

FDA-Empfehlung:

Simvastatin niedrig dosieren

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA empfiehlt, Simvastatin nicht in der höchstzulässigen Dosie-



Urin bei Rhabdomyolyse (Foto: James Heilman)

rung von 80 mg pro Tag zu verordnen. Grund für die Warnung ist das erhöhte Risiko für Myopathien und Rhabdomyolysen unter der hohen Dosis des Statins. Die FDA wertete seit März letzten Jahres die Daten klinischer Studien, Beobachtungsstudien und Nebenwirkungsmeldungen neu unter dem Aspekt des Risikos von Muskelschädigungen durch Simvastatin aus. Der Löwenanteil der Daten dürfte dabei aus der 2010 publizierten SEARCH-Studie stammen. Hier wurden über 12 000 Patienten nach einem Herzinfarkt 80 mg (n = 6031) oder 20 mg (n = 6033) Simvastatin pro Tag verordnet und über sieben Jahre verfolgt. Am 8. Juni 2011 teilte die FDA mit, dass man bei 52 der Patienten (0,9%) mit 80 mg Simvastatin eine Myopathie festgestellt habe, gegenüber nur 1 Patienten (0,02%) mit

der 20-mg-Dosis. Rhabdomyolysen kamen bei 22 Patienten (0,4%) mit der 80-mg-Dosis vor, aber bei keinem der Patienten mit 20 mg Simvastatin. Die FDA legte dabei strengere Massstäbe für die Definition einer Rhabdomyolyse an als die Autoren der Originalpublikation der SEARCH-Studie, die damals nur von 7 Patienten mit einer Rhabdomyolyse unter der 80-mg-Dosis berichtet hatten. Da das Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse in den ersten 12 Monaten der Simvastatinanwendung besonders hoch ist, rät die FDA dazu, nur Patienten auf der Maximaldosis von 80 mg zu belassen, welche diese wirklich benötigten und seit mehr als einem Jahr bereits ohne Probleme vertragen. Neuen Patienten sollte die 80-mg-Dosierung gar nicht mehr verordnet werden.

RBO❖

Neue Risikobewertung für das orale Antidiabetikum:

Frankreich sistiert Zulassung für Pioglitazon

Aktueller Anlass für die Sistierung der Pioglitazonzulassung durch die französische Heilmittelbehörde (AFSSAPS) zum 11. Juli 2011 war eine eigene, retrospektive Studie. Sie stützte sich auf die Daten französischer Krankenversicherer (SNIIR-AM) sowie das französische DRG-System (PSMI). Die Kohorte umfasste rund 1,5 Millionen Diabetiker von 2006 bis 2009, darunter 155 535 unter Pioglitazon. Man zählte insgesamt 2016 Fälle von Blasenkrebs, 175 davon bei den Patienten mit Pioglitazon. Unter Berücksichtigung der üblichen Faktoren (Alter, Geschlecht usw.) zeigte sich ein rund 20 Prozent erhöhtes Blasenkrebsrisiko mit Pioglitazon (Hazard Ratio [HR] 1,22; 95%-Konfidenzintervall: 1,05–1,43). Eine kumulative Dosis von mehr als 28 mg Pioglitazon (HR 1,75) beziehungsweise einer

Anwendungsdauer von 12 bis 23 Monaten (HR 1,34) oder länger (HR 1,36) ergab weitere erhöhte Risiken. Die Assoziation von Pioglitazon und Blasenkrebs war nur bei Männern statistisch signifikant, nicht aber bei Frauen. Ähnliches wurde bereits früher in tierexperimentellen Studien beobachtet. Auch die europäische Zulassungsbehörde EMEA und die US-amerikanische FDA befassen sich zurzeit mit der Frage, ob Pioglitazon weiterhin zugelassen bleiben soll. Die EMEA will sich Ende Juni dazu äussern (nach Drucklegung dieser Ausgabe von ARS MEDICI), die FDA hat am 15. Juni 2011 mitgeteilt, dass auch nach vorläufigen Erkenntnissen einer noch laufenden 10-Jahres-Studie von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko nach dem Gebrauch von Pioglitazon für mehr als ein

Jahr auszugehen sei und die US-amerikanischen Medikamenteninformationen entsprechend angepasst werden. Die deutsche Zulassungsbehörde BfArM rät davon ab, Patienten neu Pioglitazon zu verordnen.

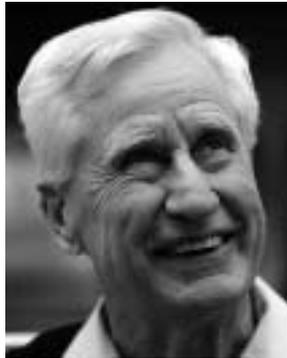
Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie teilte in einer Stellungnahme vom 14. Juni 2011 mit, dass sie die Datenlage zurzeit als nicht ausreichend erachte, um eine sofortige Sistierung der Therapie mit Pioglitazon (Actos®, Competact®) zu empfehlen. Wie die bereits genannten Institutionen warnt die SGED die Patienten ausdrücklich davor, Pioglitazon ohne Rücksprache mit ihrem Arzt abzusetzen, da dies zu gefährlichen Blutzuckerentgleisungen führen kann.

RBO❖

Alt werden: Wird die Rolle der Gene überschätzt?

Erreichten die Eltern ein hohes Alter, ging man bis anhin davon aus, dass dies mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch für deren Nachkommen gelten würde. Eine kürzlich publizierte schwedische Studie scheint die Bedeutung der Gene für die Langlebigkeit jedoch zu relativieren.

Die Studie begann 1963 in Göteborg. 855 zufällig ausgewählte, damals 50-jährige Männer des Jahrgangs 1913 wurden untersucht und befragt: Gewicht, Lebensstil, Alter der Eltern, Blutdruck, Lungenfunktion sowie ein Thoraxröntgenbild und ein Belastungstest gehörten dazu. 40 Jahre später, im Jahr 2003, lebten noch 111 dieser Männer (13%). Wie erwar-



tet zeigte sich, dass diese Langlebigen früher, im Alter von 50 Jahren, eher Nichtraucher gewesen waren, eher weniger Kaffee konsumiert und einen eher niedrigen Cholesterinspiegel hatten sowie einen höheren sozialen Status aufwiesen. Unerwartet war hingegen das Resultat, dass die Lebensspanne der Eltern für einen 50-Jährigen offenbar nichts über die Wahrscheinlichkeit aussagte, selbst einmal ein hohes Alter zu erreichen.

RBO❖

Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Eriksson H et al.: Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011; 269: 441–451. Foto: cc, colinlogan.

Plazeboeffekt wirkt auch bei Opioiden

Wie mächtig die Erwartungshaltung beim Schmerzempfinden tatsächlich ist und selbst die Wirksamkeit starker Opiode modulieren kann, hat sich kürzlich einmal mehr in einer Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gezeigt. 22 gesunde Probanden zwischen 20 und 40 Jahren wurden mehrfach für einige Sekunden einem kontrollierten Hitzereiz ausgesetzt, der zu einem mittleren bis starken Schmerz (durchschnittlich 70 auf einer Skala von 0 bis 100) führte. Dann wurde dieser Hitzereiz nochmals unter drei unterschiedlichen Bedingungen verabreicht. Die Probanden erhielten dabei jedesmal mittels Infusion die gleiche Menge eines starken Opioids, welches in Spitälern zur Narkose und zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin eingesetzt wird. Sie wurden aber unterschiedlich informiert: Im ersten Durchgang wussten sie nicht, dass ein Schmerzmittel in der Infusion war, rechneten also nicht mit einer Schmerzlinderung. Die Schmerzintensität sank von 70 auf etwa 60 von 100. Im zweiten Durchgang sagte man ihnen, dass sie jetzt ein Medikament dazu bekämen. Prompt verdoppelte sich der schmerzlindernde Effekt, und die Schmerz-

intensität sank in der Erwartung einer Behandlung auf unter 50. Gänzlich aufgehoben dagegen wurde der schmerzlindernde Effekt des Medikaments jedoch, wenn den Probanden gesagt wurde, dass sie keine Therapie mehr erhielten und es gleich stärker schmerzen könnte. Obwohl ihnen ohne ihr Wissen weiter das Analgetikum verabreicht wurde, schnellte die Schmerzintensität wieder nach oben, zurück auf den Ausgangswert: «Die negative Erwartung und die Angst vor dem Schmerz haben den Effekt des Medikaments vollständig zerstört. Der Schmerz war bei den Probanden genauso stark, als hätten sie überhaupt kein Medikament bekommen», wird Studienleiterin PD Dr. Ulrike Bingel, Neurologin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in einer Pressemitteilung des Klinikums zitiert. Die zeitgleich vorgenommene Untersuchung mit funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) zeigte unter anderem, dass das körpereigene schmerzhemmende System aktiviert wurde, wenn der Proband eine Schmerzlinderung erwartete. Dadurch verstärkte sich die schmerzlindernde Wirkung des von aussen zugeführten Schmerzmittels.

RBO❖

Was sonst noch geschah

Petruschka



Am 13. Juni 1911 wird in Paris am Théâtre du Châtelet Strawinskis Ballett *Petruschka* uraufgeführt. Das Foto zeigt Strawinski (li) mit dem Tänzer der Hauptrolle, Vaslav Nijinsky.

Kranken- und Unfallversicherung

Ebenfalls am 13. Juni 1911 nimmt das Schweizer Parlament das Bundesgesetz über die Kranken- und Unfallversicherung an (KVUG). Im Gegensatz zu früheren Gesetzesvorhaben mit ähnlicher Zielsetzung wird dieses Gesetz im folgenden Jahr vom Volk angenommen. Auch in anderen Ländern entstehen zu dieser Zeit Sozialversicherungen, oft begleitet von heftigen Auseinandersetzungen. So kommt es im Juli 1911 in Frankreich zu Krawallen, weil die Beitragszahlungen den Lohn schmälern.

Adler gegen Freud



Alfred Adler (Foto) tritt im Juni 1911 aus der Wiener Psychoanalytischen Vereinigung aus. Im folgenden Jahr wird sich auch Carl Gustav Jung von Freud abwenden.

Geboren im Juni 1911

Der Argentinier Juan Manuel Fangio (1911–1995) wurde am 24. Juni 1911 in San José de Balcarce geboren. Er war fünfmal Weltmeister in der Formel 1. Nur Michael Schumacher durfte sich häufiger, nämlich siebenmal, mit diesem Titel schmücken. Das Foto zeigt



Fangio 1986 bei einem Oldtimer-Rennen auf dem Nürburgring (Foto: Lothar Spurzem, Wikimedia Commons).

RBO❖