkungsweise des alle sechs Monate subkutan zu applizierenden monoklonalen Antikörpers Denosumab von der Wirkungsweise der Bisphosphonate. Während die Bisphosphonate überwiegend die Funktion reifer Osteoklasten hemmen, verhindert De-

nosumab hauptsächlich die Entstehung neuer knochenabbauender Zellen, indem die für die Osteoklastenreifung bedeutsame Funktion des Peptids RANKL durch den RANKL-Antikörper Denosumab gehemmt wird.

Die Zulassungsstudie für Denosumab (1) zeigt bei postmenopausalen Frauen nach dem für Osteoporose-Therapiestudien üblichen dreijährigen Behandlungszeitraum eine absolute Risikoreduktion für neue vertebrale Frakturen von 4,8 % (NNT = 21), für Osteoporosetypische nicht-vertebrale Frakturen (Hüft-, Becken-, distaler Femur- proximale Tibia-, Rippen und proximale Humerusfrakturen) von 1,2 % (NNT = 72) und für Hüftfrakturen von 0,3 % (NNT = 334) (2).

Eine konventionelle Standard-Bisphosphonattherapie z. B. mit Alendronat bei postmenopausalen Frauen zeigt nach einem dreijährigen Behandlungszeitraum eine absolute Risikoreduktion für neue vertebrale Frakturen von 7,0 % (NNT = 15) und für Hüftfrakturen von 1,1 % (NNT = 91) (2).

Derartige Vergleiche einiger Studienendpunkte führten in der Märzangabe 2011 von „Wirkstoff aktuell“ der KBV (3) zu der Bewertung, dass Denosumab (Jahrestherapiekosten ca. 543 Euro) keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber den wirtschaftlicheren oralen Bisphosphonaten (z. B. Alendronat Jahrestherapiekosten ca. 190 bis 290 Euro) bei der Osteoporosebehandlung hat.

Bei Männern ist Denosumab bisher nur zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer hormonablativen Therapie bei männlichen Patienten mit einem Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko zugelassen (4). Dennoch ist es nützlich, z. B. bei Bisphosphonat-Unverträglichkeitsreaktionen, neuauftretenden osteoporotischen Frakturen unter der 1- bis 2-jährigen oralen Bisphosphonat-Therapie, bei Osteoporosepatienten mit einem chirurgisch bedingten Malassimilationssyndrom, ein neues Alternativpräparat verfügbar zu haben, dessen halbjährliche subkutane Applikationsweise die Compliance des Patienten und damit die Frakturprävention verbessert (5) und durch einen ganz anderen Wirkmechanismus als die Bisphosphonate den Knochenabbau ebenfalls sehr potent reduziert. Ein weiterer Vorteil dieses neuen Präparates ist die Einsatzmöglichkeit auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, da der monoklonale Antikörper Denosumab nicht renal eliminiert wird.

Da das RANK-RANKL-System, in das der RANKL-Antikörper Denosumab eingreift, auch eine wichtige Funktion im Immunsystem hat, sollte dieses Präparat nicht bei transplantierten oder immunkompromittierten Patienten oder bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, zumal in den bisher vorliegenden Studien ein leicht gehäuftes Auftreten von Harnwegs- oder pulmonalen Infekten beschrieben wurde (Wirkstoff aktuell 3/2011). Bis zum Vorliegen entsprechend aussagekräftiger Frakturereignisstudien sollte Denosumab auch bei Patienten unter einer Langzeit-Glukokortikoid-Behandlung

oder bei eingeschränkter Leberfunktion zunächst nicht eingesetzt werden.

Eine schwere UAW unter der Behandlung kann eine Hypokalzämie sein. Dies veranlasste uns, eine „Drug safety mail“ mit Datum vom 04.09.12 herauszugeben, die unter <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2012-223.html> abrufbar ist. Sie weist u. a. auch auf einen Rote Hand Brief hin sowie die zu diesem Punkt ausführlichen Hinweise in der Fachinformation. Im Einzelnen wird aufgeführt:

„Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Denosumab auftreten. Anzeichen und Symptome umfassen eine Veränderung des mentalen Status, Tetanie, Krampfanfälle sowie eine Verlängerung des QTc-Intervalls. Vor Behandlung mit Denosumab muss eine bereits bestehende Hypokalzämie korrigiert werden. Alle Patienten müssen ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten – außer bei bestehender Hyperkalzämie. Bei Auftreten einer Hypokalzämie ist möglicherweise eine zusätzliche Kalziumgabe erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung

FAZIT

Denosumab ist eine wirksame Therapiealternative bei der Behandlung der postmenopausalen und senilen Osteoporose, wenn die kostengünstigeren oralen Standard-Bisphosphonate nicht vertragen werden, nicht eingesetzt werden können oder mit diesen keine ausreichende Frakturprävention erzielt werden kann. Auf die Gefahr einer Hypokalzämie wird hingewiesen.

(Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln.“

Literatur

1. Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
2. Reginster JY: Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011; 71: 65–78.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Denosumab. *Dtsch Arztebl* 2011; 108: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 3/2011.
4. Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–755.
5. Ross S, Samuels E, Gairy K et al.: A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health* 2011; 14: 571–581.

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von AMGEN.

Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk, Heidelberg
Christian.Kasperk@med.uni-heidelberg.de

Was ist Lithium, und wie wird damit behandelt?

Lithiumsalze sind einfache, gleichzeitig komplexe und jedenfalls faszinierende Psychopharmaka. Im periodischen System der Elemente ist Lithium das leichteste Alkalimetall, das bezüglich Salzbil-

dung, Löslichkeitseigenschaften teilweise Natrium und Kalium ähnelt, andererseits aber auch Beziehung zu den Erdalkalimetallen wie Calcium oder Magnesium zeigt. Deshalb kann es in vielfacher

Weise in Konkurrenz zu diesen Elektrolyten treten, z. B. in seiner renalen Elimination oder in bestimmten katalytischen Eigenschaften etwa im Bereich des „second-messenger“-Systems oder

des Inositolphosphatzyklus. Seine Wirkung bei psychiatrischen Störungen wurde schon in den späten 40er Jahren von dem Australier John Cade erstmals präzise beschrieben, dann aber erst später vor allem durch den dänischen Psychiater Mogens Schou in den 50er und 60er Jahren systematisch untersucht und international in die psychiatrische Therapie eingeführt (1). Seine wesentlichen modernen Indikationen sind:

- Rückfallsprophylaxe bei der manisch-depressiven Erkrankung (bipolare Störung)
- Therapie der akuten Manie
- Therapie der bipolaren Depression
- Augmentation von Antidepressiva bei unzureichendem Therapie-Ansprechen

Weniger bekannte und seltener genutzte Indikationen sind:

- Behandlung und Prophylaxe pathologischer Aggression
- Behandlung und Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerz.

Nachdem aus vorwiegend kommerziellen und medizinisch nicht zu vertretenden Gründen die Verordnung von Lithiumsalzen insbesondere in den USA, aber auch in europäischen Ländern teilweise drastisch zugunsten moderner Antipsychotika oder Antikonvulsiva zurückgegangen war, ist es in vielen unabhängigen, seriösen Übersichten und Leitlinien zumindest zur Langzeittherapie wieder an die vorderste Stelle der Empfehlungen gerückt. (2). In der ganz aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen ist es die einzige Substanz, die für diese Indikation den Empfehlungsgrad A erhalten hat. Dafür spielt auch eine bedeutsame spezielle Eigenschaft des Lithiums eine Rolle: es ist nämlich das einzige Psychopharmakon, das in der Lage ist, das Suizidrisiko drastisch zu verringern und die 2-3-fach erhöhte Gesamt-Mortalität manisch-depressiver und depressiver Patienten fast auf das Niveau der Normalbevölkerung zu reduzieren (1;3). Leider ist dies immer noch viel zu wenig in der Fachöffentlichkeit und bei Patienten und ihren Selbsthilfeorganisationen bekannt.

In Deutschland zeigt die Verordnung von Lithiumpräparaten innerhalb der GKV eine erstaunliche Stabilität. Nach überschlägigen Berechnungen des „Arzneiverordnungsreports“ erhalten hier ca. 50.000 Menschen Lithiumpräparate, wobei dies freilich bezogen auf die Prävalenz der bipolaren Störung bei – konservativ geschätzt ca. 1 % der Bevölkerung – eine erhebliche Unterverordnung darstellen dürfte.

Die Unterverordnung von Lithium wird oft mit zwei Argumenten begründet: Lithiumsalze seien angeblich heute nicht mehr wirksam, und Lithium sei wegen seiner Toxizität nicht sicher zu handhaben. Die erste Behauptung stützt sich auf verschiedene Studien und insbesondere die Kritik britischer Autoren. Es ist aber überzeugend gezeigt worden, dass die „Unwirksamkeit“ damit zusammenhängt, dass aufgrund heutiger US-amerikanischer und internationaler Diagnosesysteme (DMS-IV und ICD-10) ungeeignete Patienten für die Therapie ausgewählt wurden und dass in verschiedenen Studien völlig unklar bleibt, ob die Therapie überhaupt adäquat kontrolliert wurde (4). Richtig ist, dass Lithiumsalze eine relativ geringe therapeutische Breite haben, die Behandlung also Sorgfalt und Kompetenz erfordert. Dies gilt nun aber in gleicher Weise für viele wichtige Pharmaka, auf die wir nicht verzichten können wie Insulin oder Zytostatika.

Im Nachfolgenden soll dargestellt werden, wie eine Lithiummedikation sicher begonnen, fortgeführt und adäquat kontrolliert wird, und worauf Arzt und Patient achten müssen.

Untersuchungen vor der Einstellung mit Lithium

- Körpergewicht.
- Kreatinin i.S. + geschätzte GFR, Elektrolyte i.S., Blutbild
- Schilddrüsenstatus
- EKG
- Zustand von Haut- und Haaren dokumentieren

Lithium wird zu 95 % renal mit einer HWZ von ca. 24 Std. eliminiert. Die indi-

viduell benötigte Dosis richtet sich wesentlich nach der GFR und dem jeweils benötigten Lithium-Blutspiegel. Letzterer soll für die prophylaktische Langzeitbehandlung zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l liegen. Die Dosis und die standardisierten Blutspiegel werden in mmol oder mmol/l ausgedrückt, weil es verschiedene Lithiumsalze gibt, die dann jeweils pro Molekül ein- oder zweiwertige Lithium-Ionen enthalten. Dies nicht zu beachten, kann zu fatalen Irrtümern führen. Standardisiert bedeutet, dass das Blut 12 +/- 1 Std. nach der letzten Tabletteneinnahme abgenommen wurde. Nur bei Einhaltung dieser Regel sind intra- und interindividuell Blutspiegel miteinander vergleichbar und valide interpretierbar. Nach einer Dosis-Änderung muss jeweils ca. 5–7 Tage bis zur nächsten Spiegelbestimmung gewartet werden, da sich erst dann ein neuer steady state eingestellt hat. Man kann bei einem normalgewichtigen Patienten im mittleren Alter mit z. B. 12–18 mmol/Tag, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte beginnen. Angenommen der Blutspiegel beträgt nach 5 Tagen 0,4 mmol/l, so wäre die Dosis zunächst einmal zu verdoppeln um auf 0,8 mmol/l zu kommen. Dies wird nach weiteren 5–7 Tagen überprüft, gegebenenfalls wird die Dosis noch einmal angepasst, bis sich stabile Verhältnisse eingestellt haben. Es empfiehlt sich dann, in den ersten Monaten den Blutspiegel zumindest alle 14 Tage zu überprüfen, dann alle 4–6 Wochen. Bei sehr gut eingestellten und zuverlässigen Patienten ohne zwischenzeitliche internistische Zusatzmedikation (z. B. Thiaziddiuretikum) kann es ausreichend sein, den Blutspiegel als Minimum (!) alle drei Monate zu messen. Es ist sinnvoll, immer wieder einmal mit dem Lithium-Spiegel auch das Plasmakreatinin und die geschätzte GFR zu bestimmen.

Blutkonzentrationen unter 0,5 mmol/l sind im Allgemeinen nicht wirksam. Spiegel über 1,0–1,2 mmol/l sind in der Langzeittherapie wegen der dabei fast immer auftretenden UAW und des nephrotoxischen Risikos nicht zu vertreten. Spiegel über 2,0 mmol/l stellen eine Intoxikation dar mit der Gefahr von (u. U. irreversiblen) renalen oder cere-

Übersicht über bei uns verfügbare Lithiumpräparate

	Handelsname	Gehalt einer Tablette an Lithium in mmol
Lithiumcarbonat	Hypnorex® ret.	10,8
	Quilonum® ret.	12,2
	Lithium Apogepha®	8
Lithium-Aspartat	Lithium-Aspartat	3,2
Lithiumsulfat	Lithiofor® ret.	12

bellären Schäden. Intoxikationen müssen strikt vermieden werden, gerade im Hinblick auf die Bewahrung einer intakten Nierenfunktion.

Faktoren, die zu einem u.U. gefährlichen Anstieg des Lithium-Blutspiegels führen können:

- Alle Zustände, die mit einem Natriumverlust einhergehen: starkes Erbrechen, starkes Schwitzen, hohes Fieber, kochsalzarme Diät
- Reduktion der GFR (z. B. auch alters-bedingt)
- Komedikation mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (außer ASS!), ACE-Hemmern und Sartanen, Thiaziddiuretika, Carbamazepin und Aliskiren.

Kontrollen unter der laufenden Medikation:

- Blutspiegel (zunächst engmaschig, dann alle 6–12 Wochen),
- Zumindest im 1. Jahr: Stimmungskalender
- Körpergewicht bei jeder Visite
- Kreatinin i.S. + geschätzte GFR (alle 6 Monate),
- TSH und Calcium i.S. alle 6-12 Monate
- EKG und Hautcheck jährlich..

Die wichtigsten UAW einer Lithiummedikation, die interindividuell höchst unterschiedlich häufig und intensiv auftreten können, sind meist Blutspiegel-abhängig. Sie müssen bei jedem Sprechstundentermin abgefragt werden (s. Kasten).

UAW – bei jedem Sprechstundenbesuch abfragen bzw. prüfen:

- Feinschlägiger Tremor?
- weicher Stuhl/Durchfall?
- Gewichtszunahme?
- Polydipsie/Polyurie?
- Struma?
- Vergesslichkeit?,
- Sprachstörungen?

Bei sehr langer, d. h. z. B. 15-30-jähriger Lithiummedikation besteht, auch ohne dass es zwischenzeitlich zu Intoxikationen gekommen ist, ein kleines aber doch fassbares Risiko einer erheblichen Reduktion der GFR und gegebenenfalls der Dialysepflichtigkeit ((5;6). Es ist klar, dass dieses Risiko nur dann eingegangen werden darf, wenn die Medikation sich als wirksam und damit segensreich für den Patienten gezeigt hat, was anhand einer adäquaten Langzeit-Dokumentation regelmäßig zu überprüfen ist. Und selbstverständlich muss bei einer kritischen Senkung der GFR die Frage eines evtl. Absetzens der Medikation interdis-

ziplinär erörtert werden. Das Nicht-mehr-Auftreten von Depressionen im Leben eines damit bislang gequälten Patienten kann durchaus aus seiner Sicht eine andere Abwägung der Risiken implizieren, als es vielleicht aus rein nephrologischer Sicht geschehen würde. Eine Patientin, die klassisch auf Lithium ansprach, sagte dem Autor einstmal: „Die Depression ist die Hölle, was Sie niemals verstehen werden. Die will ich nie wieder erleben und wenn Lithium mir Löcher in die Niere bohren und ich 10 Jahre früher sterben sollte, nur bitte keine Depression mehr!“

Wichtig ist, dass auch der Patient über die Prodromi einer drohenden Lithiumintoxikation informiert ist wie verstärkter Durst, verstärktes Hände-zittern, u. U. unwillkürliche Muskelkontraktionen, Sprachschwierigkeiten (5). In solchen Fällen sollte sofort der Lithiumspiegel kontrolliert werden.

Leider zeigt die praktische Erfahrung aber auch das Ergebnis von Studien, dass ca. die Hälfte der Lithiumpatienten nicht adäquat betreut wird mit dem Ergebnis der unnötigen Risikoerhöhung und suboptimalen Wirksamkeit einer differenzierten Therapie.

Literatur

1. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg.): Lithium in Neuropsychiatrie: The Comprehensive Guide. London: Informa Healthcare, 2006.

FAZIT

Lithiumsalze sind das Mittel der ersten Wahl zur Phasen-Prophylaxe bei der bipolaren Störung, sind aber auch bei anderen Depressionsformen indiziert. Sie vermindern das Suizidrisiko drastisch und senken die 2-3-fach erhöhte Gesamt-Mortalität von Patienten mit affektiven Störungen fast auf das Niveau der Normalbevölkerung. Da Lithium eine enge therapeutische Breite hat, muss es sorgfältig dosiert werden. Regelmäßige Blutspiegel-Kontrollen (jeweils 12 Std. nach

der letzten Einnahme) sowie Kontrollen der GFR (Kreatinin i.S.) sind unabdingbar. Lithium ist also ein hoch effektives Medikament, das vielen Kranken aus der „Hölle der Depression“ helfen kann. Arzt und Patient müssen aber über die Wirkungen und Risiken dieser einfachsten pharmakologischen Substanz ausreichend informiert sein, und es dürfen keinesfalls die notwendigen Kontrollen vernachlässigt werden.

2. Licht RW: Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 219–226.
3. Lewitzka U, Bauer M, Felber W, Müller-Oerlinghausen B: Suizidprophylaktische Wirkung von Lithium: Aktueller Forschungsstand und Implikationen für die Therapie affektiver Störungen. *Nervenarzt* 2012; Epub ahead of print.
4. Grof P, Müller-Oerlinghausen B: A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar Disord* 2009; 11 Suppl 2: 10–19.
5. Zieschang M, Bschor T: Lithium und die Niere. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 89–92.
6. Ibbeken C, Becker JU, Baumgarten MW: Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 143–148.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Univ. Prof.em. Dr. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin
Bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Probiotika, sind sie doch nützlich?

Antibiotika können bei bis zu 30 % der behandelten Patienten gastrointestinale Störungen hervorrufen. Die Symptomatik reicht von harmlosen, sich selbst limitierenden Durchfällen bis hin zur schweren Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) und zur Colitis (AAC), verursacht durch ein Überwuchern von *Clostridium difficile*. „Probiotika“ sind im allgemeinen harmlose lebende Mikroorganismen, von denen angenommen wird, dass sie bei Einnahme in Form von sogenannten Symbiotika, d. h. zusammen mit unverdaulichen Nahrungsbestandteilen, sog. Präbiotika, einen positiven Einfluss auf die Darmflora haben. Präbiotika sind nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen. Präbiotika gehören neben Probiotika zu den häufigsten Lebensmittelzusätzen. Die meisten potentiellen Präbiotika sind Kohlenhydrate, aber auch Nicht-Kohlenhydrate werden als Präbiotika verwendet. Sie erhalten oder erneuern angeblich die Mikroökologie des Darmes während bzw. nach einer Antibiotika-Behandlung.

In einer groß angelegten Metaanalyse von S. Hempel et al. (1) sollte die Evidenz einer Probiotika-Therapie zur Prävention und zur Behandlung einer Antibiotika-

ka-assoziierten Diarrhoe (AAD) ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden durch unabhängige Wissenschaftler zwölf einschlägige elektronisch zugängliche Datensammlungen im Zeitraum von deren Gründung bis Februar 2012 zur genannten Fragestellung bearbeitet und sämtliche randomisierten Studien mit Probiotika (enthaltend *Lactobazillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptokokkus*, *Enterokokkus* und/oder *Bacillus cereus* u. a.) ausgewertet.

Insgesamt wurden so 82 randomisierte und kontrollierte Studien überprüft. In den meisten Studien wurde *Lactobazillus* entweder alleine oder in Kombination mit anderen Genera verwendet. Die Metaanalyse umfasste insgesamt 11.811 teilnehmende und verwertbare Probanden/Patienten und ergab einen stati-

stisch signifikanten Zusammenhang zwischen Prävention bzw. Behandlung der AAD mit Probiotika im Vergleich zu den Patienten ohne Probiotika-Gabe ($p < 0,001$). Es fanden sich allerdings keine systematischen d. h. statistisch relevanten Unterschiede in den Ergebnissen der analysierten Studien z. B. in Bezug auf Alter, Indikationen für eine Antibiotika-Behandlung, Dauer der Antibiotikatherapie etc. Insgesamt waren auch nur wenige klinische Studien mit Probiotika ausreichend statistisch gepowert.

Die Autoren schließen aus dieser Analyse dennoch, dass Probiotika tatsächlich sowohl Häufigkeit als auch Auftreten einer AAD nach oder während einer Antibiotika-Behandlung reduzieren bzw. verhindern können. Dabei muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, welche

FAZIT

Betrachtet man diese außerordentlich umfangreiche Metaanalyse von insgesamt 82 randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Probiotika in der Vermeidung und Behandlung einer AAD (antibiotika-induzierten Diarrhoe) und sieht man dies auch im Kontext mit einer früheren Darstellung in AVP (2), dann ist ein unterstützender Effekt von

Probiotika zur Prophylaxe und Therapie Antibiotika-assoziiierter Darmstörungen bei Antibiotikagabe nicht von der Hand zu weisen. Zumindest wird man einen schädlichen Effekt nicht unterstellen können, sodass ein Versuch gerechtfertigt und das Prinzip *primum nil nocere* gewahrt ist.

Probiotika dabei den besten Effekt aufweisen und für welche Patienten diese bei welchen Antibiotika erfolgreich zum Einsatz kommen könnten.

Leider ist weder die Zusammensetzung der in der Studie verwandten Probiotika bekannt noch deren Vergleichbarkeit mit Zubereitungen auf dem deutschen Markt.

Bei uns befinden sich apothekenpflichtige Präparate u. a. Orthomol immun

pro®, Sanostol®, Omniflora®) im Handel. Als Lebensmittel gibt es z. B. Danone-Yoghurt.

Literatur

1. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al.: Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307: 1959–1969.

2. Höffler U: Probiotika – Werbung und Wirkung. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2008; 35: 23–24.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Neue Arzneimittel

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

Fycompa® (Perampanel)

Indikation

Fycompa® ist zugelassen als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Bewertung

Als Zusatztherapie in Dosierungen von 4–12 mg war Fycompa® (Perampanel) Placebo in 2 von 3 Zulassungsstudien hinsichtlich des primären Endpunktes „Ansprechrate“ signifikant überlegen. Die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen für eine Add-on-Therapie zugelas-

senen Antiepileptika ist nicht untersucht. Der vermutete Wirkmechanismus ist noch nicht umfassend bekannt. Die Bedeutung der Metabolite, mögliche Interaktionen, sowie die Sicherheit in spezifischen Populationen (z. B. mit psychischen Erkrankungen) sind bisher nicht vollständig geklärt.

Pharmakologie und klinische Studien

Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht bekannt. Angenommen wird, dass Perampanel ein selektiver, nicht-kompe-

titiver Antagonist des AMPA¹-Rezeptors ist und Einfluss auf die kortikale, glutamaterge Transmission nimmt. In vitro hemmte Perampanel den AMPA-induzierten Anstieg des intrazellulären Kalziums.

Für die Zulassung wurden drei Multicenter-RCT² der Phase III vorgelegt, welche Perampanel als Zusatztherapie bei therapierefraktären fokalen Anfällen (+/- sekundäre Generalisation) prüften. Ein-

¹ Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure

² Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

geschlossen wurden Patienten ≥ 12 Jahre, die unter stabiler antiepileptischer Therapie (1–3 AED³) eine definierte Anzahl Anfälle in der Prä-Randomisierungsphase (s. u.) hatten. Stabile Benzodiazepineinnahme und Vagusnervstimulation waren erlaubt. Ausschlusskriterien waren u. a. Abhängigkeitserkrankung, bedrohliche körperliche Erkrankungen, progrediente ZNS-Erkrankungen sowie ein Status epilepticus im vorangegangenen Jahr.

An eine 6-wöchige Prä-Randomisierungsphase schloss sich eine 19-wöchige doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase (6 Wochen Titration, 13 Wochen Erhaltungstherapie), und eine 4-wöchige Follow-up-Phase an. Primärer Endpunkt für die Nicht-EU-Zulassung war die prozentuale Veränderung der medianen Anfallsfrequenz während 28

Tagen Erhaltungstherapie gegenüber Baseline. Primärer Endpunkt der EU-Zulassung war der Anteil Patienten mit mind. 50 %-iger Reduktion der Anfallsfrequenz (50 % Ansprechrate) während Erhaltungstherapie.

In Studie 304 zeigte Perampanel erst nach Ausschluss der zentral- und südamerikanischen Studienzentren (ca. 18 % der Studienpopulation) statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Ansprechrate. Die Untersuchung einer Reihe von möglichen Faktoren konnte dieses Ergebnis nicht hinreichend erklären.

Die 12-mg-Dosierung zeigte keine Überlegenheit gegenüber 8 mg, jedoch traten unter 12 mg häufiger UAW auf. Dies galt auch für Patienten, die gleichzeitig AED mit den Enzyminduktoren Carbamazepin, Oxcarbamazepin oder Phenytoin

einnahmen, obwohl unter ihnen die Perampanel-Ansprechraten niedriger ausfielen als bei Patienten ohne die oben genannten Enzyminduktoren. Die vorhandenen Daten der klinischen Pharmakologie wurden vom CHMP kritisch kommentiert und mit der Zulassung die Auflage erteilt, zusätzliche Studien zur Metabolisierung (beteiligte Enzyme, aktive Metabolite etc.) und Elimination vorzulegen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Schwindel, Somnolenz.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Appetit erhöht oder vermindert, Gewichtszunahme, Aggressivität, Reizbarkeit, Angst, Verwirrtheit, Ataxie, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörung, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Übelkeit, Rückenschmerzen, Gangstörung, Müdigkeit, Sturz.

Studie E2007-304: Ansprechraten und Änderung Anfallsfrequenz; ITT-Population

	Placebo n = 121	Perampanel 8 mg n = 133	Perampanel 12 mg n = 134
Ansprechrate (%)	26,4	37,6	36,1
p-Wert ⁴	–	0,0760	0,0914
Anfallsfrequenz (%)	–21,0	–26,4	–34,5
p-Wert ⁴	–	0,0261	0,0184

Studie E2007-305: Ansprechraten und Änderung Anfallsfrequenz; ITT-Population

	Placebo n = 136	Perampanel 8 mg n = 129	Perampanel 12 mg n = 121
Ansprechrate (%)	14,7	33,3	33,9
p-Wert ⁴	–	0,0018	0,0006
Anfallsfrequenz (%)	–9,7	–30,5	–17,6
p-Wert ⁴	–	0,0008	0,0105

Studie E2007-306: Ansprechraten und Änderung Anfallsfrequenz; ITT-Population

	Placebo n = 184	Perampanel 2 mg n = 180	Perampanel 4 mg n = 172	Perampanel 8 mg n = 169
Ansprechrate (%)	17,9	20,6	28,5	34,9
p-Wert ⁴	–	0,4863	0,0132	0,0003
Anfallsfrequenz (%)	–10,7	–13,6	–23,3	–30,8
p-Wert ⁴	–	0,4197	0,0026	<0,001

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Die Halbwertszeit bei gesunden Probanden beträgt ca. 105 Stunden. CYP3A ist an der Metabolisierung von Perampanel beteiligt, der Metabolismus und die Elimination sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Bei gleichzeitiger Anwendung

- mit CYP3A-induzierenden Antiepileptika ist die Clearance von Perampanel erhöht und seine Plasmakonzentration vermindert: unter Carbamazepin Abnahme des Perampanelspiegels um zwei Drittel, unter Oxcarbazepin und Phenytoin Abnahme um die Hälfte.
- vermindert Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin und erhöht dessen Spiegel um ein Drittel.
- mit weiteren potenten CYP-Induktoren (wie Rifampicin, Hypericum) ist mit Abnahme der Perampanelspiegel zu rechnen.
- mit CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketocozazol) ist mit Erhöhung der Perampanelspiegel zu rechnen.

³ Antiepileptika

⁴ Vergleich mit Placebo

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Fycompa® (Perampanel)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion oder Hämodialysepatienten: Perampanel wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht oder mäßig eingeschränkte Leberfunktion: Beginn mit 2 mg ist möglich. Eine Auftitrierung um Dosisstufen von 2 mg sollte im Abstand von mindestens 2 Wochen in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Wirksamkeit und auf höchstens 8 mg erfolgen. Stark eingeschränkte Leberfunktion: Anwendung wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen nur begrenzte Daten vor. Die Anwendung wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Perampanel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

- kann Perampanel die Wirksamkeit gestagenhaltiger Kontrazeptiva vermindern.
- mit Alkohol sind die Wirkungen von Perampanel auf Aufmerksamkeit und Vigilanz additiv oder supraadditiv.

Kontraindikationen:

Kontraindikationen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Patienten sollten nach Anzeichen von suizidalen Gedanken oder Verhaltensweisen überwacht werden.
- Perampanel kann dosisabhängig Aggressionen bedingen. Daher sollte die Dosis titriert werden und bei anhaltender Aggressionssymptomatik eine Dosisreduktion und ggf. Therapiebeendigung erwogen werden.
- Vorsicht bei Patienten mit Suchtmittelmissbrauch in der Vorgeschichte. Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Missbrauchssymptomen überwacht werden.

Dosierung und Kosten

Fycompa® (Perampanel)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Filmtabletten	1 x 8 mg	3737,43

Stand Lauertaxe: 15.11.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Kostenberechnung ohne Auftitrierungsphase; Anfangsdosis: 2 mg/d, Auftitrierung bis zur Erhaltungsdosis in 2-mg-Schritten (siehe Produktinformation), Erhaltungsdosis: 4–12 mg/d.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Fycompa® vom 07.08.2012.

Stand: 30.11.2012

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Einnahme von Vareniclin? – Eine neue Meta-Analyse relativiert vorherige Ergebnisse

Zigaretten-Rauchen stellt weltweit eine der führenden vermeidbaren Todesursachen dar. In den Vereinigten Staaten von Amerika versterben pro Jahr 440.000

Menschen an den Folgen des Tabakkonsums (1;2). Der Verzicht auf Nikotin kann bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen die Sterblichkeit stark

reduzieren. Der Sinn einer Raucherentwöhnung steht außer Zweifel.

Das Spektrum der Raucherentwöhnungstherapie wurde in Deutschland 2007 mit dem Wirkstoff Vareniclin (Champix®) ergänzt. Wir hatten darüber berichtet (3). Seit 2007 steht somit neben Nicotinersatz-Päparaten (z. B. Nicotinell®-Produkte) und dem Antidepressivum Bupropion (Zyban®) eine weitere Wirkstoffklasse als Raucherentwöhnungsmittel zur Verfügung. Das dem Cytisin ähnliche Vareniclin zeigt eine partial-agonistische Aktivität am Nicotinrezeptor und wurde zusammen mit Bupropion und Nicotinersatz-Päparaten von der „Food and Drug Administration“ (FDA) zur medikamentösen Raucherentwöhnung zugelassen (4;5).

Studien belegen hierbei die Überlegenheit von Vareniclin gegenüber Placebo (Odds Ratio von 3,2 (CI 95 %: 2,3–4,3)) und Bupropion (Odds Ratio von 1,7 (CI 95 %: 1,3–2,2)) (4). Jedoch gab es in der Vergangenheit Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch die Einnahme von Vareniclin. Aufgrund dieser Hinweise forderte die FDA systematische Metaanalysen durchzuführen, die den Zusammenhang zwischen der Zunahme des kardiovaskulären Risikos und der Einnahme von Vareniclin überprüfen sollten.

Eine im Jahr 2011 publizierte Meta-Analyse ergab, dass die Einnahme von Vareniclin das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen um 72 % (Peto¹ Odds Ratio 1,72; CI 95 %: 1,09–2,71) steigern kann (6). In diesem Jahr, wurde nun eine weitere Meta-Analyse von Prochaska und Hilton (7) vorgelegt. In dieser Analyse untersuchten die Autoren das Auftreten von schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen bei der Einnahme von 1 mg Vareniclin und benutzten damit den gleichen primären Endpunkt wie Singh et al. (6). Als wichtigster Parameter wurde von Prochaska und Hilton (7) die Ermittlung der Risikodifferenz zwischen schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen unter Vareniclin gegenüber Placebo gewählt. Da die Autoren das Ergebnis der Metaanalyse von Singh et al. ebenfalls überprüfen wollten, benutzten die Autoren als weiteren Parameter genauso wie

die Singh-Gruppe die sogenannte Peto Odds Ratio zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos.

Im Gegensatz zu Singh et al. konnten Prochaska und Hilton keinen Unterschied im Risiko kardiovaskulärer unerwünschter Wirkungen zwischen Vareniclin und Placebo ermitteln. Die Meta-Analyse umfasste 22 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 9.232 Patienten (5.431 Vareniclin; 3.801 Placebo). Auch die Auswertung mittels der Peto Odds Ratio mit einem Schätzwert von 1,58 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,90–2,76 ergab kein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko unter Vareniclin im Vergleich zu Placebo (7). Von den 22 Studien wurden in dieser Auswertung 14 Studien genutzt, von denen auch 12 Studien in die Meta-Analyse von Singh et al. eingeflossen waren. In die Auswertung von Prochaska und Hilton konnten zwei erst kürzlich publizierte Studien zusätzlich eingeschlossen werden, und zwei Studien, die sich in der Metaanalyse von Singh et al. fanden, tauchten in der Meta-Analyse von Prochaska und Hilton ohne Angabe von Gründen nicht mehr auf. Somit gibt es zwischen beiden Metaanalysen eine hohe Patientenschnittmenge. Die Größenordnungen der in beiden Metaanalysen ermittelten Odds Ratios sind ähnlich, aber nur die Singh- et al.-Analyse konnte ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen (1,72; CI 95 % 1,09–2,71).

Ist nun das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkung nach Einnahme von Vareniclin erhöht?

Die Autoren geben in einer Übersichtstabelle die Zahl der Ereignisse bei den mit Vareniclin-Behandelten mit 34 bei einer Gesamtzahl von 5.431 Patienten an. Dies sind 0,63 %. Die entsprechenden Zahlen bei der Kontrollgruppe lauten 18/3801 (0,47 %). Hieraus ergibt sich eine Erhöhung des Risikos um 0,16 %, was eine NNH (number needed to harm) von 667 bedeutet ($100 : 0,16 = 625$). Dies heißt also, man müsste 625 Patienten mit Vareniclin behandeln, um ein (sonst nicht eingetretenes) Ereignis hervorzurufen.

FAZIT

Das Raucherentwöhnungsmittel Vareniclin steht im Verdacht, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen hervorzurufen. Zwei hierzu vorliegende Metaanalysen mit nahezu identischen Patientenkollektiven sind widersprüchlich. Errechnet man aber aus den Zahlen der Arbeit Prochaska und Hilton (7) die NNH (number needed to harm), so ergibt sich ein Wert von 625. Somit kann das Risiko, das von Vareniclin ausgeht, als unbedeutend bezeichnet werden.

Und dies bei einem Patientengut, das durch das Rauchen, wird es nicht aufgegeben, hoch gefährdet ist.

Literatur

1. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses – United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1226–1228.
2. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.
3. Ammon HPT: Cytisin und Vareniclin – zwei Wirkstoffe zur Entwöhnung des Tabakrauchens. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 10–12.
4. Cahill K, Stead LF, Lancaster T: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Issue 4: CD006103.
5. FDA: FDA 101: Smoking Cessation Products: www.fda.gov/consumer. FDA Consumer Health Information, Januar 2010.
6. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furburg CD: Risk of serious adverse cardiovascular events associated with va-

¹ Die Peto Odds Ratio ist eine Zahl, die im Rahmen von Metaanalysen die Odds Ratios mehrerer Arbeiten mittelt und gewichtet.

renicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011; 183: 1359–1366.

cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344: e2856.

Dipl. Pharm. Benjamin Ehlers
Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Düsseldorf,
Stephanie.Laer@uni-duesseldorf.de

7. Prochaska JJ, Hilton JF: Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Protonenpumpenhemmer (PPI) können eine Clostridium-difficile-bedingte Diarrhoe auslösen

Auf diese Gefahr weist die FDA mit ihrem Programm „MedWatch“ (1) hin. Die Diagnose Clostridium-difficile-bedingte Diarrhoe müsse in Betracht gezogen werden, wenn eine Diarrhoe unter PPI oder den H₂-Rezeptor-Blockern z. B. Cimetidin aufträte. Nachdem verschiedene PPIs rezeptfrei geworden sind, erscheint dieser Hinweis besonders wichtig. Die Pathogenese ist wohl so, dass ein gewisser Säuregehalt des Magensaftes vor Infektionen mit C. difficile schützt, und dass dieser Schutz durch PPIs aufgehoben werden kann. Über die Häufigkeit solcher Ereignisse macht die FDA keine

Angaben. Wichtig erscheint – wie immer in der Medizin – das „Darandenken“. Wenn man also einem Patienten gegenüber sitzt, der über nicht enden wollenden Durchfall, gar noch wässrig, mit Krämpfen und mit Fieber klagt, muss man ihn nach diesen Medikamenten fragen und den Stuhl auf Clostridien-Enterotoxin untersuchen. Generell sollten die PPIs so niedrig dosiert wie möglich und so kurz wie möglich gegeben werden.

Literatur

1. FDA: FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs): <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>. Safety Announcement vom 8. Februar 2011. Zuletzt geprüft: 9. Juli 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.
Hö

Zitate

Nutzen und Risiken der medikamentösen Behandlung der Harninkontinenz bei Frauen

Eine Metaanalyse (1) versucht, die zu dieser Therapie im Handel befindlichen Medikamente miteinander zu vergleichen. Es wurden insgesamt 72 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ausgewertet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Zwei Fragezeichen begrenzen die Aussage dieser Arbeit:

1. Die Autoren unterschieden nicht, wie sonst üblich, zwischen Stress-Inkonti-

nenz (d. h. Wasserverlust bei verstärktem intraabdominalem Druck also z. B. beim Lachen) und der Urge-Inkontinenz, bedingt durch eine Überaktivität der Blase. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und Bildung von Subgruppen ließen sich vielleicht höhere Erfolgszahlen finden.

2. Notwendigerweise werden bei einer solchen Zusammenstellung von 72 Ar-

beiten nicht alle Studien von der gleichen Ausgangslage ausgehen und den Erfolg in gleicher Weise definieren – schon gar nicht bei einem Beschwerdebild, das so subjektiv beurteilt wird und je nach sozialer Situation sehr unterschiedlich belastigen muss. Was die eine Frau vielleicht als nahezu unerträglich und jedenfalls mit ihrem Arbeitsplatz unvereinbar empfindet,

Tabelle 1: Arzneimittelvergleich

Substanz	Handelsnamen	Erfolg bezogen auf 1000 Patientinnen	Therapieabbruch wegen UAW bei 1000 Patientinnen
Fesoterodin	Toviaz®	130	31
Tolderodin	Detrusitol®	85	nicht angegeben
Oxybutynin	Drisdase®, Kentera®, 3,5 mg/24 Std. als transdermales Pflaster, Generika	114	63
Solifenacin	Vesikur®	107	13
Trospiumchlorid	Spasmex®, Trosipic®, Urivesc®	114	18

kann bei einer anderen erträglicher erscheinen.

Deutlich wird jedenfalls, dass man nur einer sehr beschränkten Zahl von Frauen mit einer solchen Medikation helfen kann. Die Metaanalyse bestätigt das, was mancher Arzt schon erfahren musste. Folglich sollte der beratende Arzt (Praktiker, Urologe, Gynäkologe) darauf verweisen, dass es heute für dieses Beschwerdebild ein Operationsverfahren gibt, die mitrethrale spannungsarme Schlinge, ein inzwischen weitgehend standardisiertes Verfahren (2). Es gibt zu diesem Vorgehen ausreichend lange Nachbeobachtungszeiten, und die Ak-

zeptanz ist hoch. In diesen Tagen erschien eine Arbeit (3), die noch einmal den Nutzen dieser Operation in Hinblick auf die Inkontinenz unterstreicht.

Literatur:

1. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R et al.: Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 861–10.
2. Albers P, Heidenreich A (Hrsg.): Standardoperationen in der Urologie. 1. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.

FAZIT

Bei der Harninkontinenz der Frau ist mit einer medikamentösen Behandlung nur einer geringen Zahl von Patientinnen zu helfen. Große Unterschiede sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit scheinen zwischen den verschiedenen fünf Substanzen, die im Handel sind, nicht zu bestehen (siehe Tabelle). Dies bedeutet, dass ein heute standardisiertes operatives Verfahren (die mitturethrale spannungsarme Schlinge) in jedem Falle diskutiert werden sollte.

3. Wei JT, Nygaard I, Richter HE et al.: A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med* 2012; 366: 2358–2367.

Interessenskonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

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

Hydroxyethylstärke bei schwerer Sepsis – nicht verwenden!

Der Gedanke, den Verlust an intravasalem Volumen mit Hilfe kolloidaler Lösungen zu kompensieren, geht bis in die fünfziger Jahre zurück. Die Präparate Macrodex® und Rheomacrodex® wurden in Deutschland vom Markt genommen, da das darin enthaltene Kolloid (Dextran) in verschiedenen Organen gespeichert wird und dadurch nachteilige Effekte bewirkt wurden. Außerdem konnte es schwere anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Die Hydroxyethylstärke (HES) ist aber nach wie vor im Handel. In einer großen randomisierten, pro-

spektiven, doppelblinden, polyzentrischen Studie wurde jetzt geprüft, ob diese Substanz der einfachen Ringer-Acetat-Lösung über- oder unterlegen ist. Untersucht wurden 798 Patienten. Bei der Randomisierung ergaben sich bezüglich der Ursachen der Sepsis, des Alters und des Geschlechtes praktisch keine Unterschiede. Die Ergebnisse der Studie zeigt folgende Tabelle (1). Die Kaplan-Meier-Kurve (1) zeigt, dass beide Behandlungsmethoden in den ersten zehn Tagen kaum einen Unterschied ergeben, dass die Kurven aber da-

nach auseinanderstreben. Die Autoren führen dies u. a. darauf zurück, dass die Nierenersatztherapie mit all ihren Komplikationen in der Gruppe der HES-Patienten häufiger notwendig war. Sicher spielen auch die häufigeren Blutungen eine wichtige Rolle. Wie dem auch sei: es bleibt der Schluss, dass man zur Verwendung von HES in dieser Indikation nicht raten kann. Wie es sich mit anderen Derivaten der Hydroxyethylstärke oder mit anderen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie zum Beispiel Gelafundin® verhält, ist wohl offen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie nach (1)

Kriterien	HES 398 Pat.	Ringer-Ace- tat 400 Pat.	RR	CI	p
gestorben bis zum 90. Tag	201 (51 %)	172 (43 %)	1,17	1,01–1,36	0,03
Nierenersatztherapie nötig	87 (22 %)	65 (16 %)	1,35	1,01–1,80	0,04
Schwere Blutung	38 (10 %)	25 (6 %)	1,52	0,94–2,48	0,09

Während der redaktionellen Bearbeitung dieses Artikels erschien eine weitere Arbeit zum gleichen Thema (2). Hier wurden randomisiert 1.163 Patienten einer Intensiv-Station untersucht, die eines Flüssigkeitsersatzes bedurften. Die Ergebnisse dieser Studie gleichen denen der hier vorgestellten (1) erstaunlich: Die Mortalität betrug in der Gruppe, die Salzlösung erhielten, 18 %, in der HES-Gruppe 17 %. Die Gefahr, einen Nieren-

schaden zu erleiden, war in der HES-Gruppe höher (34,6 % versus 38 %, $p = 0,005$).

Literatur

1. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al.: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124–134.

FAZIT

Hydroxyethylstärke ist Ringer-Azetat in der Indikation „Behandlung der schweren Sepsis“ unterlegen. Auch bei der allgemeinen Indikation „Flüssigkeitsersatz bei Patienten einer Intensivstation“ ist Hydroxyethylstärke wegen häufigerer Nierenschäden eher nachteilig.

2. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al.: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–1911.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Was uns sonst noch auffiel

Die Macht der Werbung

Der Arzneimittelmarkt ist weniger ein Markt, sondern eher eine merkwürdige Ansammlung von Regularien, Privilegien, Besitzrechten und politischen Einflussnahmen. Er hält immer wundersame Überraschungen bereit, vor allem solche, die mit dem (pharmakologischen) Verstande kaum, mit der Ironie schon eher und am besten vielleicht mit der Satire zu bewältigen sind.

Omeprazol vs. Pantoprazol

Da hat im Jahre 2007 die KBV in Zusammenarbeit mit der AkdÄ eine recht detaillierte Empfehlung zu den Protonenpumpenhemmern in „Wirkstoff aktuell“ veröffentlicht, in der ausführlich dargelegt wird, warum die Referenzsubstanz Omeprazol die preisgünstigste Therapiemöglichkeit darstellt und andere

Protonenpumpenhemmer nicht nur keinen pharmakologischen Vorteil bieten, sondern dazu noch wesentliche Preisnachteile aufweisen (1). Das Verschreibungsverhalten hat das danach aber nicht wesentlich geändert, obwohl die DDD-Kosten im Jahre 2004 für Pantoprazol noch 2,44 Euro, für Omeprazol damals aber nur 1,22 Euro betragen. Immerhin wird im Arzneiverordnungs-Report 2007 das Einsparpotential bei Substitution von Pantoprazol durch Omeprazol auf damals noch 53,9 Mill. Euro beziffert (2).

Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass das damalige Bundesministerium für Gesundheit im Jahre 2006 entgegen dem Votum einer Arbeitsgruppe einem vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) eingebrachten Änderungs-

antrag Geltung verschaffte und die DDD-Werte für die damals noch patentgeschützten Protonenpumpenhemmer Pantoprazol, Lansoprazol und Rabeprazol halbierte (und für Esomeprazol von 30 mg auf 20 mg reduzierte). Dadurch kam es auch zu einer deutlichen – und wohl taktisch erwünschten – Verminderung des rechnerischen Einsparpotentials durch Omeprazol (2).

Man mag daher durchaus argwöhnen, dass Verschreibungsgewohnheiten mit Pharmakologie wenig, mit der Psychologie der Werbung durch die Pharmaindustrie eher viel zu tun haben müssen. Pantoprazol hat in den Folgejahren in den Statistiken weiterhin Verschreibungsvolumina von ungefähr jährlich 300 Mill. Euro errungen, mittlerweile ist es nicht mehr weit von den entsprechenden Ver-

schreibungsvolumina für Omeprazol entfernt (Abb. 1).

Die DDD-Kosten beider Wirkstoffe haben sich nun nach Einführung von Generika angeglichen und sind auf Basis der 2006 angepassten DDD-Werte für Pantoprazol (0,32 Euro) sogar niedriger geworden als für Omeprazol (0,44 Euro) (3).

Therapeutische Qualität eher zweitrangig?

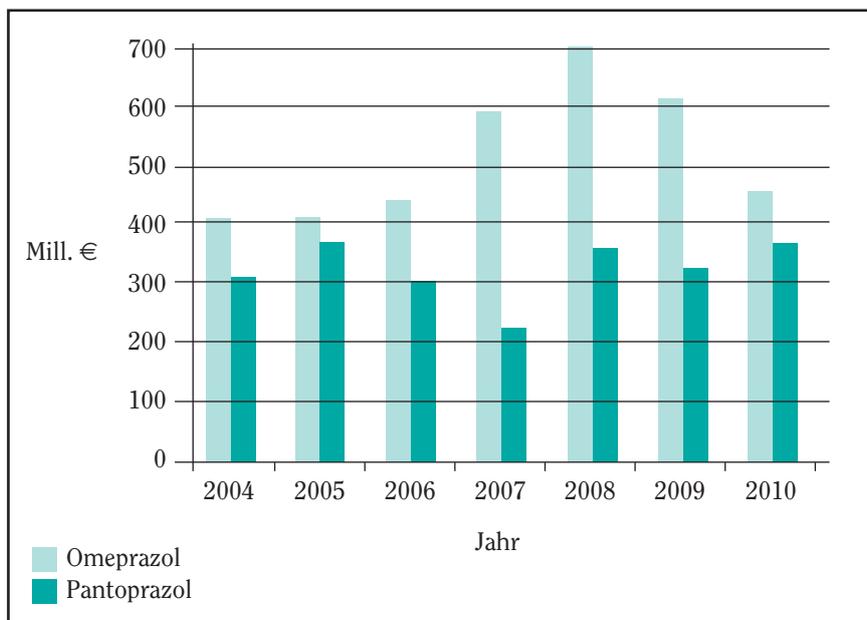
In seinem Werbeklassiker „The Hidden Persuaders“ gab Vance Packard 1957 einen wichtigen Hinweis zur notwendigen Werbestrategie, nämlich dass man in Werbeanzeigen der pharmazeutischen Industrie weniger die Qualität eines Arzneimittels bewerben sollte, sondern eher das Selbstbildnis des Arztes als „all-powerful healer“: „...put the spotlight in ads on the doctor rather than overstress the ‚medical qualities‘ of the drug.“ (4)

Aggrenox® vs. ASS

An diesen Grundsatz hält sich nun die Pharmaindustrie offenbar seither und das durchaus mit einem sehr beachtlichen Erfolg, wie das nächste Beispiel des Thrombozytenaggregationshemmers Aggrenox® zeigt. Die Wirkstoffkombination von Acetylsalicylsäure (ASS) mit dem altbekannten Dipyridamol, das schon vor über 25 Jahren wegen des bewiesenen Steal-Phänomens komplett abgehalftert schien, feierte plötzlich wieder fröhliche Urständ: die zu Lasten der GKV verordneten definierten Tagesdosen (DDD) stiegen von 7,4 Mill. DDD im Jahre 2004 bis auf beeindruckende 36,4 Mill. DDD im Jahre 2010 (Abb. 2).

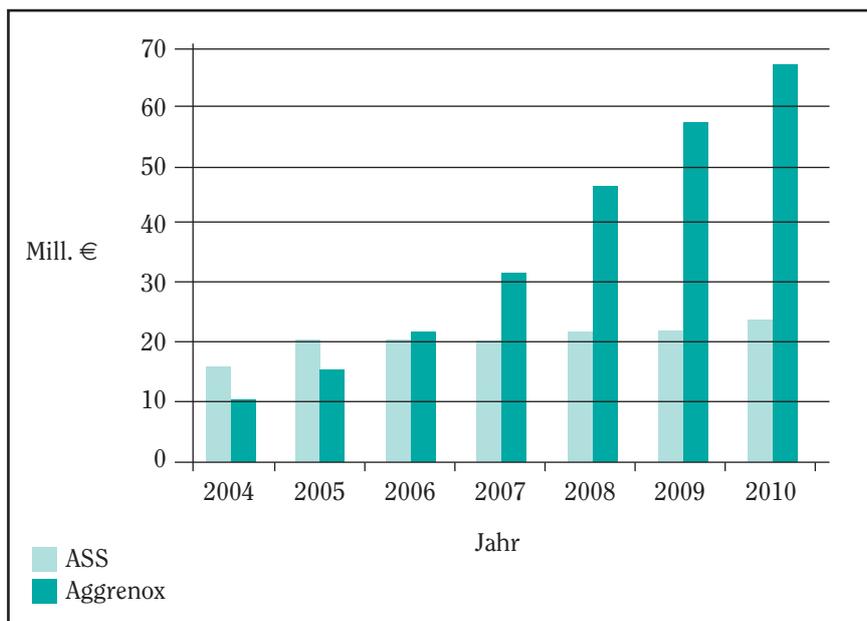
Die DDD-Kosten für Aggrenox® stiegen im gleichen Zeitraum von 1,35 Euro auf 1,84 Euro. So nimmt es nicht Wunder, dass sich die vom Aggrenox®-Hersteller Boehringer Ingelheim beauftragte Werbeagentur MARVECS aus Ulm rühmt, sie habe das Ziel, „den Share-of Voice von Aggrenox, des Präparats zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen,“ deutlich erhöht (5). Kein Wunder auch, dass Boehringer verlauten ließ: „Wir haben unsere hoch gesteckten Ziele erreicht. Seitdem MARVECS uns unterstützt,

Abbildung 1:



Jährliche Verordnungskosten von Omeprazol- und Pantoprazol-haltigen Arzneimitteln zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
Quelle: Arzneiverordnungs-Report 2005–2011

Abbildung 2:



Jährliche Verordnungskosten der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure und Aggrenox® zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
Quelle: Arzneiverordnungs-Report 2005–2011

konnten die Umsätze mit zweistelligen jährlichen Zuwachsraten gesteigert werden.“ (5)

So weit könnte man es noch rein sportlich nehmen. Aber es geht weiter, denn Boehringer sieht den Grund für den Erfolg vor allem im gut geführten und hoch motivierten MARVECS-Team, dem es gelungen sei, „die Kernvorteile von

Aggrenox fundiert und damit nachhaltig bei der Zielgruppe der Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten (API) zu ver-

¹ Auch auf die Arbeit „Aggrenox® bei Schlaganfall weniger wirksam als ASS“, AVP Mai 2012, S. 58–59 (Frank P. Meyer) sowie AVP Juni 2009, S. 86–88, AVP Jan. 2007 S. 5–7 und AVP Okt. 2006 S.114 sei in diesem Kontext verwiesen. Seit 2006 begründet AVP, warum Aggrenox® sinnlos ist. Gegen die Werbung und industrieabhängigen opinion leader haben wir (AVP) nur bescheidene Chancen.

mitteln“.[...] Wir haben für dieses Projekt eine intensive Erfolgskontrolle eingeführt. Dabei haben die Day-after-Visit-Recalls schon nach kurzer Zeit überdurchschnittlich gute Werte ergeben“.

(5)
Apropos vermeintliche „Kernvorteile von Aggrenox“: 100 Retardkapseln (mit 25 mg ASS pro Kapsel) kosten derzeit 92,08 Euro, 100 ASS Tabletten mit 100 mg Acetylsalicylsäure kosten ungefähr 3,00 Euro. Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen hat erst kürzlich nach eingehender Studienanalyse geschlossen:

„Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozyten-Aggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Zusatznutzen steht ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber. [...] Dieser größere Schaden ergibt sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie.“ (6)¹

Da sei dann der obigen „API-Zielgruppe“ doch geraten, Erich Kästners kurzen

Reim „Was auch geschieht!“ aus „Gesang zwischen Stühlen“ zu bedenken:

„Was auch immer geschieht:
Nie dürft ihr so tief sinken,
von dem Kakao, durch den man euch zieht,
auch noch zu trinken!“

Literatur

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pantoprazol (Pantozol® 20 mg, 40 mg; Rifun® 20 mg, 40 mg). Dtsch Arztebl 2007; 104: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 03/2007.
2. Schwabe U: Analogpräparate. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007; 111–148.
3. Mössner J: Magen-Darm-Mittel und Laxantien. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007; 667–694.
4. Packard V: Marketing eight hidden needs. In: The Hidden Persuaders. New York: Washington Square Press, 2012; 68–78.

5. Mit MARVECS nochmals durchgestartet: Boehringer-Ingelheim erfolgreich mit Aggrenox: <http://www.pharmazeitung.de/Mit-MARVECS-nochmals-durchgestartet-Boehringer-Ingelheim-erfolgreich-mit-Aggrenox.794.php>. Pharma-Zeitung.de; Artikel vom 30. November 2009. Zuletzt geprüft: 9. Juli 2012.

6. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG): Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA : https://www.iqwig.de/download/A09-01_Kurzfassung_Abschlussbericht_Dipyridamol_ASS_nach_Schlaganfall_oder_TIA.pdf. Kurzfassung des Abschlussberichts A09-01, Version 1.0 vom 14. Februar 2011. Zuletzt geprüft: 9. Juli 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Der Anti-Aging-Durchbruch ist gelungen.

Mit dieser Überschrift flattert eine Reklame auf den Schreibtisch meiner Frau, indem ein Ubiquinol-Q10 angepriesen wird, mit dem 800 % mehr Energie für Herz, Geist und Gesundheit erreicht wird als durch das herkömmliche Q 10. Die Monatspackung kostet 39,70 Euro und ist durch Versand zu beziehen, die zweite Monatspackung ist gratis.

Man ist doch immer wieder erstaunt, wie Betrüger versuchen, Menschen Geld aus der Tasche zu ziehen. Und dies ganz schamlos und öffentlich. Dabei ist doch im Strafgesetzbuch alles eindeutig geregelt:

§ 263 Betrug

(1) Wer in der Absicht, sich ... einen rechtswidrigen Vermögensvorteil zu verschaffen, das Vermögen eines anderen dadurch beschädigt, dass er durch Vorspiegelung falscher ... Tatsachen einen Irrtum erregt ... wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Der Versuch ist strafbar.

(3) In besonders schweren Fällen ist die Strafe Freiheitsstrafe von sechs Monaten bis zu zehn Jahren. Ein besonders schwerer Fall liegt in der Regel vor, wenn der Täter

1. gewerbsmäßig handelt

2. ... in der Absicht handelt, durch die fortgesetzte Begehung von Betrug eine große Zahl von Menschen in die Gefahr des Verlustes von Vermögenswerten zu bringen

Es ist bei dieser klaren gesetzlichen Regelung für den juristischen Laien schwer verständlich, dass diese Ubiquinol-Q10-Werbung keine Behörde und keinen Staatsanwalt interessiert.

Hö