

Jahrgang 28

Nummer 1/2006

Intraartikuläre Injektionen bei Gonarthrose	1
Intervallbehandlung der Migräne	2
Anticholinerge Medikamente bei Reizblase	3
Mehr Information in kürzerer Form	4

Mini-Update

Intraartikuläre Injektionen bei Gonarthrose

Intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden oder von Hyaluronsäure werden zur Schmerzlinderung bei Arthrosen angewandt.

Was stand zu diesem Thema in der pharma-kritik?

Eine Übersicht zum Thema «Kortikosteroide intraartikulär» kam 1990 zum Schluss, dass intraartikulär injizierte Kortikosteroide zur Symptomlinderung besonders bei entzündlich veränderten Gelenken nützlich seien. Die Indikation zu solchen Injektionen sei jedoch in Anbetracht der unerwünschten Steroid-Wirkungen möglichst zurückhaltend zu stellen.¹

Neue unabhängige Übersichten zum Thema

Im März 2006 erschien im «Medical Letter on Drugs and Therapeutics» eine Übersicht zu den intraartikulären Injektionen bei Gonarthrose.²

Mit *Kortikosteroiden* in üblichen Dosen (z.B. 10 bis 40 mg Triamcinolon = Kenacort A[®], Triamcort Depot[®]) wird gemäss zwei Metaanalysen eine Schmerzlinderung bei Gonarthrose erreicht, die etwa einen Monat lang anhält. Kortikosteroid-Injektionen sind auch bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen des Kniegelenks wirksam. Vor der Injektion sollte – soweit möglich – Gelenksflüssigkeit entfernt werden. In der Regel soll zwischen zwei Injektionen mindestens drei Monate gewartet werden. Systemische Steroidwirkungen sind selten und sollen auch von Personen mit einem Diabetes ohne wesentliche Blutzuckeränderungen toleriert werden.

Hyaluronsäure, ein normaler Bestandteil der Synovialflüssigkeit, steht in mehreren Präparaten (Hyalur[®], Ostenil[®], Suplasyn[®], Synvisc[®]) zur Verfügung. Diese sind ebenfalls zur intraartikulären Behandlung von Arthrosen zugelassen. Es wer-

den 3 bis 5 Injektionen in wöchentlichen Abständen empfohlen. Kontrollierte Studien haben bestenfalls einen bescheidenen Nutzen der Hyaluronsäure zeigen können; gemäss einer Übersichtsarbeit hat diese Behandlung bezüglich Schmerzen oder Gelenkfunktion keinen klinisch bedeutsamen Nutzen.³ Personen im Alter von über 65 Jahren und solche mit radiologisch fortgeschrittener Arthrose haben offenbar die geringsten Chancen, von intraartikulärer Hyaluronsäure zu profitieren. Für Personen mit Arthritis sind diese Präparate nicht geeignet.

In der «Cochrane Library» erschien im Februar 2006 eine revidierte Fassung der systematischen Übersicht zu den intraartikulären Steroidinjektionen bei Gonarthrose.⁴

In placebokontrollierten Studien verspürte eine von drei bis vier Personen, die eine *Kortikosteroid-Injektion* erhielten, eine Woche nach der Injektion signifikant weniger Schmerzen als nach einer Placeboinjektion (d.h. NNT = 4). Eine signifikante Wirkung auf die Schmerzen konnte auch 2 bis 3 Wochen nach der Injektion noch festgestellt werden, die Funktion des Kniegelenks wurde jedoch nicht nennenswert beeinflusst. Ob Unterschiede zwischen verschiedenen Steroiden bestehen, kann auf Grund der vorhandenen Daten nicht gesagt werden. In zehn Studien sind Kortikosteroid- und *Hyaluronsäure-Injektionen* verglichen worden. Im Gegensatz zur oben erwähnten Übersicht lautet hier die Schlussfolgerung, Hyaluronsäure-Injektionen seien initial ähnlich wirksam wie Steroid-Injektionen und längerfristig (5 bis 13 Wochen nach der Behandlung) gar etwas wirksamer.

«La Revue Prescrire» enthält in der Nummer vom Juli/August 2006 ebenfalls eine Neubeurteilung der Kortikosteroid-Injektionen bei Gonarthrose,⁵ wobei sich diese in erster Linie auf die bereits beschriebene Übersicht der «Cochrane Collaboration» stützt. Hier wird jedoch vermehrt auf die unerwünschten Wirkungen hingewiesen. Die Injektion kann schmerzhaft sein, entzündliche Schübe nach der Injektion sind möglich, systemische Wirkungen nicht ausgeschlossen. Auch besteht immer ein (allerdings kleines) Risiko einer Gelenkinfektion.

Schlussfolgerungen

Wesentliche neue Erkenntnisse haben sich in den letzten Jahren nicht ergeben. Auch heute noch gilt, dass Kortikosteroid-Injektionen bei Arthrose eine mögliche Option darstellen, die jedoch mit grosser Zurückhaltung eingesetzt werden soll. Ob es

sich wirklich lohnt, die enorm viel teureren Hyaluronsäure-Präparate einzusetzen, ist in Anbetracht der sehr unterschiedlichen Beurteilung höchst fragwürdig. Wie im «Medical Letter» zu Recht angemerkt wird,² besteht dagegen kein Zweifel, dass nicht-medikamentöse Massnahmen (Gewichtsreduktion, Quadricepstraining) in allen Fällen gefördert werden müssen.

Minidossier

Zu diesem Thema haben wir im Internet ein kleines Dossier zusammengestellt. Webadresse: www.infomed.org/minidossier/gonarthrose.html.

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

Literatur

- 1 Käsemödel U. *pharma-kritik* 1990; 12: 29-32
- 2 Anon. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48: 25-7
- 3 Arrich J et al. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1039-43
- 4 Bellamy N et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2); CD005328
- 5 Anon. *Rev Prescrire* 2006; 26: 521-2

Mini-Update

Intervallbehandlung der Migräne

Bei Personen, die häufig Migräneanfälle haben, stellt sich die Frage nach einer Intervallbehandlung zur Prophylaxe von Anfällen.

Was stand zu diesem Thema in der pharma-kritik?

Ein Text zur Intervallbehandlung der Migräne wurde in unserer Zeitschrift vor rund 23 Jahren veröffentlicht.¹ Eine Übersicht zur Behandlung der Anfälle (mit Triptanen) liegt dagegen nicht so weit zurück.²

Eine neue unabhängige Übersicht zum Thema

In der Zeitschrift «La Revue Prescrire» wurde im April 2006 eine aktuelle Übersicht zur medikamentösen Prävention von Migräneanfällen publiziert.³ Diese stützt sich in erster Linie auf Arbeiten der «Cochrane Collaboration» sowie auf mehrere Richtlinien. Eine Therapie gilt in der Regel als wirksam, wenn sie die Zahl der Migräneanfälle pro Monat mindestens um die Hälfte reduziert. In den Studien lässt sich eine solche Wirkung bei etwa 30% der Behandelten auch unter Placebo beobachten («Placebo-Responder»).

Der Betablocker *Propranolol* (Inderal® u.a.) wird auch heute noch als das wirksamste Medikament zur Migräneprophylaxe bezeichnet. Etwas mehr als die Hälfte der Behandelten sprechen gut auf Propranolol an; vier Personen müssen behandelt werden, dass eine von Propranolol profitiert (NNT = 4). Andere Betablocker sind weniger gut dokumentiert und sind jedenfalls nicht wirksamer als Propranolol. Propranolol ist aber wie

alle Betablocker nicht frei von Problemen (Müdigkeit, kalte Extremitäten, Bradykardie), die im Einzelfall zu berücksichtigen sind.

Unter den Antiepileptika gilt die *Valproinsäure* (Convulex® u.a.) und besonders das in der Schweiz nicht erhältliche Derivat Divalproex als verhältnismässig gut wirksam. Die Valproinsäure verursacht allerdings verschiedene Nebenwirkungen; bei jungen Frauen ist insbesondere auch an die teratogene Wirkung der Substanz zu denken. In der Schweiz ist die Valproinsäure zur Migräneprophylaxe nicht zugelassen, wohl aber *Topiramate* (Topamax®). Das letztere wird jedoch in der «Revue Prescrire» wegen seiner neurologischen und psychischen Nebenwirkungen negativ beurteilt.⁴ Andere Antiepileptika fallen ausser Betracht. Von den Antidepressiva ist *Amitriptylin* (Saroten® u.a.) wirksamer als Placebo, verursacht jedoch relativ häufig anticholinerge Nebenwirkungen, eine Gewichtszunahme und eine Sedation. Andere Antidepressiva wie z.B. Fluoxetin (Fluoxetine® u.a.) sind nicht überzeugend dokumentiert und werden besser vermieden.

Flunarizin (Sibelium®), in der Schweiz ebenfalls zur Migräneprophylaxe zugelassen, wird als mässig wirksam und wegen seiner unerwünschten Wirkungen (extrapyramidale Effekte, Depression, Schläfrigkeit) als unbefriedigend bezeichnet.

Die wohl schon am längsten verwendeten Medikamente sind die *Mutterkornderivate*. Methysergid (Deseril®) kann bekanntlich in seltenen Fällen eine schwere retroperitoneale Fibrose verursachen und ist heute in der Schweiz nicht mehr erhältlich. Dihydroergotamin (Dihyergot®) ist dagegen als Intervallbehandlung zugelassen; leider ist seine Wirksamkeit nach wie vor völlig ungenügend dokumentiert.

Unter den Serotoninantagonisten ist ausserdem *Pizotifen* (Mosegor®) zu nennen, dessen Wirksamkeit als Migräneprophylaktikum einigermaßen befriedigend dokumentiert ist. Pizotifen führt zu Gewichtszunahme, Somnolenz und anticholinergen Effekten.

Es gibt noch eine Reihe weiterer Medikamente, die vereinzelt empfohlen werden, deren Wirksamkeit aber nicht überzeugend nachgewiesen wurde.

Eine medikamentöse Intervallbehandlung ist nur indiziert, wenn monatlich mindestens viermal eine Anfallstherapie notwendig ist. Dabei ist den im Einzelfall auftretenden unerwünschten Wirkungen Rechnung zu tragen. Ist die Therapie erfolgreich, so soll nach 6 bis 12 Monaten versucht werden, das Medikament wieder abzusetzen.

Schlussfolgerungen

Viel Neues gibt es bei der Intervallbehandlung der Migräne nicht. Die Antiepileptika (Valproinsäure, Topiramate) sind nicht wirksamer als Propranolol und haben mehr unerwünschte Wirkungen. Heute wie früher trifft zu, dass es keine «wirklich befriedigende und bei der Mehrzahl der Patienten über längere Zeit wirksame Intervalltherapie gibt».¹ Dass neben der medikamentösen Prophylaxe auch verschiedene nicht-medikamentöse Massnahmen berücksichtigt werden müssen, kommt im pharma-kritik-Text aus dem Jahr 1983 gut zum Ausdruck.

Minidossier

In unserem Webdossier, das wir zum Thema zusammengestellt haben, findet man auch die PDF-Datei des pharma-kritik-Artikels aus dem Jahr 1983, über grosse Strecken auch heute

noch sehr lesenswert. Ausserdem enthält das Minidossier auch PDF-Dateien der beiden in der neuen Ausgabe von «100 wichtige Medikamente» nicht mehr enthaltenen Kapitel «Dihydroergotamin» und «Propranolol» aus der alten Buchausgabe (1994). Die Webadresse lautet: www.infomed.org/minidossier/migraene.html

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

Literatur

- 1 Ludin HP. *pharma-kritik* 1983; 5: 69-72
- 2 Spanaus K. *pharma-kritik* 1998; 20: 45-8
- 3 Anon. *Rev Prescrire* 2006; 26: 276-81
- 4 Anon. *Rev Prescrire* 2006; 26: 252

Mini-Update

Anticholinerge Medikamente bei Reizblase

Als «Reizblase» wird ein Syndrom bezeichnet, das durch eine überaktive Blase mit Harndrang, Pollakisurie und Nykturie charakterisiert ist. Diese Symptome sind bei einzelnen Personen von Dranginkontinenz begleitet («overactive bladder wet»). Urodynamisch findet sich eine Detrusor-Überaktivität. Wenn Medikamente eingesetzt werden, handelt es sich meistens um anticholinerg wirkende Substanzen.

Was stand zu diesem Thema in der pharma-kritik?

Anticholinergika wurden 1994 in einem Text über Urin-Inkontinenz besprochen,¹ einige neuere Medikamente (Tolterodin = Detrusitol[®], Darifenacin = Emselex[®]) wurden in den letzten Jahren einzeln ausführlicher dargestellt.^{2,3}

Eine neue unabhängige Übersicht zum Thema

Eine Übersicht in der Nummer vom Februar 2006 der Zeitschrift «Australian Prescriber» ist dem Thema der überaktiven Blase gewidmet.⁴ Anticholinerge Medikamente können die muskarinischen Rezeptoren blockieren und so die Überaktivität des Detrusors reduzieren. Sie hemmen jedoch muskarinische Rezeptoren auch in anderen Organen und verursachen so – weitgehend dosisabhängig – unerwünschte Wirkungen wie z.B. Mundtrockenheit, Trockenheit der Augen, Obstipation, Schläfrigkeit oder gar Verwirrungszustände, Visusstörungen und eine Zunahme der Herzfrequenz. Neuere Medikamente wurden entwickelt, um eine höhere Selektivität für die M₃-Rezeptoren zu erreichen. M₃-Rezeptoren finden sich in der Blase, aber auch in den Speicheldrüsen und im Darm.

Gemäss einer systematischen Übersicht der «Cochrane Collaboration» erreichen 45% der Behandelten eine spürbare Besserung ihrer Symptome mit einer *Placebotherapie*.⁵ mit

Anticholinergika sind es 60%. Um *eine* Inkontinenzepisode auf 48 Stunden zu vermeiden, müssen 7 Personen mit einem Anticholinergikum statt mit Placebo behandelt werden (NNT = 7). Es handelt somit nicht um eine sehr wirksame Behandlung.

Die in den klinischen Studien untersuchten Endpunkte werden allerdings als problematisch bezeichnet. Am häufigsten wurde die Miktionsfrequenz und die Zahl der Inkontinenzepisoden erfasst. Das subjektiv störende Symptom des Harndrangs oder die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen wurden dagegen kaum untersucht.

Wenig Klarheit besteht in Bezug auf relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten. Insbesondere weiss man auch nicht, ob sich bestimmte Medikamente eher für Frauen, Männer oder ältere Leute eignen.

Oxybutynin (Ditropan[®], Lyrinel[®] Oros), das – in Australien – bei Reizblase am häufigsten verschriebene Medikament, wird als erste Wahl bezeichnet, da es bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit für viele genügt und relativ kostengünstig verschrieben werden kann. Es verursacht allerdings sehr häufig eine störende Mundtrockenheit.

Unter *Tolterodin* (Detrusitol[®] SR) wird seltener Mundtrockenheit als unter *Oxybutynin* beobachtet, die Blasenbeschwerden werden aber möglicherweise von letzterem etwas besser beeinflusst.⁶

Trospium (Spasmo-Urgenin[®] Neo) hat keine selektive Wirkung auf die M₃-Rezeptoren, weist aber geringere zentralnervöse Nebenwirkungen auf.

Darifenacin (Emselex[®]) hat eine hohe Selektivität für M₃-Rezeptoren, kann aber dennoch Mundtrockenheit und Obstipation hervorrufen. Bisher ist nicht nachgewiesen, dass *Darifenacin* wirksamer oder entscheidend besser verträglich ist als andere Anticholinergika.

Ob sich *Solifenacin* (Vesicare[®]), das neueste der Medikamente gegen Reizblasen-Beschwerden, in relevanter Weise von den anderen Mitteln unterscheidet, ist noch nicht genügend untersucht worden.

Auch das trizyklische Antidepressivum *Imipramin* (Tofranil[®]) wird erwähnt: Dieses weist keine M₃-selektive Wirkung auf und kann deshalb dosisabhängig das ganze Spektrum anticholinergischer Nebenwirkungen verursachen. Im Einzelfall eignet es sich jedoch für die Behandlung vorwiegend nächtlicher Beschwerden (Nykturie, Enuresis). In der Schweiz ist *Imipramin* für die Enuresis nocturna, jedoch nicht spezifisch für Reizblasen-Symptome zugelassen.

Bei der Behandlung einer Reizblase steht das *Blasentraining* im Vordergrund. Es ermöglicht, eventuell zusammen mit relativ niedrigen Dosen von Anticholinergika, in vielen Fällen eine befriedigende Besserung zu erreichen. Besonders bei älteren Leuten empfiehlt es sich, mit kleinen *Oxybutynin*-Dosen (zweimal täglich 2,5 mg) zu beginnen. Je nach Beschwerden und unerwünschten Symptomen kann die Dosis später angepasst und eventuell eine zusätzliche Dosis am Mittag hinzugefügt werden. Wenn *Oxybutynin* zu starke Nebenwirkungen hat, bringt gelegentlich der Wechsel auf ein anderes Anticholinergikum den gewünschten Erfolg. Die medikamentöse Behandlung sollte während wenigstens drei bis sechs Monaten durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Übersicht weist zu Recht auf die wichtige Rolle des Blasentrainings und auch auf die Bedeutung des Placeboeffektes hin. Die Reizblase gehört zu den Beschwerden, die in der letzten Zeit von der Pharmaindustrie hochstilisiert worden sind. Ausgeprägte Symptome seitens einer Reizblase beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen zwar unzweifelhaft. In einigen Fällen können Medikamente – in Ergänzung zum Blasentraining und allfälligen weiteren nicht-medikamentösen Massnahmen – gewiss helfen. Die Zahl derjenigen, denen mit Anticholinergika eine wirksame *und* gut verträgliche Therapie vermittelt wird, ist aber klein.

Minidossier

In unserem Minidossier im Web (www.infomed.org/minidossier/reizblase.html) findet sich nicht nur ein Link zum Volltext der Übersicht im «Australian Prescriber», sondern auch PDF-Dateien des pharma-kritik-Textes aus dem Jahr 1994 und des Imipramin-Kapitels aus der früheren Ausgabe von «100 wichtige Medikamente».

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

Literatur

- 1 Beutler M. pharma-kritik 1994; 16: 21-4
- 2 Koch T. pharma-kritik 1999; 21: 1-2
- 3 Masche UP. pharma-kritik 2005; 27: 29-30
- 4 Kuteesa W, Moore KH. Aust Prescr 2006; 29: 22-4
- 5 Hay-Smith J et al. Cochrane Database Syst Rev 2002 (3); CD003781
- 6 Harvey MA et al. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 56-61

In eigener Sache

Mehr Information in kürzerer Form

Mit dem Jahrgang 28 nehmen wir in unserer Zeitschrift eine Form der Information wieder auf, die in den allerersten pharma-kritik-Jahrgängen öfter einmal verwendet wurde. Wir möchten Leserinnen und Lesern von Zeit zu Zeit mit vergleichsweise *kurzen* Berichten (ungefähr eine Seite) *mehr* neue, für die Pharmakotherapie in der Praxis wichtige Erkenntnisse nahebringen.

Wir werden uns dabei oft auf Quellen stützen, die bisher bei uns zu kurz gekommen sind. Damit meine ich in erster Linie die heute auf der ganzen Welt verbreiteten unabhängigen «Drug Letters». Die meisten dieser Publikationen sind Mitglieder der «International Society of Drug Bulletins» (ISDB) und haben sich auf eine industrieunabhängige Information verpflichtet. (pharma-kritik ist ein Gründermitglied der ISDB.) So ist es möglich, in pharma-kritik qualitativ hoch stehende Information aus verlässlichen Quellen zu vermitteln. In jedem Fall werden wir darauf Rücksicht nehmen, was in der Schweiz verfügbar ist und in der Regel «fremde» Schlussfolgerungen zudem aus unserer Sicht kommentieren.

Andere Quellen, die uns in diesem Zusammenhang nützlich sein werden, sind frei zugängliche, jedoch sorgfältig editierte Veröffentlichungen im Internet. Ich denke hier besonders an

die verhältnismässig neuen Publikationen der «Public Library of Science», die vielen Abonentinnen und Abonenten von unseren Volltext-Mailings her bekannt sein dürften. Andere «offen» publizierte Texte, die ebenfalls berücksichtigt werden könnten, finden sich in «PubMed Central».

Schliesslich werden auch Publikationen aus den «gewöhnlichen» Fachzeitschriften berücksichtigt werden, sofern sie zu einer unabhängigen Beurteilung von therapeutischen Verfahren beitragen können.

Mit der in dieser Nummer veröffentlichten Kurzbeiträgen, die auf Veröffentlichungen in unabhängigen Zeitschriften beruhen, starten wir die Neuerung. Wir hoffen natürlich, damit einen zusätzlichen Nutzen unserer Zeitschrift zu schaffen. Für Kommentare und Anregungen sind wir dankbar.

Etzel Gysling

Korrigendum

Dass die Schlussnummern von zwei sich folgenden pharma-kritik-Jahrgängen (2004 und 2005) mit einer falschen Jahrgangsbezeichnung (25 statt 26 bzw. 27) im Titelrahmen gedruckt worden sind, lässt sich wohl nur damit erklären, dass es uns sehr peinlich ist, diese Nummern mit so grosser Verspätung zu produzieren. Wir bitten höflich, den Fehler zu entschuldigen.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, *speditiv* und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 28 (2006, 20 Nummern): 98 Franken

Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2006 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Hyaluronsäure zur intraartikulären Injektion

A: Artzal, Hyalgan, Solviton D: Fermathron, Hya-ject, Hya-lart, Ostenil, Suplasyn u.a.

Propranolol

A: Inderal, Proprahexal D: Dociton und andere

Solifenacin

A: Vesicare D: Vesikur

Triamcinolon zur intraartikulären Injektion

A: Delphicort, Triamhexal D: Delphicort, Lederlon u.a.

Trospium

A: Inkontan, Rekont u.a. D: Spasmex und andere

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.