



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 GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenanartikeln – 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 2010



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

Das aktuelle Thema

Aktuelle Pharmakotherapie des Asthma bronchiale beim Erwachsenen Seite 22

Therapie aktuell

Bronchiectasen: Empfehlungen zur Therapie Seite 25

Die Behandlung der Enuresis – der aktuelle Stand Seite 28

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Zypadhera® – ein neues Depot-Neuroleptikum Seite 30

Orale Antikoagulation mit Dabigatran bei Vorhofflimmern Seite 32

Naftidrofuryl (z. B. Dusodril®) bei Claudicatio intermittens? –
Eine Meta-Analyse soll Klarheit bringen Seite 33

Neue Arzneimittel 2009 Seite 35

Neuzugelassene Arzneimittel

Cimzia® (Certolizumab Pegol) Seite 38

Simponi® (Golimumab) Seite 39

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tamsulosin kann zu Komplikationen nach Kataraktoperationen führen Seite 41

Zitate

Enalapril und Losartan bei Diabetes mellitus Typ 1 Seite 42

In eigener Sache

Leserbrief und Schlusswort:
Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet Seite 43

Terminankündigungen Seite 44

Aktuelle Pharmakotherapie des Asthma bronchiale beim Erwachsenen

I. Einleitung

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Etwa 10 % der kindlichen und 5 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland sind an Asthma erkrankt. Im Kindesalter ist es die häufigste chronische Erkrankung. Genetische Faktoren einerseits und Umwelteinflüsse andererseits haben einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation und den Verlauf der Krankheit.

Das Ziel der medikamentösen Therapie besteht in der Suppression der asthmatischen Entzündung, in der Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und der Atemwegsobstruktion.

Die Medikamente werden in Controller (Dauermedikation zur Langzeitkontrolle) und in Reliever (Bedarfsmedikation) unterteilt (Tab. 1).

Eine Besonderheit des Asthma bronchiale besteht darin, dass durch die Inhala-

tionstherapie mit geringeren Wirkstoffmengen höhere topische Konzentration erzielt werden können – bei gleichzeitiger Reduktion systemischer Nebenwirkungen. Orale Medikamente sind nur indiziert bei unzureichender Wirkung inhalativer Präparate bzw. dann, wenn bei einem Patienten eine Inhalation trotz Schulung nicht möglich ist.

II. Stufenweiser Aufbau („Step up- Prinzip“) in der Langzeittherapie

Die wichtigste Änderung in den aktuellen GINA–Leitlinien (1) ist das Verlassen der Schweregrad–definierten Asthmatherapie. Anstelle von Schweregraden wird in Kategorien der Asthmakontrolle (Tab. 2, Abb. 1) gedacht. Die zur Definition der Schweregrade herangezogenen Kriterien werden durch eine Liste von klinisch relevanten Variablen ersetzt. Dabei fließen zur Beurteilung der Kontrolle neben Symptomen tagsüber oder nachts und der Einschränkung der Lungenfunktionsparameter auch die krankheitsbedingte Begrenzung der täglichen

Aktivität und die Häufigkeit der Anwendung von Notfallmedikamenten mit in die Bewertung ein. Zusätzlich finden die Zahl der Exazerbationen und damit auch die Häufigkeit von Notfallinterventionen bzw. Hospitalisierungen Berücksichtigung. Ferner wird die Bedeutung der Lungenfunktionsparameter relativiert. Auf die bisherige Graduierung (PEF bzw. FEV1 in > 80 %, < 80 bis > 60 bzw. < 60 % des Soll- bzw. Bestwertes) wird verzichtet. Stattdessen wird alleine eine Grenze bei 80 % des Soll- bzw. Bestwertes als Kriterium zur Beurteilung der Asthmakontrolle eingeführt. Auf der Grundlage der oben dargestellten Kriterien werden drei Stufen oder Kategorien der Asthmakontrolle definiert (Tab. 2).

Jeder Patient wird zu jedem Zeitpunkt einer dieser Asthmakontrollebenen zugeordnet. Die Ebenen sollen bei der Betreuung von Asthmatikern als Entscheidungshilfe dafür dienen, ob eine Therapie an den aktuellen Status (Krankheitsaktivität) angepasst werden muss oder nicht und ob die Behandlung reduziert oder intensiviert werden muss. Wie bei den vorangegangenen Empfehlungen werden die Medikamente in Reliever (kurz- bzw. schnellwirkende bronchodilatatorische Medikamente („Notfallmedikamente oder Bedarfsmedikamente“) und Controller („Dauermedikamente“) unterteilt. Ebenso wie in den vorangegangenen Einteilungen nach Schweregraden kommt in allen Behandlungsstufen ein kurz- bzw. raschwirkender Bronchodilatator zum Einsatz. Neben diesen Bedarfsmedikamenten wird ab Stufe 2 bis 5 die Behandlung durch Dauermedikamente („Controller“) ergänzt (2), zu denen entweder anti-entzündliche Medikamente, langwirksame Bronchodilatoren oder andere gehören (Abb.1).

Im Gegensatz zu den bisherigen Empfehlungen wird durch den Gebrauch der

Tab. 1 Übersicht über die zur Behandlung des Asthma zur Verfügung stehenden Medikamente

<i>Controller (Langzeitkontrollmedikamente)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Inhalative Kortikosteroide (ICS): Beclomethason, Budesonid, Fluticason, Mometason • Inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA = „long-acting beta2-agonists“): Formoterol, Salmeterol • Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA): Montelukast • Theophyllin • Fixe ICS/LABA-Kombination: Budesonid/Formoterol; Salmeterol/Fluticason
<i>Reliever (Bedarfstherapeutika)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Inhalative kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA = „short-acting beta2-agonists“), z. B. Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin • Formoterol (bei Dauermedikation mit ICS; Tageshöchstdosis beachten) • Inhalatives Anticholinergikum, z. B. Ipratropiumbromid (im akuten Asthmaanfall) • Systemisches Kortikosteroid, z. B. Prednisolon (im Falle einer Exazerbation für wenige Tage)

Tabelle 2: Ebenen der Asthma-Kontrolle

Kriterium	kontrolliert (alle Kriterien erfüllt)	Asthma teilweise kontrolliert (ein Kriterium in einer Woche erfüllt)	nicht kontrolliert
Symptome tagsüber	keine (≤ 2 x pro Woche)	< 2 x pro Woche	3 oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten“ Asthmas in einer Woche erfüllt
Einschränkungen von Aktivitäten	keine	irgendeine	
nächtliche Symptome / nächtliche Erwachen	keine	irgendeine	
Bedarf an Reliever/ Notfallbehandlung	kein/e (≤ 2 x pro Woche)	< 2 x pro Woche	
Lungenfunktion (PEF oder FEV ₁)	normal	< 80 % des Sollwertes (FEV) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbationen*	keine	1 x oder mehr pro Jahr	1 x pro Woche

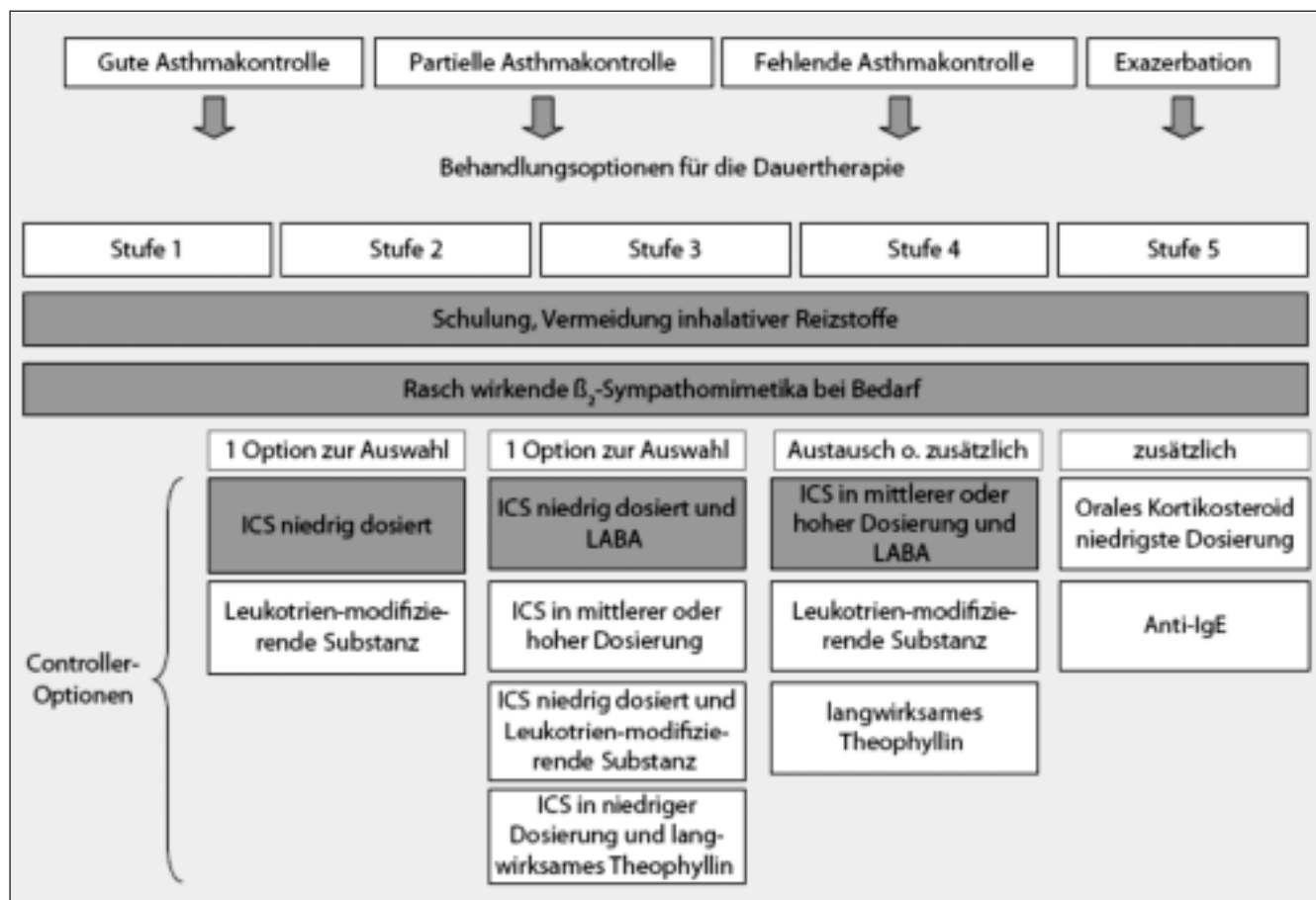
* Jede Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein nicht kontrolliertes Asthma.

Bedarfs- bzw. Reliever-Medikation unkontrolliertes Asthma mitdefiniert. Die häufige Anwendung sollte daher eine Intensivierung der Dauer- statt der Controller-Medikation nach sich ziehen. Ein geringer Bedarf an kurzwirksamen Beta-

2-Mimetika (Notfallmedikament) stellt somit sowohl ein wichtiges Ziel der Asthmakontrolle als auch ein Kriterium für den Erfolg der Therapie dar. Ist es möglich, die Asthmakontrolle zumindest über drei Monate aufrechtzuerhalten,

kann die Medikation schrittweise zurückgenommen werden. Ist die Erkrankung (z. B. 1 – 2 Monate, inhalative Kortikosteroide ≥ 3 Monate) längere Zeit stabil, kann die Therapie stufenweise reduziert werden. Falls keine ausreichende

Abbildung 1: Die GINA-2006 Leitlinie empfiehlt ein 5-stufiges Vorgehen (2). Die Stufen definieren sich über das Ausmaß der Asthmainstabilität entsprechend der in Tab. 2 aufgeführten Parametern. (LABA langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, ICS inhalative Kortikosteroide). In grau unterlegt sind die primär empfohlenen Maßnahmen)



Krankheitskontrolle mit der Initialtherapie (z. B. innerhalb eines Zeitraumes von 1 Monat) erzielt wird, sollten die Behandlung überprüft (z. B. Therapieadhärenz) und ggf. eine weitere Diagnostik begonnen werden.

Aktuell existieren derzeit nur wenige gesicherte Daten in welcher zeitlichen Abfolge die Rücknahme der medikamentösen Behandlung („Deeskalation“; „Step-down“) beim Asthma bronchiale, das mit einer inhalativen Steroidtherapie (ICS) gut kontrolliert ist, erfolgen sollte. Bei „guter Asthmakontrolle“ unter täglicher Gabe eines ICS ist eine steroidsparende Deeskalation mit einer einmal täglichen inhalativen Kombinationstherapie mit ICS/LABA eine sichere therapeutische Alternative (3). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine aktuelle pädiatrische Studie (4).

Die inhalativen Kortikosteroide (ICS) sind die wichtigsten Medikamente in der Langzeittherapie des Asthma bronchiale (Tab. 3).

Falls mit einer niedrig dosierten ICS-Therapie (z. B. Fluticason ≤ 250 g/Tag oder Budesonid ≤ 400 g/Tag) keine ausreichende Asthmakontrolle (evident z. B. durch weiterhin vorhandene Symptome oder weiteren Gebrauch von Reliever-Medikation) erzielt wird, ist eine Intensivierung der Controllertherapie indiziert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Dosis-Wirkungs-Kurven der ICS für den überwiegenden Teil der Wirksamkeitsparameter beim Asthma relativ flach verlaufen. Dies bedeutet, dass ICS

zwar in einem niedrigen Dosisbereich signifikante Besserungen der Asthmakontrolle erzielen können, aber eine weitere Dosissteigerung nur zu relativ geringen Steigerungen der Effekte führt.

Dagegen ist bei mittelschwerem und schwerem Asthma die Gabe eines inhalativen Beta-2-Sympathomimetikums (LABA, „long-acting beta-2-agonist“) wirksamer als die 2- bis 4fache Dosissteigerung des topischen Steroids. Diese Überlegenheit der LABA/ICS-Kombination ist auch für ein geringgradig ausgeprägtes Asthma (Tagesdosen von Budesonid im 200- bis 400 g-Bereich) belegt.

Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) wie Montelukast sind kein Ersatz für ICS in der Therapie des persistierenden Asthmas. Als Kombinationspartner mit ICS ist ein Nutzen nachweisbar und erscheint häufig realistisch. Zudem ist Montelukast eine (sehr teure) Therapieoption für Patienten, die eine Glukokortikoidtherapie kategorisch ablehnen. Das Medikament ist zur Behandlung des schweren Asthmas nicht zugelassen.

Die langwirksamen Beta-2-Mimetika (LABA) Formoterol und Salmeterol repräsentieren das zweite Standbein der Therapie des persistierenden Asthmas. Insofern war die Einführung fixer Kombinationspräparate aus ICS und LABA (Salmeterol/Fluticason, Formoterol/Budesonid) ein konsequenter Schritt. Jedoch ist eine Überlegenheit der fixen ICS/LABA-Kombination gegenüber der freien LABA und ICS-Kombination in einer randomisierten Studie bislang

nicht belegt. Ein wichtiger Unterschied zwischen Formoterol und Salmeterol liegt in dem früheren Beginn der Bronchodilatation nach Inhalation. Formoterol besitzt eine innerhalb von 1–2 Min. nachweisbare bronchodilatatorische Wirkung, während der Effekt des Salmeterols 20 – 30 Min. nach Inhalation klinisch evident wird. Dieser Unterschied zwischen Formoterol und Salmeterol lässt sich auch für die fixen Kombinationen nachweisen.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften von Formoterol bietet die fixe Kombination Formoterol/ Budesonid eine bessere Anpassungsfähigkeit der Asthmathherapie als die fixe Kombination Salmeterol/Fluticason. Mit Formoterol/Budesonid ist neben der Dauertherapie auch eine Akutintervention möglich. Gegenwärtig wird untersucht, inwieweit durch die zusätzliche Gabe von Formoterol/ Budesonid bei bereits bestehender Dauermedikation mit dieser Kombination eine Therapie der Exazerbation bzw. eine zusätzliche bedarfsorientierte Therapie möglich ist (Asthmathherapie mit einem einzigen Inhalator, sog. Single-Inhaler-Therapie). Die Rationale dieses Vorgehens besteht darin, dass durch die bedarfsorientierte Therapie mit Dosiserhöhung des lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikums eine rasche Symptomminderung und durch die gleichzeitige Applikation einer höheren ICS-Dosis eine Suppression der exazerbierten asthmatischen Entzündungsreaktion erzielt wird. Das sog. GOAL-Konzept („gaining optimal asthma control“), das mit Fluticason und Salmeterol initiiert wurde, bedeutet: Zunächst wird durch eine konsequente antiinflammatorische Therapie die bestmögliche Asthmakontrolle und damit auch die bestmögliche krankheitsbezogene Lebensqualität hergestellt. Anschließend wird eine Langzeittherapie mit dieser individuell adaptierten Kombinationsmedikation durchgeführt.

Tabelle.3: Dosisbereiche inhalativer Kortikosteroide (ICS, Tagesdosis in µg) für Erwachsene. Die Angaben zur Dosierung inhalativer Kortikosteroide beziehen sich auf ein Beclometason-Äquivalent

Wirkstoff	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclomethason Pulver	≤ 500	≤ 1.000	≤ 2.000
Beclometason-HFA ¹	≤ 200	≤ 400	≤ 800
Budesonid	≤ 400	≤ 800	≤ 1.600
Fluticason	≤ 250	≤ 500	≤ 1.000
Mometason	200–400	400–800	800–1200

¹ HFA kürzt das Treibmittel im Dosieraerosol ab. HFA = Hydro-Fluor-Alkane

Literatur

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention (NIH Publication No 02-

3659). Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2006.

2. Gillissen A, Juergens U: Asthma bei Erwachsenen. *Pneumologie* 2008; 5: 7–15.

3. Peters SP, Anthonisen N, Castro M et al.: Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2027–2039.

4. Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mautner DT et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 64–72.

FAZIT

Alle Asthmapatienten, die häufiger als 2-mal/Woche schnell wirksame Bronchodilatoren inhalieren, benötigen eine antientzündliche Behandlung. Die primäre Einleitung einer Kombinationstherapie mit ICS (inhalative Kortikosteroide) und LABA (langwirksame Beta-2-Mimetika) bringt gegenüber der Mono-

therapie mit ICS Vorteile für alle Schweregrade. Nach dem aktuellen internationalen Stufenschema wird nicht nur die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung bemessen, sondern auch das Ansprechen auf die jeweilige Behandlung.

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare von Fa. MEDA, Chiesi, Boehringer, Novartis, GlaxoSmithKline

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Kohlhäufel,
Stuttgart-Gerlingen
martin.kohlhaeufel@klinik-schillerhoehe.de

Therapie aktuell

Bronchiektasen: Empfehlungen zur Therapie

Einleitung

Bronchiektasen sind irreversible Erweiterungen der mittleren und distalen Bronchien. Sie können ein- oder beidseitig, diffus oder lokalisiert vorkommen. Die Einteilung in zylindrische, variköse oder sacciforme Bronchiektasen ist rein deskriptiv, klinische oder therapeutische Konsequenzen ergeben sich hieraus nicht. Die Erkrankung verläuft in der Regel chronisch-progredient. Die anatomischen Veränderungen führen zu einer Behinderung der mucociliären Clearance mit Mukostase und chronischer bakterieller Besiedelung. Häufige Erreger sind: *H influenzae*, *Pseudomonas spp* und *S. pneumoniae*¹. Im Verlauf kommt es zu wiederholten Infekten und einem Fortschreiten der pulmonalen Destruktion mit entsprechenden funktionellen Verlusten. Es wird angenommen, dass sowohl die anatomischen Veränderungen als auch die chronische Infektion und die Immunantwort eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen⁷. Die zugrunde liegenden Ätiologien sind vielfältig und reichen von postinfektiösen Formen bis hin zu seltenen Immundefekten. Die wichtigsten mit Bronchiektasen assoziierten Erkrankungen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Bronchiektasen – Ätiologie

Kongenitale Syndrome:
<ul style="list-style-type: none"> • Cystische Fibrose • Primäre ziliäre Dyskinesie • A-/Hypogammaglobulinämie • Youngs Syndrome (Azoospermie und sinubronchiales Syndrom) • Yellow-nail-Syndrom (Lymphödem, Pleuraerguss, hypertrophe Nägel)
Postinfektiös:
<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Infektionen (Mycobakterien, Staphylokokken, Bordetella pertussis) • Virale Infektionen (Influenza, Masern, Röteln, Adenovirus) • Pilzinfektionen (Histoplasmen, Kokzidomykose) • Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)
Postinflammatorisch:
<ul style="list-style-type: none"> • Inhalationstrauma • Rezidivierende Aspirationen
Vorbestehende bronchopulmonale Erkrankungen:
<ul style="list-style-type: none"> • Bronchiale Tumoren • Kompression des Bronchialbaums von außen • Anatomische Missbildungen (Sequester, Trachomegalie) • Interstitielle Lungenerkrankungen • Bronchiolitis obliterans • Mittellappensyndrom • COPD
Systemerkrankungen:
<ul style="list-style-type: none"> • Kollagenosen • Entzündliche Darmerkrankungen • Sarkoidose

Diagnostik

Leitsymptome sind chronischer Husten mit zähem mukopurulentem Sputum, sowie recurrente Sinusitiden und Bronchitiden. Weitere Symptome können Dyspnoe, Müdigkeit und Hämoptysen sein. Bei der körperlichen Untersuchung sind auskultatorisch diskontinuierliche Rasselgeräusche typisch, lungenfunktionell zeigt sich üblicherweise eine obstruktive Ventilationsstörung; durch narbige Verwachsungen sind aber auch restriktive Ventilationsstörungen möglich. Die High-Resolution CT hat die Bronchographie als bisherigen Goldstandard ersetzt. Vor Einleitung einer Therapie ist eine Sputumuntersuchung mit Erregerbestimmung und Antibiogramm zu empfehlen. Um behandelbare Ursachen auszuschließen sollte bei Bronchiektasen unklarer Genese im Anschluss an die Diagnose eine Ursachen-suche erfolgen.

Therapie

Neben antiinfektiöser und antiinflammatorischer Therapie spielen in der Klinik die mechanische und physikalische Sekretmobilisation sowie die Physiotherapie eine wichtige Rolle. Bei lokal begrenzten Formen kommt in wenigen ausgesuchten Fällen eine operative Sanierung in Frage. Bei unbeherrschbaren Hämoptysen kann als ultima ratio durch eine Bronchialarterienembolisation eine Blutstillung erreicht werden. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankungsursachen und der Symptomatik der betroffenen Patienten ist für jeden Patienten ein individuelles Therapiekonzept zu erstellen.

Indikationen zur Therapie sind: akute und recurrente Exazerbationen, progrediente Lungenfunktionseinschränkungen sowie eine krankheitsbedingte Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit und lebensbedrohliche Komplikationen wie Pneumonien oder Hämoptysen.

Therapieziele: Therapieziele sind eine Vermeidung von Exazerbationen, die funktionelle Verbesserung und Erhaltung sowie die Verlangsamung des Krankheitsprogresses. Langfristig wer-

den eine Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Sterblichkeit angestrebt.

Nichtmedikamentöse Therapien:

Zur Prävention der Mukostase empfiehlt sich eine ausreichende orale Flüssigkeitszufuhr.

Sekretmobilisierende Techniken: Diese bilden die Grundlage der Atemphysiotherapie bei Patienten mit Bronchiektasen. Es werden verschiedene sowohl aktive als auch passive Methoden (z. B. Drainagelagerungen, Vibrationen und Klopfungen) mit unterschiedlichen Hilfsmitteln (z. B. VRP1-Flutter, RC Cornet) eingesetzt. Ein systematischer Review der Cochrane Collaboration ergibt leider eine für eine Empfehlung ungenügende Datenlage¹⁵. Da es sich in der Regel um zeit- und personalaufwendige Techniken handelt, werden aussagekräftige Studien sowohl zum generellen Nutzen als auch zum Vergleich der verschiedenen Maßnahmen benötigt, sind aber nur unter großen Schwierigkeiten realisierbar.

Trainingstherapie: Dass Patienten mit einer COPD von einem körperlichen Training profitieren, ist durch randomisierte und kontrollierte Studien gut belegt^{16,17}. Es gibt analog Hinweise, dass auch Patienten mit Bronchiektasen von einer Trainingstherapie profitieren. In einer allerdings sehr kleinen, aber kontrollierten Studie mit insgesamt 32 Patienten wurden zwei Trainingsgruppen, die ein achtwöchiges Trainingsprogramm entweder alleine oder mit einem zusätzlichen inspiratorischen Muskeltraining absolvierten, sowie eine Kontrollgruppe untersucht. Die Trainingsgruppen zeigten im Anschluss an die Therapie eine Verbesserung der Ausdauer und der Sechs-Minuten-Gehstrecke.

Medikamentöse Therapie:

Prävention: Zur Prävention akuter Bronchitiden bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen werden gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) Impfungen

gegen Influenzavirus- und S. pneumoniae- Infektionen empfohlen¹⁹. Bei Patienten mit COPD ist eine Reduktion der Exazerbationen im Anschluss an die Impfung durch kontrollierte Studien belegt. Eine Übersichtsarbeit zum Nutzen der Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit Bronchiektasen zeigte eine schwache Evidenz für die Impfung²⁰. Daten aus kontrollierten Studien zur Grippeimpfung in dieser Indikation fehlen²¹.

Expektoranzien (Sekretolytika/Mukolytika): Nach einem Review der Cochrane Collaboration ergab sich hierdurch für die Gruppe der Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD eine geringe Verminderung der Exazerbationen und Erkrankungstage²². Es gibt Hinweise aus kleineren Studien, dass auch Patienten mit Bronchiektasen von einer solchen Therapie profitieren könnten. In einer Studie mit 88 Patienten, die Bromhexin (30mg 3/Tag) im Rahmen einer Exazerbation additiv zur antibiotischen Therapie einnahmen, zeigte sich eine Verbesserung der bronchialen Clearance, der Sputummenge und der FEV 1²³.

Osmotische Mukolytika: Die Inhalation von hypertoner Kochsalz-Lösung (3 – 3,5 %) oder trockenem Mannitol führt über osmotische Flüssigkeitsverschiebungen zu einer Verflüssigung der Atemwegssekrete. Nach Inhalation von trockenem Mannitol kommt es zu einem sofortigen Anstieg der bronchialen Clearance. Dieser Effekt hält für etwa 24 Stunden an^{24,25}. Bei Patienten mit Bronchiektasen ließ sich nach einer zwölftägigen Inhalation mit Mannitol (300 mg) eine Verbesserung der Sputum-Viskosität und des Gesundheitszustandes nachweisen Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet²⁶. Die Inhalation von hypertoner Kochsalz-Lösung wurde nicht speziell bei Patienten mit Bronchiektasen getestet. Aufgrund der vorliegenden Daten scheint Mannitol eine Option zur Therapie bei dieser Indikation darzustellen.

Die Daten klinischer Studien zur Therapie mit humaner rekombinanter DNase (Dornase α) bei Erwachsenen mit Bronchiektasen stehen im Gegensatz zu den guten Ergebnissen bei Patienten mit Cy-

stischer Fibrose. In einer Studie zeigte sich nach zweiwöchiger Inhalation mit Dornase keine Verbesserung bezüglich relevanter Endpunkte²⁷. In einer weiteren, groß angelegten plazebokontrollierten Studie mit insgesamt 349 Patienten fand sich nach 24 Wochen sogar eine gesteigerte Anzahl an Exazerbationen und ein größerer FEV1-Verlust als in der Kontrollgruppe²⁸. Es gibt also keinen Grund, Dornase bei Bronchiektasen einzusetzen.

Antibiotika werden zum einen im Rahmen akuter Exazerbationen zum anderen bei schweren Verläufen prophylaktisch zur Beseitigung oder zumindest Eindämmung der bakteriellen Infektion verwandt. Zur Therapie akuter Infektionen ist in der Regel eine orale Therapie mit einem Fluorchinolon der dritten oder vierten Generation ausreichend²⁹. Im Falle einer schweren Exazerbation besteht die Indikation zur parenteralen Antibiotikatherapie. Hier sind gramnegative Problemkeime wie *P. aeruginosa* zu berücksichtigen. Zur Therapie werden Fluorchinolone und pseudomonasaktive Cephalosporine bzw. Penicilline – üblicherweise als Kombinationstherapie (Pseudomonas-aktives Betalactam-Antibiotikum wie z. B. Meropenem plus Fluorchinolon z. B. Ciprofloxacin oder Aminoglykosid z. B. Gentamycin) – empfohlen³⁰. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infekten sollte die initiale Antibiotikatherapie individuell an vorangegangene Resistenztestungen angepasst werden. Generell gilt: Bei bekanntem Erreger sollte gezielt nach Antibiotogramm therapiert werden. Der Bakteriologe muss genau über die klinische Problematik informiert sein. Einfach das Sputum einzusenden mit der Maßgabe „pathogene Keime + Resistenz“ ist zwar einfach aber fahrlässig. Die Behandlung sollte in der Regel so lange fortgeführt werden, bis eine deutliche klinische Besserung eingetreten und der Patient fieberfrei ist (Gesamtbehandlungsdauer meist 7–14 Tage).

Patienten mit schweren Verläufen und häufigen Exazerbationen können von einer prophylaktischen Antibiotikatherapie profitieren. Es werden drei unterschiedliche Strategien beschrieben:

- Inhalative Gabe z. B. monatlich alternierend
- Orale Gabe über einen längeren Zeitraum, mindestens vier Wochen
- Intravenöse Gabe über zwei bis drei Wochen in fixen Abständen z. B. alle zwei bis drei Monate

Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration untersuchte neun Studien mit insgesamt 378 Patienten zur prolongierten Antibiotikatherapie bei Bronchiektasen, darunter sechs Studien zu oralen und drei zu inhalativen Therapien. Die Therapiedauer reichte von vier Wochen bis zu zwölf Monaten. In sechs der Studien zeigte sich unter Therapie eine Verbesserung bezüglich der Exazerbationen in Häufigkeit oder Intensität. Ein relevanter Effekt in Bezug auf die Lungenfunktion zeigte sich jedoch nicht. Bei limitierter Aussagekraft aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien zeigt sich ein – wenn auch geringer – Vorteil der prophylaktischen Antibiotikatherapie gegenüber einer Plazebotherapie³¹. Eigenen Daten zufolge zeigt sich nach einer 14 tägigen pseudomonaswirksamen antibiotischen i. v. Therapie im Intervall von 3 Monaten bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 30 Monaten eine Konservierung des funktionellen Status gemessen an FEV-1 und 6-Minuten-Gehstrecke³².

Antientzündliche Therapie:

Glukokortikoide: Bei Patienten mit Bronchiektasen wird die chronische Entzündung der Atemwege als ein begünstigender Faktor für die fortschreitenden lungenfunktionellen Verluste angesehen. Häufig weisen die Patienten auch Asthma-ähnliche Symptome auf, sodass in diesen Fällen von einer hyperreagiblen Komponente auszugehen ist. Es ist zu vermuten, dass Glukokortikoide einen positiven Einfluss auf die Symptomatik, die Exazerbationen und den Verlauf der Lungenfunktion haben.

Inhalative Glukokortikoide (ICS): In einer systematischen Übersicht kontrollierter klinischer Studien zur Wirksamkeit von ICS bei Patienten mit Bronchiektasen mit Einschluss von sechs Studien zeigte sich bezüglich der untersuchten Endpunkte (Spirometrie, Ver-

lauf der Exazerbationen, Sputummenge) kein Vorteil gegenüber den Plazebokontrollen. Da die Qualität der eingeschlossenen Studien nicht optimal war, ist die Aussage begrenzt. Es besteht somit eine unzureichende Evidenz für den Einsatz von ICS bei Patienten mit Bronchiektasen³³. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit systemischer Steroide in der Dauertherapie oder im Rahmen akuter Exazerbationen fehlen³⁴.

Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente: Obgleich größere kontrollierte Studien zu nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten fehlen, gibt es Hinweise, dass sie über eine Regulation proinflammatorischer Chemokine zu einer Reduktion der bronchialen Entzündungsreaktion beitragen können. Die vorliegenden Daten sind jedoch spärlich.

Bronchodilatoren: Die Mechanismen der Atemwegsobstruktion bei Patienten mit Bronchiektasen sind weitgehend ungeklärt. Oft zeigt sich jedoch eine Besserung nach Broncholyse, so dass Bronchodilatoren in der Klinik häufig zur Symptomkontrolle verwandt werden. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika³⁷, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika³⁸, Anticholinergika³⁹ oder Methylxantinen⁴⁰, die einen routinemäßigen Einsatz begründen würden, liegen nicht vor.

Literatur

Hier als Fußnote: Die Ziffern verweisen auf das Literaturverzeichnis der vollständigen Arbeit. Dieses kann unter www.akdae.de abgerufen werden. Beim Manuskript handelt es sich um die stark gekürzte Form einer ausführlichen Darstellung.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den AutorInnen verneint.

Franziska C. Trudzinski, Homburg / Saar

*Dr. med. Andreas Gröschel
Prof. Dr. Gerhard W. Sybrecht
franziska.trudzinski@uks.eu*

FAZIT

Die wesentlichen Behandlungsziele bei Patienten mit Bronchiektasen sind die Vermeidung der Exazerbationen, eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität sowie die Prävention von weiteren funktionellen Verlusten, lebensgefährlicher Komplikationen und vorzeitiger Sterblichkeit.

Im Anschluss an die Diagnose sollte bei Bronchiektasen unklarer Ursache zunächst eine Ursachensuche erfolgen.

Patienten mit nachgewiesenen Bronchiektasen sollten inhalative Noxen wie Tabakrauch, Staubexposition am Arbeitsplatz u. a. meiden.

Gemäß den STIKO Empfehlungen wird eine Impfung gegen Influenzavirus- und *S. pneumoniae*- Infektionen empfohlen. Eine Dehydratation sollte vermieden

werden. Für den Einsatz von Expektoranzien gibt es keine hinreichenden Daten, die einen routinemäßigen Einsatz begründen könnten.

Alle Patienten mit symptomatischen Bronchiektasen sollten eine Physiotherapie mit Patientenschulung und Trainingstherapie erhalten.

Exazerbationen müssen prompt behandelt werden. Akute unkomplizierte Exazerbationen können zunächst oral therapiert werden. In schwerwiegenden Fällen ist eine stationäre Aufnahme mit gezielter intravenöser Antibiotikatherapie notwendig.

Patienten mit wiederholt schweren Exazerbationen (> 3 pro Jahr) oder höhergradig eingeschränkter Lungenfunktion profitieren von einer prophylaktischen Anti-

biotikatherapie. Aufgrund einer möglichen Resistenzentwicklung werden regelmäßige Sputumkontrollen und eine antibiogrammgerechte Therapie empfohlen. Es sollte nicht einfach das Sputum kommentarlos eingesandt, vielmehr sollte der Bakteriologe in die Therapie mit eingebunden werden. Die Art der Applikation muss individuell auf den Allgemein- und Gesundheitszustand des Patienten angepasst werden.

Die Aerosoltherapie mit topisch wirksamen Glukokortikoiden ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils in der Dauertherapie einer systemischen Glukokortikoidtherapie vorzuziehen. Systemische Steroide sollten wenn überhaupt nur kurzfristig im Rahmen schwerer Exazerbation verwendet werden.

Die Behandlung der Enuresis – der aktuelle Stand

Epidemiologie

Enuresis (nocturna) oder nächtliches Einnässen ist definiert als eine normale vollständige Blasenentleerung am falschen Platz und zur falschen Zeit. Das früher als Enuresis diurna bekannte Einnässen tagsüber wird richtiger als Harninkontinenz bezeichnet und beschreibt einen ungewollten Harnabgang mit Blasendysfunktion (1;2). Die Prävalenz der Enuresis nocturna im Grundschulalter lag in verschiedenen internationalen Studien zwischen 6 und 10 Prozent mit einer deutlichen Knabenwendigkeit (1;3). Therapeutisch relevante Untergruppen sind die monosymptomatische (monosymptomatic nocturnal enuresis MNE) bzw. die nicht-monosymptomatische Enuresis. Bei letzterer bestehen zusätzlich Miktionsauffälligkeiten (Drangsymptome, Miktionsaufschub, Dyskoordination) und/oder Harninkontinenz tagsüber. Die Unterteilung in primäre und sekundäre Enuresis entsprechend dem anamnestisch längsten trockenen Zeitraums (< 6 Monate vs. > 6 Monate) ist demgegenüber für das thera-

peutische Vorgehen von geringerer Bedeutung.

Ätiologie und Pathogenese

Genetische Faktoren haben die größte ätiologische Bedeutung für die Enuresis nocturna, wobei es sich um ein genetisch heterogenes Störungsbild handelt. Umweltfaktoren üben demgegenüber eher einen modulierenden Einfluss aus. Die aktuelle Forschung deutet auch auf eine pathophysiologische Heterogenität hin mit daraus resultierend unterschiedlichem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen (1). Normalerweise entwickelt sich in der frühen Kindheit ein hormonell gesteuerter circadianer Rhythmus der Urinproduktion mit einer bis zu 50% igen Reduktion in der Nacht. U. a. reguliert Arginin-Vasopressin (AVP) die Ausscheidung von freiem Wasser. Kinder mit Enuresis nocturna wiesen in mehreren Studien eine gesteigerte nächtliche Urinproduktion auf, die auf einen unzureichenden Anstieg der nächtlichen AVP- Sekretion zurückge-

führt wird (1). Weiterhin von Bedeutung ist eine reduzierte funktionelle Blasenkapazität nachts (functional bladder capacity FBC) (1, 3). Zusätzlich wird eine Arousal-Störung (engl. to arouse somebody = jemanden erwecken) postuliert, da die nächtliche Blasenfüllung bei den Betroffenen nicht als Weckreiz wirkt.

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Die ausführliche Diagnostik ist die Grundlage der weiteren Therapie. In der Anamnese wird neben den Charakteristika des nächtlichen Einnässens (Häufigkeit, Einnässmenge, Dauer und Entwicklung der Symptomatik) nach tiefem Schlaf / Erweckbarkeit, Miktionsauffälligkeiten tagsüber, Haltemanövern, Obstipation oder Enkopresis und psychiatrischer Komorbidität gefragt. Mit der Durchführung der Eingangsdiagnostik, die außerdem obligat die Erstellung eines 24h-Miktionsprotokolls, die Erhebung des Urinstatus und eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harn-

wege beinhaltet (2), finden zugleich erste Schritte der Basistherapie statt. Diese umfasst u. a. Aufklärung über das Störungsbild, Beratung, Entlastung und Motivationsaufbau. Obstipation oder Enkopresis sollten wie auch Miktionsauffälligkeiten / Einnässen tagsüber vorrangig behandelt werden, da hierdurch in einem Teil der Fälle schon eine Remission der Enuresis erreicht werden kann (1-3). Zur Psychoedukation gehört die Anleitung zu regelmäßigen Toilettenzeiten und ausreichender Flüssigkeitszufuhr tagsüber; in den Stunden vor dem Schlafengehen sollten keine größeren Flüssigkeits- oder Nahrungsmengen mehr konsumiert werden. Weiterhin sollte die Blase vor dem Einschlafen entleert werden, ggf. kann noch ein Toilettengang erfolgen bevor die Eltern schlafen gehen. Zur Basis-Phase gehört auch ein verhaltenstherapeutisches Vorgehen mit Kalenderführung („Sonne-Wolken-Plan“) und positiver Verstärkung statt Bestrafungsmaßnahmen. Voraussetzung hierfür und für alle weiteren therapeutischen Schritte ist eine ausreichende Compliance des Kindes und der Familie. Vor Einsatz einer spezifischeren Therapie sollte die Basisbehandlung über mehrere Wochen durchgeführt werden. Bei fehlendem Behandlungserfolg können im Weiteren apparative Verhaltenstherapie AVT („Klingelmatte“, „Klingelhose“) und Pharmakotherapie eingesetzt werden. AVT ist dabei das Mittel der ersten Wahl (2).

Apparative Verhaltenstherapie (AVT)

Mehrere Studien und Metaanalysen belegen die gute Wirksamkeit der AVT mit dem höchsten Evidenzgrad I (1,2). In einer Cochrane Review über 56 randomisierte Studien mit insgesamt 3.257 Kindern (4) waren am Behandlungsende ca. zwei Drittel trocken. Davon blieb etwa die Hälfte der Kinder nach Behandlungsende trocken, aber fast kein Kind in einem Vergleichsarm ohne AVT. Die AVT sollte ausreichend lange (mind. über 16 Wochen) durchgeführt werden. Die Klingelapparatur sollte nicht nur verordnet, sondern ihre Anwendung der Familie auch praktisch demonstriert werden. Das Behandlungsziel ist die voll-

ständige Trockenheit (d. h. mindestens 14 trockene Nächte in Folge). Nach einem Rückfall (Einnässen mindestens einmal im Monat) kann die AVT wiederholt werden.

Pharmakotherapie

Neben der AVT stehen einige medikamentöse Behandlungsstrategien zur Verfügung, die aufgrund ihres postulierten Wirkmechanismus differentiell eingesetzt werden können.

Desmopressin (dDAVP) (z. B. Minirin®, Desmotabs®) ist ein synthetisches Analogon des AVP, das die nächtliche Urinproduktion reduziert. Es steht in einer oralen sowie einer intranasalen Applikationsform zur Verfügung. *Allerdings ist für sämtliche in Deutschland verfügbaren nasalen Darreichungsformen (Nasenspray/Lösung mit dem Wirkstoff Desmopressin die Indikation „Primäre Enuresis nocturna“ gestrichen worden (Mai 2007). Für die Indikation „Primäre Enuresis nocturna“ ist nur die orale Applikationsform zugelassen* zur Enuresisbehandlung bei Kindern im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. Die übliche Dosierung liegt bei 0,2 – 0,4 mg oral vor dem Zu-Bett-Gehen. Kurzfristig ist eine bessere Wirksamkeit als mit der AVT beschrieben. Bei ca. 70 % der Patienten wird eine Reduktion der nasalen Nächte, bei ca. 25 % eine vollkommene Trockenheit nach 14 Tagen erreicht (2). Die Rückfallquote nach Absetzen ist jedoch relativ hoch, so dass es sich hierbei eher um eine symptomatische als um eine kurative Therapie handelt. Kinder mit nächtlicher Polyurie reagieren besser auf Desmopressin, während eine reduzierte nächtliche FBC einen häufigen Grund für fehlende Wirksamkeit darstellt (1,3). Hier ist AVT deutlich wirksamer. Desmopressin ist angezeigt als Mittel der 2. Wahl nach AVT, wenn eine Alarmtherapie aufgrund der familiären Situation nicht durchführbar ist oder falls ein rascher Behandlungserfolg (bei Klassenfahrten, Freizeiten) gewünscht wird. Bei gutem Therapieerfolg sollte alle drei Monate ein Absetzversuch erfolgen. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine Wasserintoxikation. Deshalb sollte zwei Stunden vor dem Zu-Bett-

Gehen und während der Nacht nichts mehr getrunken werden. Fallberichte von Wasserintoxikation standen mit größerer Flüssigkeitsaufnahme in Verbindung (1) und wurden auch weit überwiegend unter der intranasalen Darreichungsform gesehen (3). *Die Rücknahme der Zulassung für die Anwendung der nasalen Applikation bei Enuresis ist auch in diesem Zusammenhang erfolgt, allerdings sprechen nach klinischer Erfahrung einige Kinder besser auf die intranasale Gabe an. Die intranasale Anwendung als individueller Heilversuch bei entsprechender Schwere der Symptomatik sollte sehr zurückhaltend erfolgen und gehört in die Hand des mit diesem Störungsbild spezifisch erfahrener Fachkollegen.*

Die Wirksamkeit von Imipramin (z. B. Imipramin-neuraxpharm®, Tofranil®), einem trizyklischen Antidepressivum ist ebenfalls belegt. Imipramin ist zugelassen für die Behandlung der Enuresis bei Kindern im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. Allerdings kommt es auch hierunter häufig zu Rückfällen nach Absetzen. Aufgrund kardialer Nebenwirkungen auch unter therapeutischen Dosen – es wurden Todesfälle berichtet – wird keine Anwendung als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Vor Behandlungsbeginn sollte neben körperlicher Untersuchung und kardiologischer Anamnese und Familienanamnese eine EKG-Ableitung über mind. zwei Minuten erfolgen. Während der Aufsättigung und im Steady-state sollten die EKG-Kontrollen wiederholt werden. Die Einstiegsdosierung liegt bei 10 – 25 mg / abends mit Steigerung alle 4 bis 5 Tage um 20 % bis 30 % auf maximal 3 mg / kg KG. Dosierungen über 25 mg täglich sollten auf mindestens zwei Gaben verteilt werden (1, 2).

Das anticholinerg und spasmolytisch wirksame Oxybutynin (Generika) ist aus der Behandlung der idiopathischen Dranginkontinenz als wirksam bekannt. Die Substanz ist zugelassen zur Behandlung der Dranginkontinenz bei Kindern > 5 Jahren. Bei eingeschränkter FBC aufgrund nächtlicher Detrusorhyperaktivität scheint nach klinischer Erfahrung und unkontrollierten Studien Oxybuty-

nin ebenfalls wirksam zu sein, ggf. auch in Kombination mit Desmopressin (vor allem bei fehlendem Ansprechen auf Desmopressin-Monotherapie). Auch bei der Kombination von Enuresis nocturna mit funktioneller Harninkontinenz tagsüber kann Oxybutynin eingesetzt werden (1, 3). Die initiale Dosierung beträgt 2 mal 2,5 mg/Tag; Die Tagesmaximaldosis liegt bei 15 mg. *Es können die typischen UAW eines Anticholinergikums auftreten.*

Literatur

1. Hjalmas K, Arnold T, Bower W et al.: Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004; 171: 2545–2561.
2. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 3. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 2007: 57–71.

FAZIT

Enuresis nocturna ist ein häufiges Störungsbild im Grundschulalter. Therapeutische Optionen der ersten Wahl sind nach Beratung und Psychoedukation die verhaltenstherapeutischen Strategien mit der Apparativen Verhaltenstherapie (AVT, „Klingelmatte“, „Klingelhose“) als Mittel der ersten Wahl. Zusätzlich steht als weitere Therapieoption die Pharmakotherapie mit dem Vasopressin-Analogon Desmopressin (dDAVP) (z. B. Minirin®, Desmotabs®) in oraler Darrei-

chungsform v. a. bei gesteigerter nächtlicher Urinproduktion zur Verfügung. Die medikamentöse Behandlung mit dem spasmolytisch und anticholinerg wirksamen Oxybutynin (Generika) erscheint aufgrund des postulierten Wirkmechanismus und erster klinischer Erfahrungen für die differentielle Indikation bei reduzierter funktioneller Blasenkapazität (FBC) nachts vielversprechend, bedarf aber noch der Überprüfung durch randomisierte, kontrollierte Studien.

3. Robson WL: Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1429–1436.
4. Glazener CM, Evans JH, Peto RE: Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2: CD002911.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

*Dr. med. Martina Pitzer, Karlsruhe
martina.pitzer@klinikum-karlsruhe.de*

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Zypadhera® – ein neues Depot-Neuroleptikum

Nach Risperdal Consta® (Risperidon Mikrosphären, Depotformulierung von Risperidon) ist seit Ende März in Deutschland ein weiteres der nach 1975 entwickelten Antipsychotika als i. m. injizierbare Depotformulierung erhältlich. Zypadhera® heißt das Warenzeichen für das schwerlösliche Salz der Pamoasäure mit dem Benzodiazepin-Neuroleptikum Olanzapin (Olanzapin-Pamoat). Daneben gibt es sieben Depotwirkstoffe, die sich als Esterverbindungen von älteren Antipsychotika ableiten: Flupentixoldecanoat (z. B. Fluanxol®), Fluphenazindecanoat (z. B. Lyogen®), Fluspirilen (z. B. Fluspi®, Imap®, Generika), Haloperidoldecanoat (z. B. Haldol®, Generika), Perphenazinantat (z. B. Decentan®), Zuclopenthixolacetat, Zuclopenthixoldecanoat (z. B. Ciatyl-Z®). Unter diesen Wirkstoffen traten häufig schwere extrapyramidal-motori-

sche Störungen (EPMS) auf, insbesondere wegen der Schwierigkeit, die Dosierung adäquat zu wählen. Deshalb verband sich mit den neueren Präparaten die Hoffnung, besser verträgliche Depot-Antipsychotika in die Hand zu bekommen. Seit Einführung von Risperdal Consta® im August 2002 wird folglich darüber diskutiert, Depot-Antipsychotika allen Schizophreniepatienten anzubieten, um

- gleichmäßige Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen und so
- eine bessere Wirkung zu erzielen,
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Rückfälle zu vermeiden und
- den Therapieerfolg zu sichern

statt sie wie früher nur bei Non-Compliance, und zur Vermeidung einer absichtlichen Überdosierung (bei drohendem Suizidversuch) einzusetzen. Doch von vielen Patienten wird, aus der früheren Praxis abgeleitet, nach wie vor die Umstellung auf ein Depot als Bevormundung oder sogar als Bestrafung empfunden.

Die amerikanische Zulassungsbehörde, die Food and Drug Administration (FDA), hat dem neuen Depot-Präparat bislang die Zulassung verweigert. Hintergrund ist das sogenannte „Postinjektions-Syndrom“: Nach der Injektion wurden in den Zulassungsstudien bei 1,2 % aller Patienten nach 0,07 % aller Injektionen Symptome beobachtet, wie sie auch nach einer Olanzapin-Überdosierung beobachtet werden: Sedierung (von leichtem Schweregrad bis zum

Abbildung 1 (aus Ref 1/2):

Olanzapinkonzentrationen im Plasma in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer. Rote Punkte: Blutabnahme während der übermäßigen Sedierung; blaue Punkte: Blutabnahme von Patienten mit übermäßiger Sedierung außerhalb dieser Zustände; weiße Punkte: orales Olanzapin; schwarze Punkte Olanzapin Depot

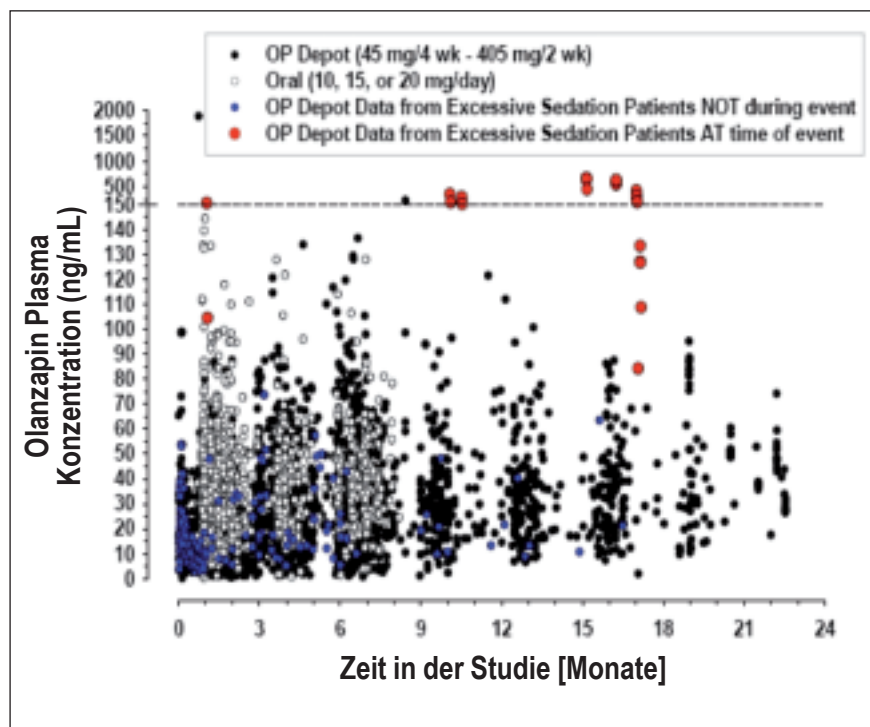
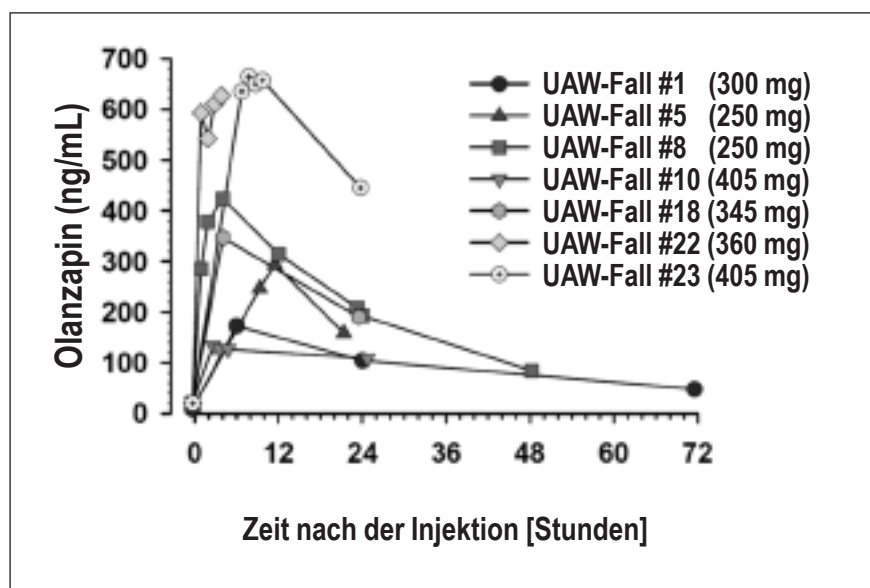


Abbildung 2 (aus Ref. 1/2):

Verlauf der Olanzapinkonzentrationen im Plasma in den ersten 72 Stunden (3 Tagen) nach der Injektion bei Patienten mit übermäßiger Sedierung



Koma!), Verwirrtheit bis zum Delir, extrapyramidale Symptome, Schwäche, Schwindel und Krampfanfälle. Teilweise wurden bei diesen Zuständen Olanzapinkonzentrationen im Plasma bis zu 700 ng/ml (therapeutischer Referenzbereich 20 – 80 ng/ml, siehe Abb. 2) gemessen. Die Symptome traten in den meisten Fällen innerhalb der ersten drei Stunden nach Injektion auf, in einem Fall kam es aber erst nach sechs Stunden zum „Postinjektions-Syndrom“. Die Zeit bis zur vollständigen Erholung betrug bis zu 72 Stunden. Das Auftreten dieser Symptome war unabhängig von der Anwendungsdauer: Die Zwischenfälle traten sowohl nach der 1. als auch nach anderen später durchgeführten Injektionen (bis zu 40 Injektionen bei ein und demselben Patienten über einen Zeitraum von 9 bis 18 Monaten sind bislang dokumentiert) auf (siehe auch Abb. 1).

Das Auftreten dieser Komplikation konnte durch spezifisches Spritzentraining der Ärzte und Pflegekräfte, die die Injektionen vornahmen, nicht verhindert werden. Vermutlich hängt sie mit einem unkontrollierten Zerfall der Ionenbindung im Salz der Pamoasäure zusammen; deshalb erfolgt beim Kontakt mit einem wässrigen Medium eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffs Olanzapin.

Die europäische Zulassungsbehörde, die European Medicines Agency (EMA), hat ihre Zulassung von Zypadhera® deshalb mit strengen Sicherheitsauflagen verknüpft:

Der Patient muss für mindestens drei Stunden nach der Injektion in einer medizinischen Einrichtung beobachtet werden. – in der Praxis kaum durchführbar.

- Das medizinische Fachpersonal muss vor Applikation sicherstellen, dass sich der Patient nicht alleine nach Hause begibt.

- Den restlichen Tag soll sich der Patient in der Nähe von Personen aufhalten, die nötigenfalls Hilfe leisten können. Er darf kein Fahrzeug sowie keine Maschine bedienen.

– Dem Patienten muss eine Patientenkarte mit einer Beschreibung des Postinjektions-Syndroms und den deshalb nötigen Anwendungsbedingungen ausgehändigt werden.

Die Vorsichtsmaßnahmen, die laut EMEA für den Gebrauch von Zypadhera® ergriffen werden müssen (Nachbeobachtungszeit), müssen über die gesamte Behandlungsdauer fortgesetzt werden. Zusätzlich hat die EMEA eine Sicherheits-Anwendungsbeobachtung für Zypadhera® vorgegeben. Ziel ist es, Daten im Zusammenhang mit dem Postinjektions-Syndrom zu sammeln, um Inzidenz, mögliche Risikofaktoren, klinisches Bild und klinischen Verlauf besser beurteilen zu können. Die FDA wartet die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung ab, bevor sie abschließend über die Zulassung von Zypadhera® in den Vereinigten Staaten entscheidet.

Angesichts der großen Zahl der zur Verfügung stehenden Alternativpräparate sind u. E. allenfalls in der forensischen Psychiatrie Situationen erkennbar, in der ein Nutzen durch die Anwendung des neuen Depot-Antipsychotikums das damit verbundene Risiko rechtfertigen würde. Außerdem birgt das Präparat die Gefahr, eine Kluft zwischen Klinik und niedergelassene Kollegen zu schaffen, indem Patienten durch die Therapie mit Zypadhera® an Institutsambulanzen gebunden werden, da unter Berücksichtigung der Sicherheitsauflagen eine Anwendung eigentlich nur unter deren Bedingungen und nicht in der Praxis möglich ist.

Die Kosten pro Jahr beziffern sich bei einer Erhaltungsdosis von 210 mg / 2 Wochen i. m. oder 405 mg / 4 Wochen i. m. auf ca. 8.000 Euro.

Literatur

1. FDA: Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee Meeting, February 06, 2008: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4338s1-00-index.htm>. FDA Presentations: (1) Zhang, J.: FDA clinical review of olanzapin pamoate depot in the treatment of schizophrenia; (2) Jackson, A., Gobburu, J.: Exposure-safety assessment. Zuletzt geprüft: 23. November 2009.

2. EMEA: European Public Assessment Report „Zypadhera“: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/zypadhera/zypadhera.htm>. Stand: 05. Januar 2009. Zuletzt geprüft: 23. November 2009.

3. Eli Lilly: Anwendungsbeobachtung F1D-MC-B034 zu Zypadhera®. Sicherheits-Anwendungsbeobachtung im Rahmen des behördlich vorgegebenen Risiko-Management-Plans. Februar 2009.

Interessenkonflikte

Von Michael Hicks und Dr. Katharina Wenzel-Seifert werden Interessenkonflikte verneint.

Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen gibt Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfungsarzt an Klinischen Studien im Auftrag

von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, Glaxo-SmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital und Südmedica GmbH bekannt.

cand. rer. nat. Michael Hicks, Regensburg

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert, Regensburg

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

*Klinische Pharmakologie der Psychiatrischen Universitätsklinik Regensburg
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de*

FAZIT

Das neue i.m Depot-Antipsychotikum Zypadhera® (Salz der Pamoasäure mit dem Benzodiazepin-Neuroleptikum Olanzapin (Olanzapin-Pamoat)) kann zu einem „Postinjektions-Syndrom“ führen. Dieses ist gekennzeichnet durch übermäßige Sedierung bis zum Koma, durch Verwirrtheit bis zum Delir, durch extrapyramidale Symptome, Schwäche, Schwindel und Krampfanfälle. Es ist bedingt durch extrem hohe Wirkstoffkonzentrationen. Vermutlich hängen diese mit einem unkontrollierten Zerfall der Ionenverbindung im Salz der Pamoasäure zusammen; deshalb erfolgt bei Kontakt mit einem wässrigen Medium eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffs Olanzapin. Nur unter der Auflage strenger Nachbeobachtung nach der Injektion hat die EMEA das Präparat zugelassen.

Orale Antikoagulation mit Dabigatran bei Vorhofflimmern

Im Mai 2009 berichteten wir über die oral anwendbaren Antikoagulantien Rivaroxaban (Xarelto®), einen direkten Faktor Xa-Inhibitor, und Dabigatran (Pradaxa®), einen direkten Faktor IIa-Inhibitor (1). In dieser Arbeit wurde auch auf die RE-LY-Studie hingewiesen, die jetzt publiziert wurde (2) und deren Ergebnisse kurz dargestellt werden sollen. In RE-LY (Randomized Evaluation of

Long-Term Anticoagulation Therapy) wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern, die entweder mit Warfarin oder mit Dabigatran (2 x täglich 110 mg oder 2 x täglich 150 mg) über zwei Jahre behandelt wurden, auf die Nicht-Unterlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin getestet. Die Ergebnisse (Tabelle 1) zeigen, dass dieser Anspruch erreicht wurde.

Ausschlusskriterien waren u. a. schwere Herzklappenerkrankungen, Schlaganfall 14 Tage oder schwerer Schlaganfall 6 Monate vor dem Screening, erhöhtes Hämorrhagie-Risiko, Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min, aktive Lebererkrankungen und Schwangerschaft.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen traten unter Dabigatran doppelt so häufig

Tabelle 1: Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern

18.113 Patienten (71 ± 9 Jahre, 64 % Männer) mit persistierendem (32 %), paroxysmalem (33 %) oder permanentem (35 %) Vorhofflimmern und dem Risiko eines Schlaganfalls wurden randomisiert und erhielten verblindet Dabigatran (zweimal täglich 110 mg oder 150 mg) oder unverblindet Warfarin (adjustiert auf INR von 2,0 bis 3,0). Entsprechend der Komorbidität (Herzinsuffizienz, früherer Schlaganfall oder Herzinfarkt, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck) erfolgte die übliche Basistherapie. Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie. Beobachtungsdauer: im Mittel 2 Jahre.

Ereignis	Dabigatran 110 mg (n = 6.015) %	Dabigatran 150 mg (n = 6.076) %	Warfarin (n = 6.022) %
Schlaganfall/Embolie	3,02	2,20	3,30
Schlaganfall	2,84	2,00	3,07
Vaskulärer Tod	4,80	4,51	5,26
Blutung, groß	5,35	6,17	6,59
Blutung, klein	26,0	29,40	32,1
Blutung, intrakraniell	0,45	0,59	1,44
Nettoeffekt *	14,0	13,7	15,0

INR: international normalized ratio

* Nettoeffekt: Kombination aus Schlaganfall, systemischer Embolie, Lungenembolie, Herzinfarkt, Tod oder großer Blutung

FAZIT

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist Dabigatran (Pradaxa®) eine gleichwertige

Alternative zu Warfarin, um die Häufigkeit von Schlaganfällen zu reduzieren.

Dyspepsien auf (11,5 %) als unter Warfarin (5,8 %). Die Leberfunktion wurde unter Dabigatran nicht stärker beeinträchtigt als unter Warfarin. Dieser Befund ist besonders wichtig, weil der erste im Handel befindliche Faktor IIa-Inhibitor Ximelagatran (Exanta®) wegen Hepatotoxizität 2006 vom Markt genommen werden musste. Die Kosten belaufen sich auf etwa sieben Euro pro Tag.

Literatur

1. Bauersachs RM: Rivaroxaban und Dabigatran – ein Fortschritt in der oralen Antikoagulation. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 61–65.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Naftidrofuryl (z. B. Dusodril®) bei Claudicatio intermittens? – Eine Meta-Analyse soll Klarheit bringen

Claudicatio intermittens ist das Leitsymptom der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) im zweiten Stadium nach Fontaine und betrifft etwa ein Viertel aller pAVK-Patienten. Schmerzen, die beim Gehen auftreten, schränken die Betroffenen in ihrer körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität sehr stark ein. Nach aktuellen Leitlinien können Symptome u. a. durch Trainingsprogramme, Nikotinkarenz und Medikation verbessert werden (1). Der Phosphodiesterase-3-Hemmer Cilostazol (z. B. Petal®) steigerte in klinischen Studien die schmerzfreie Gehstrecke bei

einer Gabe von zweimal 100 mg pro Tag durchschnittlich um etwa 31 Meter im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die in der Regel weniger als 200 Meter schmerzfrei gehen konnten (2). Eine Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist zusätzlich von entscheidender Bedeutung. Dies schließt die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, die Einstellung des Blutdruckes und des Blutzuckers sowie der Cholesterinwerte mit ein. Unklar ist bislang, ob auch vasoaktive Stoffe wie Naftidrofuryl eingesetzt werden können. Naftidrofuryl scheint wegen seiner anti-

thrombotischen und durchblutungsfördernden Wirkung ein potentieller Kandidat zu sein.

Aufgrund der Heterogenität bisheriger Studienergebnisse über Naftidrofuryl haben De Backer et al eine Meta-Analyse vorliegender kontrollierter Studien erarbeitet (3). In die Meta-Analyse wurden doppelblinde, randomisierte sowie kontrollierte Studien mit Patienten eingeschlossen, die zur Behandlung der Claudicatio intermittens Placebo gegen 600 mg Naftidrofuryl täglich oral erhalten hatten. Primärer Endpunkt war die

schmerzfremde Gehstrecke im Rahmen eines standardisierten Tests, sekundärer Endpunkt die maximale Gehstrecke¹.

Insgesamt wurden 1.266 Patienten (Naftidrofuryl: 640; Plazebo: 626) in die Meta-Analyse eingeschlossen. Im Mittel betrug die ursprüngliche Gehstrecke in der Verumgruppe 140,62 Meter und in der Plazebogruppe 140,26 Meter. Folglich lassen sich die Patienten in das Stadium II b nach Fontaine einordnen (1). In der Hauptanalyse wurden letztendlich 1.083 Patientendaten aus sechs Studien ausgewertet, da die Studie von Moody *et al.* ausschließlich als Unterstützung für die Belastbarkeitsanalyse der Ergebnisse herangezogen wurde. Nach Gabe von täglich 600 mg Naftidrofuryl verlängerte sich die schmerzfremde Gehstrecke um 37 % (Faktor, wie oben erklärt: 1.37; CI 95 %, 1,27–1,49, $p < 0,001$) im Vergleich zu Plazebo. Der Patient, der zu Beginn der Studie 140 Meter weit laufen konnte, konnte nach der Gabe von Naftidrofuryl folglich um 37 % (~50 m) weiter laufen, als der Patient, der ursprünglich 140 Meter lief und Plazebo erhielt. Die absolute Zahl der Responder unter einer Naftidrofuryl-Therapie lag bei 22,3 % (KI 95 %, 17,1 % – 27,6 %). Für eine ursprüngliche Gehstrecke von 140 Meter bedeutet dies, dass 22,3 % mehr Patienten in der Naftidrofuryl-Gruppe eine finale Gehstrecke von mindestens 210 Meter (50 % mehr als vor Therapie) erzielten, als in der Plazebogruppe. In die Analyse des sekundären Endpunktes, der maximalen Gehstrecke, wurden 968 Patienten aus sechs Studien eingeschlossen. Hier lag die relative Verbesserung der maximalen Gehstrecke bei einem Faktor von 1,40 (CI 95 %, 1,19 – 1,63) im Vergleich zu Plazebo. Eine ursprüngliche Gehstrecke von 140 Meter konnte bei den Patienten unter Naftidrofuryl um 40 % mehr gesteigert werden, als bei Patienten, die Plazebo erhielten. Die Belastbarkeitsanalyse ergab eine konstante statistische Signifikanz der gezeigten Ergebnisse. Ein Einschluss der nicht berücksichtigten Studien hätte keinen signifikanten Einfluss auf die Schlussfolgerungen gehabt.

Die Berichte der analysierten Studien zeigten keine Hinweise auf schwerwie-

gende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Leberschäden, Kalziumoxalatkristallurie mit Lithiasis und Herzrhythmusstörungen, die in einigen Fallberichten erwähnt wurden, sind vorwiegend durch schwere Naftidrofuryl-Intoxikationen begründet. Häufig waren schwerwiegende UAW auf die heute obsoletere parenterale Naftidrofuryl-Gabe zurückzuführen. In den Therapieempfehlungen der AkdÄ (3. Auflage, 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, Seite 274) wird als UAW angegeben: Übelkeit, Durchfall, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, orthostatische Dysregulation, Benommenheit, Parästhesien, Leberfunktionsstörungen.

Wann sollte folglich ein Patient, der an Claudicatio intermittens leidet, nun eine durchblutungsfördernde Substanz, wie Naftidrofuryl, erhalten? Bei Patienten mit Claudicatio intermittens ist die Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit Hilfe geeigneter Verhaltens- und Therapiemaßnahmen von entscheidender Bedeutung. Bislang sind im PAVK-Stadium II Therapiestandard (1) die konsequente Nikotinkarenz, die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, die Einstellung des Blutdruckes und die engmaschige Kontrolle des Blutzuckers und der Cholesterinwerte neben strukturierten Trainingsprogrammen und Heimtraining. Können mit den angegebenen Maßnahmen bei zunehmender Beschwerdeproblematik keine Erfolge erzielt werden, stehen häufig nur noch eine interventionelle Therapieoption, wie die perkutane transluminale Angioplastie, und in selteneren Fällen eine gefäßchirurgische Maßnahme für die Patienten zur Verfügung. Können nun alle genannten Maßnahmen keine Verbesserung erzielen und liegt die Gehstrecke unter 200 Meter, können nach der vorliegenden Metaanalyse durchblutungsfördernde Substanzen, wie Naftidrofuryl zum Einsatz kommen. *Die vorliegende Meta-Analyse ist qualitativ hochwertig und zeigt, dass Naftidrofuryl einen moderaten klinischen Effekt auf die schmerzfremde Gehstrecke aufweist.* Immerhin kann beispielsweise ein Patient, bei dem die ursprüngliche Gehstrecke 140 Meter betrug, diese bei Einnahme von Naftidrofuryl um 37 % (~ 50 m) stei-

gern. Das ist nicht viel, kann aber für den individuellen Patienten nach Ausschöpfung aller anderen Maßnahmen schon einen Zugewinn an Lebensqualität ausmachen. Hier ist noch anzumerken: die unter Naftidrofuryl erreichten Gehstrecken auf dem Laufband wurden unter Maximalbedingungen erzielt. Die so gemessenen Gehstrecken entsprechen im Alltag bei normalem Schrittempo einer Verbesserung um das 2- bis 3-Fache (4).

Das Sicherheitsprofil einer oralen Naftidrofuryl-Therapie ist dabei akzeptabel. Ob Naftidrofuryl wirksamer als Cilostazol ist, kann nicht beurteilt werden, denn es fehlen bislang direkte Vergleichsstudien. Die Kosten einer oralen Naftidrofuryl-Therapie belaufen sich, bei einer Gabe von 200 mg drei Mal täglich, auf ~1 Euro/Tag. Im Vergleich dazu liegen die Kosten einer Therapie mit Cilostazol bei einer Gabe von 100 mg zwei Mal täglich bei 2,27 Euro/Tag (5). Eine Therapie mit Naftidrofuryl könnte demnach kostengünstiger sein.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-Register Nr. 065/003). Stand: 27. April 2009.
2. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP: Cilostazol for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; Issue 1: CD003748.
3. De Backer T, Vander SR, Lehert P, Van BL: Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. BMJ 2009; 338: b603.
4. Fahrig C, Heidrich H, Voigt B et al.: [What is the value of determining walking distance in peripheral arterial

1 Leider liegen Arbeiten, die ischämische Nekrosen und Amputationen als Endpunkte verwenden, nicht in ausreichender Zahl vor.

occlusive disease on the treadmill and in daily life? Prospective correlation study]. Med Klin (Munich) 1999; 94: 303–305.

5. Rote Liste. Frankfurt/Main: Rote Liste® Service GmbH, 2009.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Apothekerin Kristin Dickschen und Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Düsseldorf

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. H. Heidrich, Berlin zu Dank verbunden.

FAZIT

Im Mittelpunkt der Therapie der Claudicatio intermittens im Stadium II stehen allgemein anerkannte Maßnahmen wie die Erzielung der Tabakabstinenz, Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, die engmaschige Kontrolle des Blutzuckers und der Cholesterinwerte sowie ein strukturiertes Trainingsprogramm und Heimtraining. Eine orale Naftidrofuryl-Therapie zur Behandlung von Patienten ist möglich, wenn interventionelle Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg führen. Von entscheidender Bedeutung bleibt jedoch die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, da eine orale

Naftidrofuryl-Therapie nur zu einer klinisch moderaten Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke führen kann. Die vorliegende qualitativ hochwertige Meta-Analyse zeigt, dass ein Patient, bei dem die ursprüngliche schmerzfreie Gehstrecke 140 Meter beträgt, seine Gehstrecke nach Einnahme von Naftidrofuryl schmerzfrei um ca. 37 % (~50 m) im Vergleich zu einem Placebo steigern kann. Das Sicherheitsprofil einer oralen Naftidrofuryl-Therapie ist dabei akzeptabel. Ob Naftidrofuryl wirksamer als Cilostazol ist, kann nicht beurteilt werden, denn es fehlen bislang direkte Vergleichsstudien.

Neue Arzneimittel 2009

Im Jahr 2009 wurden 35 bisher wissenschaftlich nicht allgemein bekannte Wirk- bzw. Impfstoffe, einschließlich 4 Impfstoffe zur Prophylaxe der pandemischen (H1N1) 2009 Influenza, die nicht generell über öffentliche Apotheken bezogen werden können, neu in die Therapie eingeführt (siehe Tabelle). Entsprechend den Anforderungen des derzeit verbindlichen Arzneimittelgesetzes (AMG '76) sind die zugrundeliegenden Arzneimittel von den Zulassungsbehörden (BfArM, EMA) auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft worden. Eine Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit innerhalb des Indikationsgebietes wird nach den Bestimmungen des Gesetzes jedoch nicht verlangt und wäre als Bemessungsgrundlage im Rahmen des Zulassungsverfahrens auch unzulässig. Für den Einsatz in der Praxis ist eine solche Bewertung jedoch unerlässlich, da gegebenenfalls die bisher verbindlichen therapeutischen Maßnahmen neu zu überdenken sind. Die Bewertung des Innovationsgrades (A-D, siehe Tabelle) ist allerdings in der Regel dadurch beeinträchtigt, dass für die meisten neuen Arzneistoffe nur Informationen über die pharmakologischen Eigenschaften in vitro bzw. im Tierexperiment vorliegen oder in ersten klinischen Studien an Patienten festgestellte Wirkungen bekannt sind. Ausreichende therapeu-

tische Erfahrungen auf breiter Basis (Klinische Phase IV) fehlen dagegen. Insofern kann die Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit neuer Arzneimittel prinzipiell nur vorläufig sein. Sie ist gegebenenfalls im Einzelfall zu modifizieren, wenn genauere Informationen über die Wirkungsweise sowie vor allem über die therapeutische Wirksamkeit und die unerwünschten Wirkungen vorliegen, die eine bessere Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlauben als dies auf der Basis der bisherigen Berichte möglich ist. Die Bewertung der neu eingeführten Arzneimittel orientiert sich an der jeweils aktuellen, vorjährigen Marktsituation innerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes. Sie basiert auf publizierten Ergebnissen zur Pharmakologie (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik) sowie insbesondere auf publizierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Wirk- bzw. Impfstoffe. Dabei waren allerdings die in diesen Untersuchungen beobachteten unerwünschten Wirkungen für die Bewertung der neuen Arzneimittel von eher untergeordneter Bedeutung, da ihnen in Abhängigkeit von der Indikation im Einzelfall eine unterschiedliche Bedeutung zukommt und darüber hinaus das Auftreten seltener Nebenwirkungen in der Regel ein größeres Prüfkollektiv erfordert als in den kli-

nischen Studien der Phase I–III üblich. Doppelbewertungen, z. B. A/C, ergeben sich aus einer unterschiedlichen Sichtweise unter pharmakologischen Aspekten (z. B. neuartiges Wirkprinzip) und in klinischer Hinsicht (z. B. therapeutische Äquivalenz mit bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation). Die aufgeführten rechnerisch mittleren Tagesbehandlungskosten (DDD-Kosten) wurden auf der Basis der in der Tabelle aufgeführten definierten Tagesdosen (DDD) sowie auf der Grundlage aller im Markt befindlichen Packungsgrößen und Dosisstärken ermittelt. Sie sind lediglich als Orientierung aufzufassen und gehen nicht in die Bewertung der Arzneimittel ein. Sie gelten in der Regel für den Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg. Eine ausführliche Beschreibung der Arzneimittelinnovationen erscheint in der Reihe „Neue Arzneimittel“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart) sowie als Kurzfassung in Schwabe/Paffrath, Arzneiverordnungs-Report (Springer Verlag Heidelberg).

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke
uwe.fricke@uk-koeln.de*

ATC	Wirkstoff	Handelsname	Indikation	EU ¹	Klassifikation	DDD	DDD-Kosten (EUR)
A10BH03	Saxagliptin	Onglyza	Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff- bzw. Thiazolidindionderivat.	ja	C	5 mg ²	1,99
A10BX07	Liraglutid	Victoza	Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff- bzw. Thiazolidindionderivat.	ja	B	1,2 mg ²	4,06
A11HA08	Tocofersolan	Vedrop	Vitamin-E-Mangel aufgrund digestiver Malabsorption bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt (reife Neugeborene) bis zum Alter von 16 oder 18 Jahren (je nach Region), die an kongenitaler chronischer Cholestase oder erblicher chronischer Cholestase leiden.	ja (E)	B	425 mg ² (Kinder-DDD)	39,80
A16AX07	Sapropterin	Kuvan	Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit Phenylketonurie sowie Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Tetrahydrobiopterin-Mangel.	ja (O)	A	700 mg ²	185,88
B01AC22	Prasugrel	Efient	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Koronarsyndrom in Kombination mit Acetylsalicylsäure.	ja	B	10 mg ²	3,07
B02BX04	Romiplostim	Nplate	Splenektomierte erwachsene Patienten mit therapieresistanter chronischer immun-(idiopathischer)thrombozytopenischer Purpura. Second-line-Therapie bei erwachsenen nicht-splenektomierten Patienten, für die eine Operation kontraindiziert ist.	ja (O)	A	30 µg ²	98,21
B03XA01	Epoetin theta	Biopoin Eporatio	Symptomatische Anämie bei Erwachsenen infolge chronischer Niereninsuffizienz sowie bei chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen.	ja (E)	C	1000 IE ²	10,07
B03XA01	Epoetin zeta	Silapo	Symptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei chemotherapeutisch behandelten Erwachsenen mit soliden Tumoren/malignen Lymphomen, Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm.	ja	C	1000 IE ²	9,49
C01EB18	Ranolazin	Ranexa	Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris.	ja	A/D	1500 mg ²	3,83
C03XA01	Tolvaptan	Samsca	Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons.	ja	A	37,5 mg ²	216,18
C10AA07	Rosuvastatin	Crestor	Primäre Hypercholesterinämie, Homozygote familiäre Hypercholesterinämie.	nein	C	10 mg ²	1,54
G03AD02	Ulipristalacetat	Ellaone	Notfallkontrazeptivum innerhalb von 120 h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption.	ja	B	30 mg ²	35,50
G04BX14	Dapoxetin	Priligy	Ejaculatio praecox.	nein	A	30 mg ²	9,79
J02AX05	Micafungin	Mycamine	Ösophageale Candidose, Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen oder wenn eine Neutropenie von >10 Tagen zu erwarten ist. Invasive Candidose.	ja	C	100 mg ²	700,20
J07AL52	Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Synflorix	Aktive Immunisierung gegen durch Streptococcus pneumoniae verursachte invasive Erkrankungen und akute Otitis media bei Säuglingen und Kindern > 6 Wochen bis zum vollendeten 2. Lebensjahr.	ja	B	1 ED ²	207,05 (Grundimmunisierung)
J07BA02	Japanische-Enzephalitis-Virus Stamm SA14-14-2, inaktiviert	Ixiaro	Aktive Immunisierung gegen das Japanische-Enzephalitis-Virus für Erwachsene.	ja	A	1 ED ²	169,98 (Grundimmunisierung)
J07BB01	Pandemischer Influenzaimpfstoff (H1N1-Ganzvirus, A/California/07/2009, angezogen auf Verozellen, inaktiviert)	Celvapan	Influenza-Prophylaxe im Falle einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation.	ja	B	1 ED ²	k.A.
J07BB02	Inaktiviertes Virus-Oberflächenantigen, adjuvantiert, A/California/7/2009(H1N1) v like strain (X-179A)	Focetria	Influenza-Prophylaxe bei einer offiziell ausgerufenen Pandemie.	ja (E)	B	1 ED ²	k.A.
J07BB02	Pandemischer Influenzaimpfstoff (H1N1)-Spaltvirus, inaktiviert, A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (NYMC X-181 A)	CSL H1N1 Pandemic Influenza Vaccine (split virion, inactivated)	Prophylaxe der Influenza im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation.	nein	B	1 ED ²	k.A.
J07BB02	Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1)-Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert, A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A)	Pandemrix	Prophylaxe der Influenza im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation.	ja (E)	B	1 ED ²	k.A.

ATC	Wirkstoff	Handelsname	Indikation	EU ¹	Klassifikation	DDD	DDD-Kosten (EUR)
L01BC07	Azacitidin	Vidaza	Myelodysplastische Syndrome (intermediäres Risiko 2, hohes Risiko). Chronische myelomonozytäre Leukämie mit 10-29% Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung, Leukämie mit 20-30% Blasten und Mehrlinien-Dysplasie.	ja (O)	A	34 mg ²	4.511,15 (Therapiezyklus)
L01CA05	Vinflunin	Javlor	Fortgeschrittenes oder metastasierendes Übergangszellkarzinom des Urothels bei Erwachsenen, nach Versagen einer Cisplatin-haltigen Behandlung.	ja	B	27,4 mg ⁴	180,27
L01XC09	Catumaxomab	Removab	Maligner Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist.	ja	A	21 µg ²	14.854,41 (Therapiezyklus)
L01XE02	Gefitinib	Iressa	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase.	ja	B	250 mg ²	116,64
L02AE05 H01CA03	Histrelin	Vantas	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	nein	B	137 µg ²	1.598,00 (1-Jahres-Implantat)
L02BX02	Degarelix	Firmagon	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom des Erwachsenen.	ja	C	2,7 mg ²	204,53 (Erhaltungsdosis/Monat)
L03AX16	Plerixafor	Mozobil	In Kombination mit G-CSF zur verbesserten Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut zur Entnahme und anschließenden autologen Transplantation bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom, die nicht ausreichend Stammzellen mobilisieren.	ja (O)	A	16,8 mg ²	6.934,84
L04AB05	Certolizumab Pegol	Cimzia	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen in Kombination mit Methotrexat bei ungenügendem Ansprechen auf langwirkende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat. Bei Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat.	ja	C	14 mg ²	56,53
L04AB06	Golimumab	Simponi	Mittelschwere/schwere aktive rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen (in Kombination mit Methotrexat), aktive/fortschreitende Psoriasis-Arthritis (Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat) bei unzureichendem Ansprechen auf langwirkende Antirheumatika (DMARDs), einschl. Methotrexat. Schwere, aktive Ankylosierende Spondylitis bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie.	ja	B	1,66 mg ²	61,81
L04AC05	Ustekinumab	Stelara	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis nach Therapieversagen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit anderer systemischer Therapien, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA.	ja	A	0,54 mg ²	59,21
L04AC07	Tocilizumab	RoActemra	Mäßig bis schwere rheumatoide Arthritis in Kombination mit Methotrexat nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit. Als Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit.	ja	A/C	20 mg ²	59,15
L04AC08	Canakinumab	Ilaris	Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern > 4 Jahre (Körpergewicht > 15 kg) mit Cryopyrinassoziierten periodischen Syndromen wie Muckle-Wells Syndrom, neonatale multisystemische entzündliche Erkrankung/chronisches infantiles neuro-dermoartikuläres Syndrom, schwere Formen des familiären autoinflammatorischen Kältesyndroms.	ja (O)	A	2,68 mg ²	13.580,59 (alle 8 Wochen)
L04AX02	Thalidomid	Thalidomide Celgene	In Kombination mit Melphalan und Prednison zur Erstlinienbehandlung von Patienten ≥ 65 Jahre mit unbehandeltem multiplen Myelom bzw. von Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.	ja (O)	B	200 mg ²	70,02
N03AF04	Eslicarbazepin	Zebinix	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit/ohne sekundärer Generalisierung.	ja	C	800 mg ²	2,70
N06AX22	Agomelatin	Valdoxan	Major Depression bei Erwachsenen.	ja	A/D	25 mg ²	2,20

A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz

B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien

C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

1 EU-Zulassung: C = Bedingte Zulassung (conditional approval), E = Zulassung unter besonderen Umständen (exceptional circumstances), O = Mittel bei seltenen Leiden (orphan drug).

2 Definierte Tagesdosis für Erwachsene nach WHO. 3 ATC/DDD-Index, amtliche deutsche Fassung 2010. 4 Berechnet nach Herstellerangaben.

ANMERKUNG DER REDAKTION

Die Bewertungen der Arzneimittel in der hier abgedruckten Liste von Professor Fricke müssen nicht unbedingt identisch sein mit den Bewertungen, welche in der Information „Neue Arzneimittel“ der AkdÄ gegeben werden. Dies folgt allein schon aus der Tatsache, dass die oben ge-

gebenen Informationen tabellarisch notwendigerweise verkürzt dargestellt sind. Die Bewertungen der AkdÄ werden aber verbal und ausführlich vorgenommen. Die Aussagen sind daher nicht unmittelbar vergleichbar. Siehe hierzu auch „Hinweise zur Erstellung der Information Neue

Arzneimittel“ auf Seite 40 dieses Heftes. Eine ausschließlich die Arzneimittel-Bewertungen der AkdÄ zusammenfassende Übersicht aus allen bisher veröffentlichten Informationen zu „Neue Arzneimittel“ der AkdÄ ist in Vorbereitung und soll demnächst in AVP abgedruckt werden.

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

Cimzia® (Certolizumab Pegol)

Indikation

Cimzia® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten zugelassen, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden.

Bewertung

Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes, humanisiertes Fab-Fragment, ge-

koppelt an Polyethylenglykol (PEG) mit Spezifität für humanes TNF α . Es hat eine dosisabhängige neutralisierende Wirkung auf membranassoziiertes und lösliches humanes TNF α und hemmt die LPS-induzierte Bildung von TNF α und IL-1 β in humanen Monozyten. Certolizumab Pegol führt wie alle TNF α -Blocker nicht zur Heilung der RA, verlangsamt jedoch die radiologische Progression und die fortschreitende Gelenkzerstörung im Vergleich zu konventionellen DMARDs. Die bisher vorliegenden Daten zeigen weder eine Evidenz für eine bessere Wirksamkeit eines TNF α -Blockers gegenüber den anderen noch eine First-line-Präferenz für einen bestimmten TNF α -Blocker. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen sind zu beachten.

Klinische Studien

Studie 1: In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) über 52 Wochen mit 982 Patienten wurde die Wirksamkeit von Certolizumab Pegol (in verschiedenen Erhaltungsdosen) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu MTX bei Patienten mit gesicherter RA untersucht. 199 Patienten erhielten Placebo jeweils alle 2 Wochen; 393 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, dann 200 mg alle 2 Wochen, weitere 390 Patienten Certolizumab Pegol 400 mg alle 2 Wochen. Eine signifikant bessere ACR20-Response* wurde in beiden aktiv behandelten Gruppen im Vergleich zu Placebo nach 24 (und 52) Wochen erreicht: 58,8 % (53,1 %) bzw. 60,8 %

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Cimzia® (Certolizumab Pegol)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahren: Keine Dosisanpassung erforderlich. In klinischen Studien war eine höhere Inzidenz von Infektionen bei Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern zu verzeichnen.
Kinder und Jugendliche	Patienten unter 18 Jahren: Anwendung wird nicht empfohlen, da Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit fehlen.
Patienten mit eingeschränkter Nieren-/ Leberfunktion	Dieses Patientenkollektiv wurde nicht untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Anwendung bei Schwangeren	Zur Anwendung bei Schwangeren gibt es keine ausreichenden Daten. Aufgrund der Hemmung von TNF α könnte die Anwendung während der Schwangerschaft die normale Immunantwort von Neugeborenen beeinträchtigen. Sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden und diese bis mindestens 5 Monate nach der letzten Anwendung von Certolizumab Pegol fortführen.
Anwendung bei Stillenden	Es gibt keine ausreichenden Erkenntnisse, ob Certolizumab Pegol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung, ob weiter ge-/abgestillt oder die Therapie fort-/abgesetzt werden sollte, hat unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau zu erfolgen.
Fruchtbarkeit	Bei männlichen Nagetieren wurden eine reduzierte Spermienmotilität und ein Trend zu einer reduzierten Spermienzahl festgestellt.

(54,9 %) vs. 13,6 % (13,1 %) (jeweils $p < 0,001$). Studie 2: In einer weiteren doppelblinden RCT über 24 Wochen erhielten 127 Patienten Placebo alle 2 Wochen, 246 Patienten Certolizumab Pegol 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, dann 200 mg alle 2 Wochen, 246 Patienten Certolizumab Pegol 400 mg alle 2 Wochen. Signifikant mehr Patienten in den Gruppen unter Certolizumab Pegol 200 mg und 400 mg erreichten ein ACR20-Ansprechen im Vergleich mit Placebo ($p \leq 0,001$). Die Responderaten betragen 57,3 %, 57,6 % bzw. 8,7 %.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Teilweise schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, Reaktivierung latenter Tuberkulosen und erhöhte Suszeptibilität für tuberkulöse Neuinfektionen, allergische Reaktionen (Bronchospasmus, Überempfindlichkeit, Urtikaria), Lupus-ähnliches Syndrom, Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (NYHA III Kontraindikation für TNF-Blocker-Therapie), Verschlechterung einer vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankung, Auftreten von

Dosierung und Kosten

Cimzia® (Certolizumab Pegol)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten pro Jahr [€] ^{3,4}
Injektionslösung in einer Fertigspritze/vorgefülltem Injektor	Anfangsdosis: 400 mg s.c. in Wochen 0, 2 und 4 + MTX Erhaltungsdosis: 200 mg s.c. alle 2 Wochen + MTX	21.322,64

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² ausgelassene Dosis: Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, ist zu raten, dass sie die nächste Dosis injizieren, sobald sie sich daran erinnern, und dann die weiteren Injektionen wie ursprünglich angewiesen alle 2 Wochen fortsetzen;

³ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

⁴ Kostenberechnung für das erste Behandlungsjahr. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Malignomen (z. B. Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom, melanozytisches Muttermal, Lymphom), Anämie, Blutungsneigung, Panzytopenie, erhöhte Leberwerte. Unter Certolizumab Pegol können Patienten neutralisierende Antikörper entwickeln: bei Monotherapie in 20 %, bei Kombination mit MTX in 6–8 %.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäi-

schen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Cimzia® vom 26.10.2009.

Stand: 15.01.2010

* 20-prozentige Verbesserung der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR)

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

Simponi® (Golimumab)

Indikation*

Simponi® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) indiziert, wenn das Ansprechen auf eine antirheumatische Basistherapie (DMARD-Therapie) einschließlich MTX unzureichend gewesen ist.

Es führt nicht zur Heilung der RA, aber zur Verlangsamung der Progression. Die bisher vorliegenden Daten zeigen weder eine Evidenz für eine bessere Wirksamkeit eines TNF α -Blockers gegenüber den anderen noch eine Evidenz dafür, dass ein bestimmter TNF α -Blocker als first line Therapie eingesetzt werden sollte.

Dosen) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu MTX bei Patienten mit RA untersucht. Je 89 Patienten mit aktiver RA erhielten alle 4 Wochen Golimumab 50 mg oder 100 mg s.c., 133 Patienten Placebo + jeweils MTX oral und 133 Patienten Golimumab + Placebo. Eine therapeutische Wirkung nach den ACR20-Kriterien** wiesen 55 % der Patienten mit

Bewertung

Golimumab ist ein humaner Antikörper, der TNF α inhibiert. Golimumab stellt wie alle TNF α -Blocker eine Therapieergänzung der rheumatoiden Arthritis dar.

Klinische Studien

Studie 1: In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) über 14 Wochen wurde die Wirksamkeit von Golimumab (in verschiedenen

* Simponi® ist auch zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylarthritis zugelassen;

** 20-prozentige Verbesserung der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR)

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Simponi® (Golimumab)	
Ältere Patienten	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung: Vorsicht bei der Anwendung. Daten über die Auswirkung auf Kinetik/Verträglichkeit liegen nicht vor.
Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion	Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung: Vorsicht bei der Anwendung. Daten über die Auswirkung auf Kinetik/Verträglichkeit bei diesen Patienten liegen nicht vor.

50 mg Golimumab + MTX, 56 % mit 100 mg Golimumab + MTX und 33 % unter Placebo + MTX ($p = 0,001$, resp. $< 0,001$) auf. Im Vergleich zu Placebo + MTX zeigte aber Golimumab + Placebo keine signifikante Verbesserung der ACR20-Kriterien ($p = 0,059$). Studie 2: In einer weiteren doppelblinden RCT über 14 Wochen erhielten 461 Patienten mit aktiver RA alle 4 Wochen entweder 50 mg Golimumab ($n = 153$), 100 mg Golimumab ($n = 153$) oder Placebo ($n = 155$). Die Patienten waren zuvor mit mindestens einer Dosis eines anderen TNF -Blockers behandelt worden. Eine therapeutische Wirkung nach den ACR20-Kriterien wiesen 35 % der Patienten mit 50 mg Golimumab (Odds Ratio [OR] 2,5; $p = 0,0006$), 38 % der Patienten mit 100 mg Golimumab (OR 2,8; $p = 0,0001$) und 18 % der Placebo-Patienten auf.

Dosierung und Kosten

Simponi® (Golimumab)		
Darreichungsform	Dosis pro Monat ^{1,2}	Kosten pro Jahr [€] ³
Injektionslösung	50 mg (+ MTX) ⁴	20.048,16 (+ MTX) ⁴

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

- ¹ Dosierung gemäß Fachinformation;
- ² ausgelassene Dosis: wenn ein Patient die Injektion von Golimumab am vorgesehenen Datum vergessen hat, muss er die vergessene Dosis injizieren, sobald er sich daran erinnert; er ist anzuweisen, nicht die doppelte Dosis zu injizieren, wenn er die vorherige vergessen hat; detaillierte Anweisungen sind der Fachinformation zu entnehmen;
- ³ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;
- ⁴ Golimumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei rheumatoider Arthritis indiziert.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer In-

fektionen, Reaktivierung latenter Tuberkulosen und erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen, allergische Reaktionen (Broncho-spas-

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

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

mus, Überempfindlichkeit, Urtikaria), Lupus-ähnliches Syndrom, Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (NYHA III Kontraindikation für TNF α -Blocker-Therapie), Verschlechterung einer vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankung, Auftreten demyelinisierender Erkrankungen, Auftreten von Malignomen (z. B. Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom, melanozytisches Muttermal, Lymphom), Anämie, Panzytopenie, erhöhte Leberwerte.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des

Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Simponi[®] vom 20.10.2009.

Stand: 15.01.2010

Übersicht über die im Zeitraum 09/2009 – 01/2010 veröffentlichten Informationen zu „Neue Arzneimittel“ unter:

<http://www.akdae.de/30/10/55/20100120.pdf>

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Tamsulosin kann zu Komplikationen nach Kataraktoperationen führen

Ältere Männer leiden häufig unter einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und zunehmender Trübung der Augenlinsen. Daher ist die Kombination Tamsulosin (Alphablocker zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Alna[®], Prostadil[®] u. a.) und Kataraktoperation relativ häufig.

Eine kanadische Studiengruppe (1) untersuchte in einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie 96.000 Männer in Ontario im Alter über 65 Jahren, deren Katarakt zwischen April 2002 und Juni 2007 operiert wurde. Sie überprüfte die als Indikator für schwere Komplikationen (Netzhautablösung, Verlust der Linse oder von Linsenbruchstücken und Endophthalmitis) innerhalb 14 Tage postoperativ notwendigen operativen Maßnahmen bei Patienten unter Tamsulosin, anderen Alphablockern oder ohne diese Medikation. 3,7 % der Patienten nahmen Tamsulosin auch die letzten 14 Tage und 1,1 % bis 15 – 365 Tage vor der Operation ein. Mit anderen Alphablockern wurden 7,7 % der Patienten noch innerhalb der letzten 14 Tage präoperativ und 1,1 % bis zu einem früheren Zeitpunkt vor der Operation behandelt. Bei 284 Patienten (0,3 %) traten schwerwiegende postoperative Probleme auf. 280 Fällen wurde eine Kontrollgruppe von 1102 Patienten ohne Komplikationen gegenübergestellt. Probleme waren signifikant häufiger in der mit Tamsulosin bis zur Opera-

tion behandelten Gruppe (7,5 % gegenüber 2,7 %, korrigierte odds ratio (OR) 2,33; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,22 – 4,43). Kürzliche Alphablockermedikation (7,5 % gegenüber 8 %, OR 0,91; 95 % KI 0,54 – 1,54), weiter zurückliegende Tamsulosingabe (< 1,8 % gegenüber 1 %, korrigierte OR 0,94; 95 % KI, 0,27 – 3,34) oder andere Alphablockermedikation (2,9 % gegen 2,1 %; korrigierte OR 1,08; 95%KI 0,47 – 2,48) führten zu keiner Erhöhung der Komplikationsrate. Jeder 255. Patient, der Tamsulosin erhielt und an einer Katarakt operiert wurde, erlitt eine postoperative Komplikation („Number needed to harm“ 255). Für eine problemlose Kataraktoperation ist eine gut erweiterte Pupille wichtig. Sonst kann es zum „Floppy Iris Syndrom“ kommen: Die Iris wölbt sich in die Vorderkammer vor und prolabiert in Hauptinzision und Parazentesen. Dies erschwert das weitere Vorgehen und führt dadurch später zu vermehrten postoperativen Problemen.

In der Iris sind Alpha-Rezeptoren vom Subtyp 1a für die Dilatation der Pupille verantwortlich (2). Gerade gegen diese ist aber Tamsulosin besonders gut wirksam. Bisher war man von einem Klasseffekt aller Alphablocker ausgegangen. Die o. g. Untersuchung legt aber ein besonderes Risiko durch Tamsulosin, wohl aufgrund seiner besonders selektiven Alphablockade, nahe.

Literatur

1. Bell CM, Hatch WV, Fischer HD et al.: Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. JAMA 2009; 301: 1991-1996.
2. Friedman AH: Tamsulosin and the intraoperative floppy iris syndrome. JAMA 2009; 301: 2044-2045.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint

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

Prof. Dr. med. Hans-Gert Struck, Halle
hans-gert.struck@medizin.uni-halle.de

FAZIT

Die Einnahme von Tamsulosin auch innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Kataraktoperation ist mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen verbunden. Sollte eine Einnahmepause – möglichst 14 Tage vor der Operation beginnend – nicht möglich sein, sind besondere Vorsichtsmaßnahmen während der Operation notwendig um postoperative Komplikationen zu vermeiden.

Enalapril und Losartan bei Diabetes mellitus Typ 1

Nephropathie und Retinopathie stellen wichtige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 dar. Unklar ist, ob bei normotensiven Patienten die Progression dieser Komplikationen durch eine frühe Anwendung von Blockern des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) verlangsamt wird.

Hierzu wurde nun die Renin-Angiotensin System Study (RASS) publiziert (1). In dieser multizentrischen kontrollierten randomisierten Doppelblindstudie erhielten normotensive Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und Normoalbuminurie entweder Losartan 100 mg/Tag oder Enalapril 20 mg/Tag oder Plazebo und wurden über fünf Jahre beobachtet. Das Alter der insgesamt 285 Patienten betrug im Mittel 30 Jahre, die Diabetes-Dauer elf Jahre.

Der primären Studienendpunkt war die Änderung des Mesangium-Anteils am glomerulären Volumen in Nierenbiopsaten. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch bei anderen strukturellen Variablen bei der Nierenbiopsie wurden keine signifikanten Behandlungsvorteile beobachtet. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz der Mikroalbuminurie betrug 6 % in der Plazebogruppe; sie war signifikant höher in der Losartan- (17 %; $P = 0,01$), jedoch nicht in der Enalaprilgruppe (4 %).

Der Retinopathie-Endpunkt bestand in einer mindestens 2-Stufen-Progression auf einer Retinopathie-Skala. Gegenüber

Plazebo (definitionsgemäß Odds ratio = 1) ergab sich hier bei Enalapril eine Odds Ratio von 0,35 (95 %-Konfidenzintervall 0,14 – 0,85) und für Losartan eine solche von 0,30 (95 %-Konfidenzintervall 0,12 – 0,73), somit eine deutlich niedrigere Schädigung.

Eine frühzeitige RAS-Blockade bei Patienten mit Typ 1 Diabetes verlangsamt in dieser RASS-Studie die Retinopathie-, nicht jedoch die Nephropathie-Progression. Das bislang weitgehend akzeptierte Konzept, dass Diabetes-Patienten von einer RAS-Inhibition sowohl hinsichtlich früher als auch fortgeschrittener Nephropathie-Stadien profitieren, erfuhr durch diese Studie eine Änderung. Die fehlende Wirkung auf die Entwicklung einer frühen Nephropathie in der RASS-Studie ist enttäuschend. Allerdings ist, wie der begleitende Kommentar (2) ausführt, dieses Ergebnis insofern nicht ganz unerwartet, als bereits in der Captopril-Studie der Collaborative Study Group der Nutzen des ACE-Hemmers (Risikoreduktion für Verdopplung der Kreatininkonzentration) bei Patienten mit einer Kreatininkonzentration von $< 1,5$ mg/dl nicht nachweisbar war (3).

Literatur

1. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al.: Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40–51.
2. Perkins BA, Aiello LP, Krolewski AS: Diabetes complications and the renin-

angiotensin system. *N Engl J Med* 2009; 361: 83–85.

3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint

Prof. Dr. med. Klaus Mörike und Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Tübingen
klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

FAZIT

IRAS-Blockade mit einem ACE-Hemmer (Enalapril) oder einem Angiotensin-Rezeptorenblocker (Losartan) ergab in dieser Studie bei normotensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Normoalbuminurie keinen bezüglich einer Nephropathie histologisch oder funktionell nachweisbaren Nutzen. Dagegen wurde die Retinopathie-Progression verlangsamt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die weit verbreitete Vorstellung, RAS-Inhibition bei Diabetes nütze sowohl bei frühen wie fortgeschrittenen Stadien der Nephropathie, einer Differenzierung bedarf. Weiterhin gilt aber, dass die RAS-Inhibition bei vorliegender Mikroalbuminurie wichtig ist.

Leserbrief von U. Laufs und G. Klose

zum Beitrag "Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet" in AVP, 36, Ausgabe 3, Mai 2009, Seite 53–55

Die Aussage des Titels „Statine sind in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet“ ist falsch. Die Indikation für eine Statin-Therapie richtet sich nicht nach der ver-

alteten Einteilung in „Primär-“ und Sekundär-Prävention“, sondern nach dem individuellen kardiovaskulären Risiko und der Höhe des LDL-Cholesterins eines Patienten. Selbstverständlich sind Statine für viele Menschen bereits vor dem Auftreten eines Herzinfarktes sinnvoll. Die AkdÄ erarbeitet gerade eine Neuauflage ihrer Therapie-Empfehlungen zu dieser Thematik, in der die zu-

grundlegende Evidenz im Detail dargestellt werden wird.

*Prof. Dr. med. Ulrich Laufs,
Homburg/Saar*

Ulrich@laufs.com

*Prof. Dr. med. Gerald Klose, Bremen
gerald.klose@klinikum-bremen-ldw.de*

Schlusswort zum Leserbrief von U. Laufs und G. Klose

Die Aussage des Titels „Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet“ (AVP 2009; 36: 53–55) war natürlich nicht falsch!

Die Autoren (1) der von mir kommentierten JUPITER-Studie sprechen expressis verbis von »gesunden« Personen („apparently healthy men and women“). Das hatte ich übrigens in meinem Kommentar schon so formuliert. Natürlich haben gesunde Männer (≥ 50 Jahre) und gesunde Frauen (≥ 60 Jahre) manche Probleme, z.B. Übergewicht, metabolisches Syndrom. Ridker et al. hatten Personen in die Studie eingeschlossen, deren Lipidprofil normal war, die aber erhöhte CRP-Werte ($\geq 2,0$ mg/l) aufwiesen. Dass die Teilnehmer tatsächlich gesund waren, ging auch aus den niedrigen Ereignisraten im Placebo-Arm hervor.

Dass heutzutage Patienten nach ihrem »Risiko-Score« behandelt werden sollten, ist wohl selbstverständlich. Dazu müssen wir nicht auf eine Neuauflage der Therapie-Empfehlungen warten. Es reicht die Kenntnis der Richtlinie „Arzneimittel“ (Anlage III, Punkt 35) vom 01.04.2009. Danach sind Lipidsenker verordnungsfähig bei Patienten mit

– bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und

– hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Man kann nur hoffen, dass in den Therapie-Empfehlungen auch darauf hingewiesen wird, wie gering der Nutzen von Statinen bei den betroffenen Patientengruppen tatsächlich ist. Diese Kenntnis erlaubt es nämlich, bei multimorbiden Patienten Prioritäten zu setzen!

In die 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)-Studie wurden 4444 Männer und Frauen (35 – 70 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinfarkt eingeschlossen. Nach 5 bis 6 Jahren wurde der primäre Endpunkt Mortalität unter Placebo von 11,5 % und unter Simvastatin (20 → 40 mg/d) von 8,2 % der Patienten erreicht (ARR = 3,3 %, NNT = 30). In allen anderen Studien mit Patienten bei bestehender vaskulärer Erkrankung (CORONA, AURORA, 4 D, CARE, SPARCL, MIRACL, ASCOT-LLA, CARDS, ASPEN) waren die Ergebnisse zum Teil deutlich schlechter.

Für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde kürzlich eine Meta-Analyse publiziert (2). Danach wurden beim Vergleich Kontrollarm versus Statine die Mortalität von 5,7 auf 5,1 % (ARR = 0,6 %, NNT = 167), große koronare Ereignisse von 5,28 auf 4,05 % (ARR

= 1,23 %, NNT = 81) und große cerebrovaskuläre Ereignisse von 2,26 auf 1,86 % (ARR = 0,4 %, NNT = 250) gesenkt.

Man beachte: Der Komplementärwert zu NNT (number needed to treat) ist der NTN-Wert (number treated needlessly)! Als Beispiel: Einem NNT-Wert von 30 entspricht ein NTN-Wert von 29.

Gefragt sind also ärztliche Urteils- und Handlungsautonomie. Gesunde brauchen keine Statine!

Literatur

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.

2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al.: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b 2376.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Terminankündigung:

Montag, 12. April 2010, 15.15–16.45 Uhr, Saal 2b
Symposium der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
„Aktuelle Probleme der Arzneimitteltherapie“

Im Rahmen des 116. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

Programm:

Moderation: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Besondere Aspekte der Arzneimitteltherapie bei Frauen

Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek, Berlin, Mitglied der AkdÄ

Ausgewählte Aspekte zur Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter

Prof. Dr. med. Wolfgang H.-H. von Renteln-Kruse, Hamburg, Mitglied der AkdÄ

Neue Arzneimittel 2009/2010 – eine kritische Bewertung

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg, Mitglied der AkdÄ

Auskunft:

Karoline Luzar, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, E-Mail: karoline.luzar@akdae.de,
Telefon: 030-400456-500, Fax: 030-400456-555

3. Deutscher Kongress für Patientensicherheit
bei medikamentöser Therapie

19.–20. Juni 2010

Berlin · Hotel Maritim proArte

Weitere Informationen unter: www.kongress-patientensicherheit.de