

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Wolf-Dieter Ludwig,  
Jochen Schuler

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Matthias Hammerer,  
Wolf-Dieter Ludwig, Thomas Schneider,  
Gisela Schott, Jochen Schuler  
Mitarbeiter/in  
Josefa Lehmknecht, Wolfgang Oelkers

Jahrgang 56 | Nr. 12  
Dezember 2022

Ausgabe  
Deutschland | Österreich



www.der-arzneimittelbrief.com

## Vorhofflimmern: Ablationsbehandlungen im Vormarsch [CME]

**Zusammenfassung: Nach den Ergebnissen der EARLY-AF-Studie ist bei Menschen < 60 Jahren mit paroxysmalem Vorhofflimmern und noch nicht fortgeschrittenem atrialen „Remodeling“ (Dauer der Symptome < 1 Jahr, normale Vorhofgröße) die Isolation der Pulmonalvenen mit dem Ziel, den Sinusrhythmus zu erhalten, einer primär antiarrhythmischen medikamentösen Behandlung überlegen. In dieser Studie führte die Katheterablation zumindest über 3 Jahre zu einer geringeren „Vorhofflimmerlast“ und zu einer besseren Lebensqualität; außerdem mussten weniger Gesundheitsdienstleistungen in Anspruch genommen werden. Die Kryoablation war auch mittelfristig sicherer als die regelmäßige Einnahme spezifischer Antiarrhythmika, da diese Nebenwirkungen haben. Eine generelle Übertragung der Ergebnisse aus EARLY-AF auf die Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern ist wegen des Studiendesigns allerdings nicht zulässig.**

In Deutschland führten im Jahr 2020 > 400 Kliniken Katheterablationen am Herzen durch, mit Fallzahlen zwischen 2 und 7.100 pro Einrichtung (1). In Österreich waren es 2019 24 Zentren, die elektrophysiologische Behandlungen durchführten (2). Angebot und Bedarf steigen seit Jahren an, wobei in erster Linie die Zahl der Pulmonalvenen-Isolationen (PVI) bei Vorhofflimmern (Vofli) zunimmt (3). Eine solche Ablation ist heute relativ unkompliziert und für die Kliniken lukrativ. Der Erlös liegt im mittleren vierstelligen Euro-Bereich (Fallpauschalenkatalog aDRG F50c/b; 4).

Vofli ist die häufigste dauerhafte Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz wird bei Männern mit 4,6% und bei Frauen mit 1,9% angegeben (5), wobei die Diagnose durch moderne Techniken (EKG-Uhren) sowie „Awareness“-Kampagnen der Industrie immer häufiger gestellt wird (vgl. 6, 7). Vofli ist überwiegend eine Erkrankung im höheren Lebensalter. Die Inzidenz beträgt bei Personen < 60 Jahren 0,7% und bei > 85 Jahren 17,8% (5).

Bei den meisten Patienten verläuft das Vofli progredient: Nach der Erstdiagnose tritt es zunächst oft nur kurz und vorübergehend auf („paroxysmal“), dann immer häufiger (die „Vofli-Last“ steigt), persistiert irgendwann (d.h. Dauer > 7 Tage) und geht schließlich in die chronischen Formen über: „Long-standing persistent“ Vofli (Dauer > 12 Monate) bzw. permanentes Vofli, bei dem keine Maßnahmen mehr ergriffen werden, um den Sinusrhythmus wiederherzustellen.

Nach erstmaliger Diagnose kommt es bei 8-15% innerhalb von 12 Monaten und bei 22-36% innerhalb von 10 Jahren zu einer Progredienz der Symptome (5). Dieses Fort-

## Inhalt

Vorhofflimmern:

Ablationsbehandlungen im Vormarsch . . . . .	89
Abschied vom Digimerck®. Tipps zur medikamentösen Umstellung . . . . .	92
Langwirksames Morphin bei fortgeschrittener COPD: Einfluss auf Belastungsdyspnoe nicht gesichert . . . . .	93
Infizierte Hüftgelenkprothesen: Einzeitiges versus zweizeitiges operatives Vorgehen . . . . .	94
Nahrungsergänzungsmittel: Effekte auf die Blutfette auf Plazeboniveau . . . . .	95

Dosisangaben ohne Gewähr.

schreiten ist u.a. darin begründet, dass dem Vofli meist eine strukturelle Erkrankung der Vorhöfe zu Grunde liegt. Diese ist gekennzeichnet durch Inflammation, Fibrose und zunehmender Erweiterung der Vorhöfe (= anatomisches und elektrisches „Remodeling“).

Mit dem „Remodeling“ der Vorhöfe und der Vofli-Last steigt auch das Risiko für Thromboembolien, Undichtigkeiten der Segelklappen, Herzinsuffizienz und Notfallkonsultationen, Kardioversionen sowie die Notwendigkeit stationärer Behandlungen. Es werden daher seit langem Ressourcenintensive Anstrengungen (s.u.) unternommen, um das atriale „Remodeling“ und die Folgeerkrankungen des Vofli durch ein möglichst langes Erhalten des Sinusrhythmus zu vermindern. Hierzu stehen – neben den obligaten Basismaßnahmen wie Gewichts- und Blutdruckkontrolle, Alkoholkarenz sowie der Behandlung eines ggf. bestehenden obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms (OSAS) – die Kardioversion, rhythmuserhaltende Medikamente, die Ablationsbehandlung bzw. die Kombination dieser Verfahren zur Verfügung.

Während Medikamente (Betablocker, Klasse-II- und -III-Antiarrhythmika) in erster Linie die Wahrscheinlichkeit von Vofli reduzieren, zielt die Ablationsbehandlung auf eine Unterbrechung der pathogenen Mechanismen durch eine Kombination aus pulmonalvenöser Isolation (PVI), vagaler Denervation und elektroanatomischer Gewebemodifikation an der Verbindung zwischen Lungenvenen und linkem Vorhof (5). Eine Ablation kann chirurgisch im Rahmen einer Herzoperation erfolgen oder thermisch mittels transvenöser Kathetersysteme, entweder durch Hitze bei der Radiofrequenz-Ablation (25-40 Watt) oder durch Kälte (-40 bis -60°C) bei der sog. „Kryo-Ballon-Technik“. Die Kryo-Ablation hat das Verfahren in den letzten Jahren vereinfacht. Sie dauert durchschnittlich 80 Minuten und ist an den meisten Zentren heute die führende Technologie. Nach dem internationalen „Cryo Global Registry“ wird die Prozedur überwiegend in Analgosedierung durchgeführt und nur bei etwa einem Drittel der Patienten in Vollnarkose. Der

**Tabelle 1**  
**Klinische Ereignisse in der EARLY-AF-Studie innerhalb von 3 Jahren (nach 11, 12)**

Klinische Parameter	Ablation (n = 154)	Antiarrhythmika (n = 149)	Behandlungseffekt
<b>Symptomfreiheit</b> (nach CCS-SAF 0 <sup>1</sup> ) nach 12 Monaten nach 36 Monaten	131 (85,1%) 138/145 (95,2%)	109 (73,2%) 116/140 (82,9%)	RR: 1,17 (1,05–1,30) RR: 1,15 (1,06–1,26)
<b>Änderung der Lebensqualität</b> AFEQT <sup>2</sup> (Skala: 0-100) EQ-5D <sup>3</sup> (Skala: 0-1) EQ-VAS <sup>4</sup> (Skala: 0-100)	28,1 (± 2,0) 0,06 (± 0,02) 7,64 (± 1,59)	24,8 (± 2,0) 0,01 (± 0,02) 6,15 (± 1,63)	Δ 7,4 (± 2,22) Δ 0,05 (± 0,02) Δ 2,45 (± 1,77)
<b>Notfallkonsultationen</b> insgesamt Zahl der Patienten	67 40 (26,0%)	83 46 (30,9%)	HR: 0,84 (0,59-1,20)
<b>Krankenhausbehandlungen</b> insgesamt Zahl der Patienten	9 8 (5,2%)	29 25 (16,8%)	HR: 0,31 (0,14-0,66)
<b>Kardioversionen</b> insgesamt Zahl der Patienten	18 14 (9,1%)	31 20 (13,4%)	HR: 0,68 (0,36-1,29)
<b>Ungeplante Ablationen</b> insgesamt Zahl der Patienten	31 27 (17,5%)	69 63 (42,3)	HR: 0,41 (0,28-0,61)
<b>Eintritt eines Sicherheitsendpunkts</b> nach 12 Monaten nach 36 Monaten	14 (9,1%) 17 (11,0%)	24 (16,1%) 35 (23,5%)	HR: 0,59 (0,29-1,21) HR: 0,47 (0,28-0,79)
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis<sup>5</sup></b> nach 12 Monaten nach 36 Monaten	5 (3,2%) 7 (4,5%)	6 (4,0%) 15 (10,1%)	HR: 0,81 (0,25-2,59) HR: 0,45 (0,19-1,05)

1 = CCS-SAF (Scores on the Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation): semiquantitative Skala zur Bestimmung der Vofli-spezifischen Symptomatik mit 4 Kategorien von 0 (asymptomatisch) bis 4 schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität; 2 = AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life): Vofli-spezifisches Instrument; je höher der Wert, desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität; 3 = EQ-5D (European Quality of Life): ein universelles Instrument; je höher der Wert, desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität; 4 = EQ-VAS (European Quality of Life–Visual Analogue Scale): vertikale Analogeskala, bei der die Patienten ihre allgemeine Gesundheit selbst bewerten; je höher der Wert, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität; 5 = Ein unerwünschtes Ereignis wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es zum Tode führte, zu einer funktionellen Behinderung, zu einer ungeplanten Krankenhauseinweisung, zu einer Intervention oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt um > 24h verlängerte. RR = Relatives Risiko; HR = Hazard Ratio

Eingriff ist durchaus strahlenintensiv; die Röntgen-Durchleuchtungszeit beträgt durchschnittlich 19 Minuten. Außerdem erhalten etwa 20% der Patienten eine vorbereitende CT-Thorax-Untersuchung zur Klärung der Situation an den Koronararterien und der Vorhofanatomie (8).

Die primäre Erfolgsrate der PVI beträgt 94%, wobei ein frühes Eingreifen im Krankheitsverlauf von Vorteil sein dürfte. Die Häufigkeit schwerer Komplikationen beträgt laut dem erwähnten Register 2,3%. Die wichtigsten Komplikationen sind Verletzungen und Blutungen an den Zugangsgefäßen in der Leiste und Läsionen des N. phrenicus (je 0,6%) mit resultierender Zwerchfellparese und Belastungsdyspnoe (8).

Seit langem wird versucht, den klinischen Nutzen der PVI nachzuweisen bzw. zu quantifizieren. Dies ist schwierig, weil die Gruppe der Betroffenen sehr heterogen ist. Erstmals gelang ein Nutznachweis in der EAST-AFNET-4-Studie, in der ein kleiner, aber signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der PVI gegenüber einer medikamentösen Behandlung belegt wurde (9). Wir haben den Eingriff daher vor 2 Jahren für jüngere Patienten mit bestimmten kardialen Komorbiditäten empfohlen, wie beispielsweise eine beginnende Herz- oder Mitralsuffizienz und/oder starkem Leidensdruck (vgl. 10). Diese Empfehlung wird nun durch die 3-Jahres-Ergebnisse der EARLY-AF-Studie gestützt (11).

**Studiendesign:** Es handelt sich um eine multizentrische, offene, randomisierte Studie aus Kanada. Die Studie wurde durch einen Grant des „Cardiac Arrhythmia Network of Canada“, durch Zuschüsse der University of British Columbia sowie zweier großer Hersteller von Ablationstechnik finanziert. Zwischen Januar 2017 und Dezember 2018 wurden insgesamt 302 Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vofli entweder mit einer Kryoballoonablation oder einer antiarrhythmischen medikamentösen Therapie behandelt. Die Studienhypothese war, dass durch eine frühe PVI das Auftreten von Vofli nach einem Jahr signifikant vermindert wird. Bemerkenswert ist an dieser Studie, dass der Rhythmus mittels eines implantierten „Loop-Recorders“ überwacht wurde. Dadurch konnten die Zeitpunkte neu auftretender Arrhythmien festgestellt und somit auch die Vofli-Last ermittelt werden. Die Ein-Jahres-Ergebnisse von EARLY-AF wurden bereits 2021 publiziert (12). Das Studienprotokoll sah jedoch auch eine 3-jährige Nachbeobachtung vor. Die Ergebnisse werden hier gemeinsam dargestellt.

Die Studienpatienten waren relativ jung (mittleres Alter 58 Jahre), 70% waren Männer. Die wichtigsten Komorbiditäten waren: Übergewicht (mittlerer BMI: 30 kg/m<sup>2</sup>), arterielle Hypertonie (37%), obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (21%), Herzinsuffizienz (9%) und koronare Herzkrankheit (6%). Das Vofli war im Median ein Jahr bekannt, und die Häufigkeit der Vofli-Episoden betrug 3/Monat. Etwa

60% der Teilnehmer nahmen bei Studienbeginn einen Betablocker ein, 7% einen Kalziumantagonisten und 65% ein orales Antikoagulum.

Insgesamt wurden 154 Patienten abladiert (PVI mittels Kryoballontechnik), und 149 erhielten zur Rhythmusstabilisierung Antiarrhythmika (AA; überwiegend Flecainid, s.u.). Alle Patienten, die abladiert wurden, sollten mindestens 3 Monate weiter ein Antikoagulum einnehmen, unabhängig vom berechneten Schlaganfallrisiko. Es wurde jedoch ausdrücklich empfohlen, die orale Antikoagulation während der gesamten Studie beizubehalten.

Der primäre Studienendpunkt in der Ein-Jahres-Auswertung war das erste Auftreten einer  $\geq 30$  Sekunden anhaltenden atrialen Tachyarrhythmie (Vofli, Vorhofflattern oder atriale Tachykardie). Wegen der periprozeduralen Rhythmusinstabilität wurden die Arrhythmien aber erst 3 Monate nach Studieneinschluss und PVI gezählt. In der Drei-Jahres-Auswertung wurde das erstmalige Auftreten von persistierendem Vofli (Dauer  $> 7$  Tage oder  $> 48$ h bei Kardioversion) als primärer Endpunkt gewählt. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte primär über den „Eventrecorder“, der täglich EKG-Analysen an die Studienzentren übertrug. Die Patienten wurden darüber hinaus regelmäßig persönlich befragt. Die Endpunktanalysen erfolgten verblindet.

**Ergebnisse:** 287 Patienten (94,7%) komplettierten die 36-monatige Nachbeobachtung. Zwei Patienten (einer in jeder Gruppe) starben, und 14 Patienten (7 in jeder Gruppe) gingen verloren oder zogen ihre Einwilligung zurück. Bei 63 Patienten aus dem AA-Arm erfolgte eine ungeplante PVI (42%), und bei 27 Patienten aus dem PVI-Arm waren Zweiteingriffe erforderlich (17,5%).

Nach 3 Jahren wurden im PVI-Arm signifikant seltener atriale Tachyarrhythmien aufgezeichnet: 56,5% vs. 77,2%; Hazard Ratio = HR: 0,51; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,38-0,67; absolute Risikoreduktion 20,7%; Number Needed to Treat = NNT: 4,8. Auch persistierendes Vofli war seltener: (1,9% vs. 7,4%; HR: 0,25; CI: 0,09-0,70; absolute Risikoreduktion 5,5%; NNT: 18). Die Vofli-Last über 3 Jahre (Anteil der aufgezeichneten EKG mit Vofli) war im PVI-Arm absolut 1,9% geringer als im AA-Arm (0,4% vs. 2,3%).

Diese Werte sind jedoch nur Surrogate, denn entscheidend sind die klinischen Ereignisse, die Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse (UAE). Diese Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Strategie der frühen PVI gegenüber der Strategie einer primär medikamentösen Behandlung zum Erhalten des Sinusrhythmus die Lebensqualität etwas verbessert und auch häufiger zu einer Beschwerdefreiheit führt (bei etwa 12 von 100 Behandelten). Außerdem kam es im PVI-Arm in den überblickten 3 Jahren zu weniger Notfallkonsultationen (NNT: 20), Krankenhausbehandlungen (NNT: 8) und Kardioversionen (NNT: 23).

Da ungeplante medizinische Behandlungen Teil des Sicherheitsendpunkts waren, schnitt die primär medikamentöse Behandlung hinsichtlich UAE deutlich schlechter ab als die PVI (Number Needed to Harm = NNT: 8; s. Tab. 1). Auch schwerwiegende UAE wurden im AA-Arm häufiger beobachtet (NNT: 18). Dabei handelte es sich um folgende Ereignisse (in Klammern das häufigere Auftreten im AA-Arm in absoluten Werten): Präsynkopen ( $n = 5$ ), Akute Koronarsynndrome ( $n = 3$ ), Schlaganfall oder TIA ( $n = 3$ ), akute Herzinsuffizienz ( $n = 2$ ), Synkopen ( $n = 2$ ), Breitkomplex-Tachykardien ( $n = 2$ ) und schrittmacher-

pflichtige Bradykardien ( $n = 2$ ). Die vermehrt aufgetretenen Rhythmusprobleme müssen als spezifische Nebenwirkungen der verwendeten Antiarrhythmika angesehen werden. Dabei handelte es sich bei 98 Personen um Flecainid (mediane Tagesdosis = mTD: 200 mg), 19 Sotalol (mTD: 240 mg), 12 Propafenon (mTD: 600 mg), 10 Dronedaron (mTD: 800 mg) und 10 Amiodaron (mTD: 200 mg). Diese AA wurden bei der Mehrzahl zusätzlich zu einem Betablocker verordnet (61%). Die Komplikationen im PVI-Arm entsprechen in ihrer Häufigkeit dem, was auch nach dem „Cryo Global Registry“ zu erwarten war: bei 3 Patienten in der PVI-Gruppe kam es zu einer Zwerchfelllähmung, und bei 2 Patienten musste ein Herzschrittmacher implantiert werden.

Das Design der EARLY-AF-Studie führt zu mehreren bedeutsamen Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse. So wurden unverständlicherweise keine Screening-Protokolle geführt. Daher ist unklar, wie sich die Subgruppe der eingeschlossenen Patienten qualitativ und quantitativ zur Gesamtpopulation der Personen mit Vofli verhält. Es ist jedoch eindeutig, dass die Studie an vergleichsweise jungen Patienten erfolgt ist, mit kurzer Krankheitsanamnese und noch wenig fortgeschrittenem atrialem „Remodeling“ (Vorhofsgröße im Mittel: 35 ml/m<sup>2</sup> – Normalwerte: 16-34 ml/m<sup>2</sup>). Es besteht also ein bedeutender Selektionsbias, sodass die Studienergebnisse nicht auf ältere Patienten mit höherer kardialer und allgemeiner Komorbidität oder auf Patienten mit längerer Vofli-Anamnese übertragen werden können. Da der Eventrecorder erst bei Behandlungsbeginn implantiert wurde, existieren keine objektiven Informationen zur initialen Vofli-Last. Somit ist unklar, ob die PVI diese nur beibehalten oder tatsächlich vermindert hat. Außerdem war die antiarrhythmische Therapie im AA-Arm sehr aggressiv und entspricht nicht der klinischen Praxis in Deutschland und Österreich. Die meisten Patienten mit paroxysmalem Vofli erhalten hier „nur“ einen Betablocker und ein Klasse-I-AA als Bedarfsmedikation („pill in the pocket“). Da die vielen Komplikationen im AA-Arm erhebliche Auswirkungen auf den klinischen Endpunkt haben (Notfallkonsultationen, Krankenhausbehandlungen) könnte der klinische Nutzen der PVI in der EARLY-AF-Studie daher größer erscheinen als er tatsächlich ist. Jedenfalls mahnen diese Ergebnisse einmal mehr dazu, mit den genannten AA sehr vorsichtig umzugehen.

Generell sind die absoluten Fallzahlen in der Studie klein, sodass auch bedeutsame statistische Verzerrungen möglich sind. EARLY-AF bestätigt jedoch das Ergebnis aus einem systematischen Review von 6 randomisierten kontrollierten Studien: Wenn die Katheterablation bei Vofli richtig eingesetzt wird, kann sie die Lebensqualität und Morbidität der Betroffenen verbessern (13).

#### Literatur

1. <https://klinikradar.de/>
2. Mühlberger, V, et al.: J. Kardiol. 2021, **28**, 166. <https://www.kup.at/kup/pdf/14916.pdf> (Zugriff am 21.11.2022).
3. Deutscher Herzbericht 2021: <https://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/publikationen-und-medien/herzbericht>
4. DRG-Heft 2020, Reimbursement. Firma Biotronic: [https://www.biotronic.com/sites/default/files/2020-06/DRG%20Heft%202020\\_EP\\_0.pdf](https://www.biotronic.com/sites/default/files/2020-06/DRG%20Heft%202020_EP_0.pdf) (Zugriff am 21.11.22)
5. Willems, S., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2022, **119**, 11. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/222704/Medikamentose-interventionelle-und-chirurgische-Therapiestrategien-bei-Vorhofflimmern>
6. AMB 2019, **53**, 33.
7. Z.B. <https://www.vorhofflimmern.de/> oder <https://www.herzstolpern.at/>
8. Zucchelli, G., et al.: J. Interv. Card. Electrophysiol. 2022 Nov 4. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10840-022-01388-6>
9. Kirchhof, P., et al. (EAST-AFNET 4 = Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial – Atrial Fibrillation NETwork 4): N. Engl. J.

Med. 2020, **383**, 1305. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2019422?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2019422?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

10. AMB 2020, **54**, 77.

11. Andrade, J.G., et al. (EARLY-AF = **EARLY** aggressive invasive intervention for **A**trial **F**ibrillation): N. Engl. J. Med. 2022, published November 7. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2212540>

12. Andrade, J.G., et al. (EARLY-AF = **EARLY** aggressive invasive intervention for **A**trial **F**ibrillation): N. Engl. J. Med. 2021, **384**, 305. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2029980?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2029980?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

13. Turagam, M.K., et al.: JAMA Cardiol 2021, **6**, 697. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2779384>

## Kleine Mitteilungen

### Abschied vom Digimerck®.

#### Tipps zur medikamentösen Umstellung [CME]

Insgesamt 310 Arzneimittelspezialitäten sind derzeit in Deutschland als nicht lieferbar gemeldet (1), davon ist knapp die Hälfte als „krankenhausrelevant“ eingestuft. Als häufigste Gründe für die Nichtlieferbarkeit werden von den pharmazeutischen Unternehmen (pU) angegeben: „Sons-tige Gründe“ (30%), „Probleme in der Herstellung“ (20%), „Erhöhte Nachfrage“ (19%) und „Unzureichende Produktionskapazitäten“ (17%). In der Mehrzahl dürften die Liefer-schwierigkeiten darin begründet sein, dass die pU wegen der Störungen in den Lieferketten die Wirk- und Zusatzstof-fe nicht oder nur sehr unzuverlässig aus Fernost erhalten, vor allem China und Indien. Eine Änderung dieser unbefriedigenden Situation ist nicht absehbar (vgl. 2).

Zu den betroffenen Arzneimitteln zählen u.a. viele Antibioti-ka, Opiate, Präparate mit Hydrochlorothiazid und seit dem Herbst auch Herzglykoside. Der pU Merck hat darüber hin-aus nun angekündigt, die Produktion seiner 4 Digitoxin-Formulierungen (Digimerck® pico 0,05 mg, Digimerck® mi-nor 0,07 mg, Digimerck® 0,1 mg Tabletten und Digimerck® 0,1 mg/ml Injektionslösung) dauerhaft einzustellen (3). Das hat für viele, oft ältere Herzpatienten bedeutsame Konse- quenzen.

Digitoxin ist in Deutschland und Österreich seit Jahrzehnten das am häufigsten verordnete Herzglykosid. Unter den Digitalis-Präparaten entfielen in Deutschland im Jahr 2021 von rund 71 Mio. „Daily Defined Doses“ (DDD) 62 Mio. DDD auf Digitoxin und nur 9,8 Mio. DDD auf Digoxin-Präparate (4). Neben Merck gibt es noch einen weiteren pU, der in Deutschland Digitoxin vertreibt (Digitoxin AWD 0,07 von TEVA) mit einem Marktanteil von rund 43%. Es ist aber unklar, wann dieser wieder liefern kann. Solange bleibt nichts anderes übrig, als die mit Digitoxin behandelten Patienten auf ein anderes Präparat umzustellen oder die Behandlung mit Herzglykosiden ganz abzubrechen.

Die meisten Patienten nehmen Digitoxin schon seit Jah-ren ein. Es handelt sich überwiegend um ältere Menschen mit Vorhofflimmern (Vofli). Meist vertragen sie die in erster Linie zur Frequenzkontrolle empfohlenen Betablocker oder Verapamil bzw. Diltiazem schlecht oder nicht in den erforderlichen Dosierungen. Sie erhalten Digitoxin zusätz-lich oder als Alternative. Ein kleinerer Teil erhält Digi-toxin zur Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). Diese Indikation wird jedoch derzeit nicht durch die Herzinsuffizienz-Leitlinien gestützt (Klasse IIb). Eine vom deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte, multizentrische rando-misierte Studie (DIGIT-HF) untersucht derzeit den Einfluss

von Digitoxin auf die Mortalität und Morbidität von Patien-ten mit chronischer Herzinsuffizienz unter moderner Herz-insuffizienztherapie (5).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) hat die Problematik angesprochen und im November 2022 Hand-lungsempfehlungen für den Einsatz alternativer Medi-kamente bei unterschiedlichen Anwendungssituationen veröffentlicht (6). Diese sind nach unserer Einschätzung praktisch sehr brauchbar und sollen hier kurz dargestellt werden.

1. *Indikationsprüfung:* Zunächst sollte geprüft werden, ob noch eine Indikation für Herzglykoside vorliegt. Diese besteht nur bei 1. unzureichend frequenzkontrolliertem Vofli trotz Einnahme von Betablockern oder bradykardisierenden Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) in der höchsten tolerierten Dosis oder 2. bei Patienten mit fortgeschrittener HFrEF, die trotz einer möglichst vollständigen neurohumoralen Therapie (Betablocker, ACE-Hemmer/ARNI, Mineralokortikoidrezeptor-Antago-nist (MRA) und SGLT2-Inhibitor) symptomatisch bleiben (NYHA II-IV). Wenn keine dieser Indikationen vorliegt, sollte Digitoxin abgesetzt werden.
2. *Suche nach Alternativen:* Bei bestehender Indikation und Lieferbarkeit kann auf Digoxin (Lanicor®) oder seine Derivate Acetyldigoxin (Novodigal®) oder Metildigoxin (Lanitop®) umgestellt werden. Als Alternative nennt die DGK auch noch das hochwirksame Klasse-III-Antiar-rhythmikum Amiodaron, wobei dieses aus Sicht der Arz-neimitteltherapiesicherheit ein problematisches Medika-ment ist (vgl. 7).
3. *Umstellung:* Bei einer Umstellung auf Digoxin oder sei-ne Derivate ist zu beachten, dass Digitoxin eine hohe Plasmaeiweiss-Bindung (90%) und eine sehr lange Halbwertszeit hat (c.a. 170 h). Es kann daher im Kon-text mit anderen Arzneimitteln durchaus zu Interak-tionen führen, und bei einem einfachen Austausch sind toxische Effekte möglich. Die DGK empfiehlt daher vor der Neuverordnung von Digoxin oder seinen Derivaten eine Therapiepause von 2-3 Halbwertszeiten, also von 2-3 Wochen.
4. *Spiegelbestimmungen:* Ergänzend sollen bei einer Um-stellung auch Spiegelbestimmungen erfolgen: Wenn der Digitoxin-Spiegel unterhalb der therapeutischen Serum-konzentration von 8-18 ng/ml (10,5-23,6 nmol/l) liegt, kann mit Digoxin oder einem seiner Derivate begon-nen werden. Als äquivalente Tagesdosis zu Digitoxin  $\leq 0,07$  mg wird 0,1 mg Digoxin empfohlen. Nach 7-10 Ta-gen sollte der Digoxin-Spiegel gemessen (Zielspiegel: 0,5-0,9 ng/ml bzw. 0,65-1,15 nmol/l) und die Dosis ggf. angepasst werden. Da Digoxin und seine Derivate zu 90% renal eliminiert werden, besteht bei eingeschränk-ter Nierenfunktion Akkumulationsgefahr. Häufigere Spiegelbestimmungen sind besonders bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) ratsam und besonders zu Beginn der Behandlung. Bei erhöhten Spiegeln soll die Einnahme für 2-5 Tage unter-brochen werden und nach jeder Dosisanpassung soll-ten nach 7-10 Tagen neuerliche Messungen erfolgen.
5. *Absetzen:* Bei Patienten mit stabiler HFrEF kann das Weglassen von Herzglykosiden durchaus problematisch sein. In zwei kleineren Studien aus den 90er Jahren kam es nach dem Absetzen von Digoxin bei ambulant behandelten Patienten mit HFrEF zu einer signifikanten Abnahme der körperlichen Belastbarkeit (8, 9). Beim Absetzen von Digitoxin bei Vofli ist mit einem Anstieg der Ruhe-Herzfrequenz zu rechnen und zumindest theo-retisch auch mit Veränderungen an den Barorezeptor- und Kreislauf-Funktionen.

Digoxin und seine Derivate stehen auf der PRISCUS-Liste der potenziell inadäquaten Medikamente für ältere Menschen (10). Demnach besteht im Alter generell eine erhöhte Glykosid-Empfindlichkeit und möglicherweise auch eine erhöhte Sturzneigung. Auf Grund der Pharmakokinetik sei Digoxin bei älteren Menschen und Frauen mit einer höheren Toxizität verbunden als Digitoxin.

**Zur Historie der Digitalisglykoside:** Digitalisglykoside werden mindestens seit dem 18. Jahrhundert zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Der Legende nach soll William Withering, Arzt und Botaniker aus der Grafschaft Shropshire (Midlands in England), die Rezeptur 1775 von der Heilkundigen „Mother Hutton“ erhalten haben. Diese wendete einen Aufguss von rotem Fingerhut bei der „Wassersucht“ an. Von 1775 bis 1784 untersuchte Withering systematisch an über 160 Patienten mit „Wassersucht“ die diuretische Wirksamkeit der Inhaltsstoffe verschiedener Pflanzenteile des Fingerhuts. Diese Studien machten Withering zu einem Mitbegründer der modernen klinischen Pharmakologie und auch der „evidence-based medicine“. Er unterschied auch als Erster zwischen therapeutischen (Diurese) und toxischen (Erbrechen, Durchfall, Sehstörungen) Dosierungen von Digitalis. Es fiel ihm ebenfalls schon auf, dass sich das Pflanzengift im Körper anreicherte und die Wirkung und Nebenwirkungen bei Verabreichung über einen längeren Zeitraum zunahmen.

Im Jahr 1875 berichtete der deutsche Chemiker Oswald Schmiedeberg über die Isolierung eines eng verwandten Moleküls, das er „Digitoxin“ nannte, und stellte fest, dass es den Hauptteil von „kristallisiertem Digitalin“ bildet. Später hat Schmiedeberg alle ihm bekannten Digitalis-ähnlichen Stoffe – 19 an der Zahl, darunter das Strophanthin und Inhaltsstoffe des Oleanders, der Nieswurz und des Maiglöckchens – in eine pharmakologische Gruppe platziert, die er „Digitalin-Gruppe“ nannte. Schmiedebergs Analysen der Digitalisbestandteile lieferte die erste und bis heute noch in wesentlichen Teilen gültige Grundlage der überaus schwierigen Digitalis-Chemie.

#### Literatur

1. <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml> (Zugriff am 10.12.2022).
2. AMB 2015, **49**, 25.
3. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/12/02/merck-beendet-digitoxin-engpass-mit-markt-rueckzug>
4. Eschenhagen, T., und Weil, J.: Herztherapeutika. In: Arzneiverordnungs-Report 2022 (Hrsg.: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R.), Springer-Verlag Berlin, im Druck.
5. Bavendiek, U., et al. (DIGIT-HF = DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): Eur. J. Heart Fail. 2019, **21**, 676.
6. Bauersachs, J., et al.: Kardiologie 2022. <https://doi.org/10.1007/s12181-022-00585-x>
7. AMB 2007, **41**, 45. AMB 2015, **49**, 12. AMB 2015, **49**, 17.
8. Packer, M., et al. (RADIANCE = Randomised Assessment of Digoxin on Inhibitors of the ACE): N. Engl. J. Med. 1993, **329**, 1.
9. Uretsky, B.F., et al. (PROVED = Prospective Randomized study Of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin): J. Am. Coll. Cardiol. 1993, **22**, 955.
10. Holt, S. et al.: Die PRISCUS-Liste. Dtsch. Arztebl. Int. 2010, **107**, 543.

### Langwirksames Morphin bei fortgeschrittener COPD: Einfluss auf Belastungsdyspnoe nicht gesichert [CME]

Atemnot ist ein komplexes Geschehen, das durch physiologische, psychische und soziale Faktoren, aber auch durch Aktivität und Training beeinflusst werden kann. Chronische Dyspnoe schon unter geringster Belastung ist

das führende Symptom einer fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Sie schränkt die Lebensqualität erheblich ein und ist oft mit Angst und Depression assoziiert. Das kann zu einer Vermeidungsstrategie mit körperlicher Passivität und weiterem Muskelabbau führen und die Belastungsdyspnoe verschlimmern (1). Um den Leidensdruck zu lindern, können neben der Standardtherapie auch niedrig dosiert langwirksame Opioide eingesetzt werden. Opioide wirken nicht nur schmerzlindernd, sondern – zumindest kurzfristig – auch stimmungsaufhellend, angstlösend und beruhigend. Auf der anderen Seite wirken sie auch atemdepressiv, obstipierend und begünstigen einen Harnverhalt und Stürze.

Unklarheit besteht über das Ausmaß des Nutzens, mögliche Risiken und die Dosierung von Opioiden in der Indikation COPD, denn die Studienergebnisse dazu sind kontrovers (2-4). In der Nationalen Versorgungsleitlinie zur COPD von 2021 gibt es diesbezüglich keine Empfehlungen (5). Im Hinblick auf die Befürchtung der atemdepressiven Wirkung von Morphin gilt eine Dosierung von maximal 20 mg/d allgemein als sicher (2-4, 6). Im JAMA wurde zu dieser Thematik jetzt eine aus öffentlichen Mitteln finanzierte Phase-III-Studie aus Australien publiziert (7).

**Studiendesign:** In der randomisierten plazebokontrollierten, doppelblinden Multicenterstudie wurden von 2016 bis Ende 2019 Patienten mit gesicherter COPD und chronischer Luftnot eingeschlossen, die trotz optimaler Medikation unter fachärztlicher Betreuung analog dem modifizierten „Medical Research Council Score“ (MRC; 8) auf einer nach oben zunehmenden Skala von 1 bis 5 mit einem Schweregrad von 3 oder 4 eingestuft wurden. Das entspricht klinischen Parametern wie Luftnot nach einer Gehstrecke von 91,4 m (100 yards) oder bei den täglichen Verrichtungen wie beispielsweise Ankleiden. Bei Einschluss war eine forcierte respiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) von < 70% gefordert. Patienten mit zentraler Hypoventilation oder Vorbehandlung mit Morphin waren ausgeschlossen.

In einem 1:1:1-Design erhielten die Teilnehmer an 20 Zentren in Australien entweder 8 oder 16 mg/d retardiertes Morphinsulfat (M) oral oder Plazebo sowie zusätzlich unter M wegen der zu erwartenden Obstipation 2 Abführ-Tabletten (Docusat plus Senna) bzw. 2 Plazebo-Tabletten unter Plazebo. Alle Teilnehmer erhielten ein Gerät zur Messung der körperlichen Aktivität (Fitbit), das ununterbrochen am Handgelenk getragen werden sollte. Mit Beginn der 2. und 3. Woche wurden – jeweils 1:1 randomisiert – weitere 8 mg/d M bzw. Plazebo zusätzlich verordnet. So konnte die Dosis verblindet bis auf maximal 32 mg/d in der 3. Woche gesteigert werden. Die Teilnehmer konnten sich freiwillig unter fortgesetzter verblindeter Studienmedikation für eine 6-monatige Nachbeobachtung entscheiden.

Die Teilnehmer mussten täglich ihre schlimmste Luftnot-Erfahrung auf einer aufsteigenden Skala von 0 bis 10 selbst einstufen. Primärer Studienendpunkt war der mittlere Score an den Wochentagen 5 bis 7 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zu Plazebo. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Zahl der gelaufenen Schritte als Differenz zum Ausgangswert und im Vergleich zu Plazebo nach Ablauf von 3 Wochen sowie Veränderungen in der Lebensqualität (13 weitere Fragebögen und Scores) sowie gesundheitsbezogene Daten, z.B. Kohlendioxid-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>), Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz.

**Ergebnisse:** Von 160 randomisierten Patienten wurden 156 gemäß Studienprotokoll behandelt; mittleres Alter

72 Jahre (67-78 Jahre); 48% waren Frauen. Die meisten Patienten (78%) hatten einen modifizierten MRC-Score von 3 und 22% einen Score von 4. Von 138 Probanden (88%), die nach einer Woche ausgewertet werden konnten, hatten 48 eine Dosis von 8 mg M/d eingenommen, 43 Patienten 16 mg/d und 47 Placebo. Die Episoden mit schwerster Luftnot hatten im Vergleich zu Placebo weder unter 8 mg noch unter 16 mg M/d relevant abgenommen (mittlere Differenz: -0,3; 95%-Konfidenzintervall = CI: -0,9 bis 0,4 für 8 mg M/d und -0,3; CI: -1,0 bis 0,4 für 16 mg M/d).

Auch die Zahl der gelaufenen Schritte nach Ablauf von 3 Wochen war bei beiden M-Dosen nicht signifikant größer im Vergleich zu Placebo. Sie hatte sogar abgenommen (mittlere Differenz -1453; CI: -3310 bis 405 unter 8 mg M/d im Vergleich zu Placebo und -1 bis 312; CI: -3220 bis 596 unter 16 mg M/d).

Dem fehlenden Nutzen von M stehen zudem bedeutsame Nebenwirkungen gegenüber, wie Verstopfung, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Diese wurden dosisabhängig bei > 60% bis fast 80% der Patienten angegeben, im Vergleich zu 48% unter Placebo. Deswegen brachen auch während der 1. Woche 2 Patienten unter 8 mg/d M und 5 unter 16 mg/d M die Therapie ab, jedoch kein Patient unter Placebo. Der Trend setzte sich auch nach 2 und 3 Wochen fort. Insgesamt wurden 33% der Patienten in den M-Gruppen (gleich welcher Dosis) stationär behandelt oder starben im Vergleich zu 12% unter Placebo. Indikation für die Klinikeinweisung waren progrediente Luftnot, Infektion, M-bezogene Nebenwirkungen und 2 Ereignisse von respiratorischem Versagen (nach festgelegten Kriterien). Auch die erhobenen Parameter zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und physiologische Funktionen wurden durch M nicht günstig beeinflusst.

Nur 42% der Patienten konnten über volle 3 Wochen beobachtet werden. Die Studie ist zwar nicht sehr groß, hat jedoch ausreichend statistische Kraft um die Studienhypothese, dass M zur Behandlung der Belastungsdyspnoe bei COPD hilfreich ist, zu widerlegen. Ob eine zweimal tägliche Dosierung von M möglicherweise ein besseres Ergebnis gebracht hätte, ist sehr fraglich.

Als Einschränkung der Studie nennen die Autoren, dass die Atemnot nicht unter standardisierten Belastungsbedingungen erfasst, sondern nur unter Alltagsaktivitäten gemessen wurde. Für das stärkste Luftnoterlebnis wurde auch nicht zwischen Ruhe- und Belastungsdyspnoe differenziert. Es gibt die Hypothese, dass bei Patienten mit COPD eine Besserung der Belastbarkeit unter einer wirksamen intensivierten Behandlung oft deshalb schwer zu objektivieren ist, weil sie sich dank geringerer Luftnot stärker belasten und dass dadurch die Zahl der Luftnotattacken gleich bleiben oder sogar zunehmen kann (4, 9). Dies ist zumindest bei dem untersuchten Kollektiv nicht wahrscheinlich, denn die Schrittzahl hatte sogar abgenommen. Der Autor eines Editorials (10) gibt zu bedenken, dass die meisten Patienten mit COPD trotz anhand der Spirometrie belegter erheblicher Atemwegobstruktion in Ruhe keine Atemnot verspüren. Er schlägt deshalb vor, statt einer Dauertherapie eine Bedarfsmedikation mit schnell wirkenden Opioiden vor akuten Belastungssituationen einzusetzen.

**Fazit:** In einer australischen Multicenterstudie hat regelmäßig eingenommenes, lang wirkendes Morphinsulfat bei Patienten mit schwerer COPD im Vergleich zu Placebo nach einer Woche weder die Luftnot, Belastbarkeit noch

verschiedene physiologische Parameter gebessert. Wegen der häufigen Nebenwirkungen ist die Nutzen-Risiko-Relation als ungünstig einzuschätzen. Es sollte untersucht werden, ob ein vor akuten Belastungssituationen bedarfsweise eingenommenes rasch wirkendes Opioid eine bessere Therapiestrategie ist als die hier untersuchte Dauermedikation von retardiertem Morphinsulfat.

#### Literatur

1. O'Donnell, C.R., et al.: BMC Pulm. Med. 2013, **13**, 27.
2. Ekström, M., et al.: Ann. Am. Thorac. Soc. 2015, **12**, 1079.
3. Verberkt, C.A., et al.: JAMA Intern. Med. 2020, **180**, 1306.
4. Currow, D., et al. (PaCCSC = Australian National Palliative Care Clinical Studies Collaborative): Thorax 2020, **75**, 50.
5. www.leitlinien.de/copd
6. Verberkt, C.A., et al.: Eur. Respir. J. 2017, **50**, 1701153.
7. Ekström, M., et al.: (BEAMS = **B**reathlessness, **E**xertion **A**nd **M**orphine **S**ulfate): JAMA 2022, **328**, 2022.
8. Bestall, J.C., et al.: Thorax 1999, **54**, 581.
9. Ekström, M.: Curr. Opin. Support Palliat. Care 2019, **13**, 179.
10. Schwartzstein, R.M.: JAMA 2022, **328**, 2014.

### Infizierte Hüftgelenkprothesen: Einzeitiges versus zweizeitiges operatives Vorgehen [CME]

Der Ersatz des Hüftgelenks ist die häufigste orthopädische Gelenkersatzoperation in Europa. In Großbritannien wurden im Jahr 2019 > 100.000 (224 pro 100.000 Einwohner) solcher Operationen durchgeführt (1, 2). Bei vielen Menschen wird durch den Hüftgelenkersatz die Mobilität und die Lebensqualität verbessert. Nicht wenige Patienten können 25 Jahre mit einem neuen Hüftgelenk problemlos leben (3), jedoch kommt es selten zu schwerwiegenden Gelenkinfektionen mit erheblicher Morbidität und manchmal auch zu einem letalen Ausgang (4, 5). Je nach Qualität des Zentrums kommt es in 0,8 bis 2,1% innerhalb von 2 Jahren nach Hüftgelenkersatz zu Infektionen (6-9). Diese erfordern meist eine chirurgische Revision (10-12). Die Behandlung sollte interdisziplinär unter Beteiligung eines internistischen Infektiologen erfolgen. Nicht selten ist der Verlauf komplex und frustrierend für Ärzte und Patienten. Die Kosten für die Behandlung einer infizierten Hüftgelenkprothese in den USA wurden auf ca. 390.000 \$ geschätzt (13).

Die meisten infizierten Hüftgelenkprothesen erfordern die Entfernung der Prothese, die Revision des umgebenden Gewebes und eine längere gezielte antibiotische Therapie. In Deutschland und anderen europäischen Ländern wurde in den letzten Jahren in dieser Situation ein zweizeitiges Vorgehen favorisiert: Entfernung der Prothese und nach Wochen bis Monaten ein erneuter Gelenkersatz. In diesem Zeitraum ist die Lebensqualität und Mobilität der Patienten stark eingeschränkt (4). Dieses zweizeitige Vorgehen beruht im Wesentlichen auf Expertenmeinungen (14). Einige Operateure sind von diesem Vorgehen abgewichen und haben sofort eine neue Prothese implantiert (15, 16). Daten aus Beobachtungsstudien zeigten keinen Unterschied in der Häufigkeit von Re-Infektionen zwischen beiden Verfahren (17, 18). Nun wurden die beiden Verfahren in mehreren Zentren im Vereinigten Königreich (UK) und Schweden prospektiv, randomisiert und pragmatisch analysiert (19).

**Methodik:** In der Zeit von März 2015 bis Mitte Dezember 2018 wurden in 12 orthopädischen Zentren im UK und 3 in Schweden 140 Patienten ( $\geq$  18 Jahre), die wegen einer Infektion der Hüftgelenkprothese operiert werden mussten, 1:1 hinsichtlich einzeitigem oder zweizeitigem Vorgehen

randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie waren die funktionellen Einschränkungen nach 18 Monaten. Diese wurde anhand des Western Ontario und McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) erhoben (20). Sekundäre Endpunkte waren Infektionsaktivität und Kosten (diese wurden nur in UK erhoben). Die Studie wurde mit öffentlichen Geldern finanziert.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden in den 15 Zentren 1.446 Patienten evaluiert; die meisten hatten keine Protheseninfektion. Die Kriterien „Infektion der Hüftgelenkprothese und Indikation zum chirurgischen Hüftgelenkersatz“ erfüllten 140 Patienten. In den Arm mit einzeitiger Operation wurden 65 und in den mit zweizeitiger Operation 75 randomisiert. Der häufigste Grund für eine Nicht-Randomisierung bei Patienten mit Protheseninfektion war, dass sie selbst eine einzeitige Operation wünschten (n = 46) oder dem Chirurgen die Wahl überließen (n = 20). Nach 18 Monaten hatten 126 (90%) der 140 Patienten alle Kriterien zur Auswertung des primären Endpunkts erreicht. Bei 133 (95%) war mindestens ein postoperativer WOMAC-Score verfügbar. Die Ausgangscharakteristika waren in beiden Gruppen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 71 Jahre; 51 (36%) waren Frauen. In der Gruppe mit einzeitiger Operation erhielten 55 (85%) der 65 randomisierten Patienten die geplante Intervention. Acht Patienten aus dieser Gruppe erhielten doch eine zweizeitige Intervention infolge intraoperativer Entscheidung des Chirurgen. Vier Patienten traten im Verlauf von der Studie zurück und 2 starben. In der Gruppe, die in den Arm mit zweizeitiger Operation randomisiert wurde, erhielten 68 (91%) der 75 randomisierten Patienten die geplante Intervention. Fünf wurden einzeitig operiert infolge der Entscheidung des Chirurgen, 3 traten im Verlauf zurück und 5 starben. Die Zeit zwischen der Entfernung und dem erneutem Gelenkersatz betrug im Median 3,7 Monate (2,6-6,1 Monate). Beim primären Endpunkt gab es keinerlei Hinweise für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der mediane WOMAC-Score war 75,21 (95%-Konfidenzintervall = CI: 66,47-83,96) und die mediane Differenz zwischen den Gruppen 0,13 (-8,20 bis 8,46; p = 0,98). Weitere Analysemethoden mit dem Ziel, fehlende Ausgangsdaten zu kompensieren, ergaben ebenfalls keinen Vorteil für eine der beiden Vorgehensweisen. Erwartungsgemäß ergab die Auswertung nach 3 Monaten bessere Ergebnisse für das einzeitige Verfahren (mediane Differenz: 11,53; p = 0,003). Operative Komplikationen waren beim einzeitigen Verfahren nicht so häufig: 27 (42%) von 65 versus 43 (57%) von 75 (p = 0,04). Auch bei den intraoperativen Ereignissen war das einzeitige Vorgehen besser: 5 (8%) versus 20 (27%); p = 0,01. Die intraoperativen Ereignisse bzw. Komplikationen waren hauptsächlich Frakturen des Femurschafts im Verlauf der Operation. Das Risiko für eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus wegen Infektion und Re-Intervention war 17% in der einzeitigen Gruppe und 21% in der zweizeitigen Gruppe. Das einzeitige Vorgehen ist insgesamt auch kostengünstiger (ca. 13.000 € pro Patient günstiger).

**Fazit:** Eine unabhängige, mit öffentlichen Mitteln geförderte prospektive Studie ergab, dass ein einzeitiger operativer Austausch einer infizierten Hüftgelenkprothese dem zweizeitigen Vorgehen, das derzeit in Deutschland von Experten favorisiert wird, nicht unterlegen ist. Mit dem einzeitigen Vorgehen kann den meisten Betroffenen viel Leid erspart werden.

#### Literatur

1. National Joint Registry, <https://reports.njrcentre.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2017th%20Annual%20Report%202020.pdf>

2. Scottish Arthroplasty Project. <https://readymag.com/PHIDigital/SAP-Annual-Report-2020/>
3. Evans, J.T., et al.: Lancet 2019, **393**, 647.
4. Moore, A.J., et al.: BMJ Open 2015, **5**, e009495.
5. Hunter, G., und Dandy, D.: J. Bone Joint Surg. Br. 1977, **59**, 293.
6. Huotari, K., et al.: Acta Orthop. 2015, **86**, 321.
7. Lindgren, V., et al.: Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2014, **35**, 1491.
8. Ong, K.L., et al.: J. Arthroplasty 2009, **24(6 Suppl.)**, 105.
9. Choi, H.J., et al.: J. Hosp. Infect. 2016, **93**, 339.
10. Lenguerrand, E., et al.: Bone Joint Res. 2017, **6**, 391.
11. Gundtoft, P.H., et al.: Osteoarthritis Cartilage 2017, **25**, 685.
12. Dale H., et al.: Acta Orthop. 2009, **80**, 639.
13. Parisi, T.J., et al.: Clin. Orthop. Relat. Res. 2017, **475**, 1891.
14. Zimmerli, W., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 1645.
15. Gehrke, T., et al.: Bone Joint J. 2013, **95-B(Suppl. A)**, 77.
16. Jenny, J.Y., et al.: Int. Orthop. 2014, **38**, 2477.
17. Kunutsor, S.K., et al. (INFORM = INFection ORthopaedic Management): PLoS One 2015, **10**, e0139166.
18. Kunutsor, S.K., et al.: Eur. J. Epidemiol. 2018, **33**, 933.
19. Blom, A.W., et al. (INFORM = INFection ORthopaedic Management): BMJ 2022, **379**, e071281.
20. Bellamy, N., et al.: J. Rheumatol. 1988, **15**, 1833.

## Nahrungsergänzungsmittel: Effekte auf die Blutfette auf Plazeboniveau

Viele Menschen mit erhöhten Lipidwerten suchen nach Alternativen für Statine zur Cholesterinsenkung. Sie haben Nebenwirkungen (selten), Angst vor Nebenwirkungen (häufig) oder wollen keine Arzneimittel einnehmen (häufig). Viele Supplemente wie Rotschimmelreis, Fischölkapseln oder Kurkuma werden hierfür angeboten, wobei meist unklar ist, ob und wie diese Mittel mit dem Lipidstoffwechsel interagieren und ob die Einnahme irgendjemandem nutzt, außer den Herstellern und Händlern.

In der Cleveland-Klinik (Ohio, USA) wurde zu diesem Thema eine kleine, aber zu dieser Frage interessante prospektive randomisierte und plazebokontrollierte Studie mit dem Akronym SPORT durchgeführt (1). Sie wurde von den Studienautoren initiiert und von AstraZeneca unterstützt.

Ziel war es, die Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel von 5 verschiedenen Supplementen, die in den USA zur Cholesterinsenkung angeboten werden, im Vergleich zu Plazebo und einer niedrigen Dosis Rosuvastatin zu ermitteln. Hierzu wurden insgesamt 203 Personen zwischen 40-75 Jahren (mittleres Alter 64,4 Jahre, 59% Frauen) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen und einem berechneten kardiovaskulären Risiko > 5% über 10 Jahre (im Mittel 7,9%) eingeschlossen. Das LDL-Cholesterin sollte zwischen 70-189 mg/dl liegen (Mittelwert bei Studienbeginn 128 mg/dl), und die Probanden durften nicht mit Statinen oder anderen rezeptpflichtigen Lipidsenkern vorbehandelt sein. Wer bereits eines der untersuchten Nahrungsergänzungsmittel einnahm, musste dieses 4 Wochen vor Studienbeginn absetzen.

**Studiendesign:** Die Probanden wurden in 8 Behandlungsarme mit je 25 Personen gelost: niedrig dosiertes Rosuvastatin (5 mg/d); Plazebo; 2.400 mg natürliches Fischöl; 2.400 mg eines Zimtpräparats; Knoblauchkapseln mit 5.000 µg Allicin; Kurkuma mit 4.500 mg Piperin; 1.600 mg natürliche Pflanzensterine; 2.400 mg Rotschimmelreis (enthält Monacolin K). Die verwendeten Dosierungen orientierten sich an den Herstellerangaben. Die Studienmedikation wurde in unbeschrifteten Behältern an die Probanden verteilt. Eine Verblindung der Probanden war jedoch wegen der unterschiedlichen Darreichungsformen und -mengen nicht möglich. Nur die Untersucher waren gegenüber der Zuteilung verblindet. Alle Probanden erhielten eine basale

**Tabelle 1**  
**Prozentuale Veränderungen verschiedener Lipidparameter und des hsCRP durch Placebo, Rosuvastatin bzw. verschiedene Nahrungsergänzungen innerhalb von 28 Tagen (nach 1)**

Intervention	LDL-C	hsCRP	HDL-C	Triglyzeride
<b>Ausgangswerte (Mittelwerte bzw. Median)</b>	128,2 mg/dl	1,4 mg/dl	58,7 mg/dl	87,5 mg/dl
<b>Rosuvastatin 5 mg/d</b>	-37,9%*	-5,7%	+3,4%	-24,4%*
<b>Placebo</b>	-2,6%	-7,1%	+3,1%	-1,4%
<b>Fischöl</b>	-3,4%	-1,4%	+2,4%	-2,2%
<b>Zimt</b>	+0,4%	+29,0%	-2,3%	+0,4%
<b>Knoblauch</b>	+5,1%*	+1,1%	+3,4%	+2,8%
<b>Kurkuma</b>	-1,3%	-4,5%	+1,4%	-0,8%
<b>Pflanzensterine</b>	-4,4%	-13,7%	-4,0%*	-3,9%
<b>Rotschimmelreis</b>	-6,6%	+6,3%	+2,5%	-2,6%

\* = statistisch signifikant

Analyse der Blutwerte und eine zweite nach 28 Tagen. Der primäre Studienendpunkt war die prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterinspiegels (LDL-C). Zu den sekundären Endpunkten zählten die Veränderungen des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP), des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (HDL-C) und der Triglyzeride.

**Ergebnisse:** 1.009 Personen wurden gescreent, 203 erfüllten die Einschluss- bzw. hatten keine Ausschlusskriterien, 199 wurden randomisiert, und 190 beendeten die Nachbeobachtung. Die vorgegebene Behandlung wurde gut eingehalten (Adhärenz); nur 4 Teilnehmer gaben  $\geq 30\%$  ihrer zugewiesenen Studienmedikation wieder zurück.

Die Effekte der 8 Therapien über einen Monat sind in Tab. 1 im Verhältnis zu den Ausgangswerten dargestellt. Es zeigte sich, dass die LDL-senkende Wirkung der geprüften Nahrungsergänzungsmittel in den von den Herstellern empfohlenen Dosierungen auf dem Niveau von Placebo liegen. Die relativ stärkste LDL-senkende Wirkung hatten Rosuvastatin (-37,9%) und Rotschimmelreis (-6,6%), jedoch war der Unterschied zu Placebo nur für Rosuvastatin signifikant. Das Knoblauchpräparat führte sogar zu einem signifikanten Anstieg des LDL-C. Bei keinem der Präparate konnten signifikante Unterschiede beim Einfluss auf das hsCRP gemessen werden.

Die Verträglichkeit aller Präparate war gleich gut, wobei die Nebenwirkungsrate in den Gruppen zwischen 12 und 28% lag. Es wurden keine signifikanten Veränderungen bei den Leber- und Nierenfunktionswerten oder dem Blutzucker beobachtet.

**Diskussion:** Die Autoren nennen als Einschränkungen ihrer Untersuchungsbefunde die kleinen Fallzahlen und die kurze Nachbeobachtungszeit. Die Ergebnisse stünden jedoch im Einklang mit mehreren Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu den einzelnen Präparaten (2-6). Viel wichtiger sei jedoch, dass trotz der teilweise geringen lipid-senkenden Wirkungen bislang keine positiven Auswirkungen dieser Supplemente auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden konnten (7). Die Autoren fordern daher dazu auf, die Patienten offensiv über

den fehlenden Nachweis eines Nutzens dieser Präparate aufzuklären.

Die Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention der europäischen Fachgesellschaften (ESC/EAS) von 2021 gehen explizit auf Fischöl, Rotschimmelreis und Pflanzensterine ein (8). Von Rotschimmelreis wird wegen einer unklaren Nutzen-Risiko-Relation abgeraten. Den Pflanzensterinen wird bei einer Tagesdosis von 2 g zusätzlich zu einer fettarmen Ernährung eine LDL-C-Senkung um 10% eingeräumt, allerdings ohne nachgewiesene Wirkung auf klinische Endpunkte. Die Effekte von Fischöl-Präparaten werden offen diskutiert, wobei die angenommenen positiven Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte auf die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie zurückgehen, die jedoch wegen ihres Designs stark zu kritisieren ist (vgl. 9). Die „U.S. Preventive Services Task Force“ hat in ihren gerade veröffentlichten Empfehlungen zur Primärprävention wegen fehlender Beweise für die Wirksamkeit jeglicher Supplemente von ihrer Verwendung abgeraten (10, vgl. 11).

**Fazit:** Nach den Ergebnissen einer aktuellen Studie senken Nahrungssupplemente mit Rotschimmelreis, Pflanzensterinen, Fischöl, Zimt, Knoblauch und Kurkuma – über einen Monat in den empfohlenen Dosierungen der Hersteller eingenommen – das LDL-Cholesterin nicht mehr als Placebo. Da bisher von solchen Supplementen auch keine positiven Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen wurden, ist von ihrer Einnahme mit dem Ziel, die kardiovaskuläre Gesundheit zu erhalten, abzuraten.

#### Literatur

- Laffin, L.J., et al. (SPORT = Supplements, Placebo, Or Rosuvastatin sTudy): J. Am. Coll. Cardiol. 2022, **19**, S0735-1097(22)07125-X.
- Kheirmandparizi, M., et al.: Int. J. Clin Pract. 2021, **75**, e14974.
- Maierean, S.M., et al. (LBPMC = Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration): J. Clin. Lipidol. 2017, **11**, 1393.
- Qin, S., et al.: Nutr. J. 2017, **16**, 68.
- Rahmani, P., et al.: Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2022 Oct. 19. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2023.2138342?journalCode=ierj20>
- Xia, W., et al.: Phytother. Res. 2022 Sep. 30. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.7646>
- Kim, J., et al.: Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2018, **11**, e004224.
- Visseren, F.L.J., et al.: Eur. Heart J. 2021, **42**, 3227.
- AMB 2022, **56**, 54.
- O'Connor, E.A., et al.: JAMA 2022, **327**, 2334.
- AMB 2022, **56**, 65.

#### Impressum

DER ARZNEIMITTELBRIEF erscheint monatlich. ISSN 1611–2733. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Herausgeber gestattet. Gerichtsstand Berlin.

**Abonnement:** Jährlicher Bezugspreis für 12 Ausgaben inkl. Internetzugang und Versandkosten im Inland 58 €; für Institutionen mit Mehrfachlesern/Mehrfachnutzern 174 €; für Studenten 36 €. Kündigungsfrist beträgt 3 Monate zum Jahresende.

**Verlag & Vertrieb (für Anfragen zum Abonnement und Adressänderungen):** Westkreuz-Verlag GmbH Berlin/Bonn, Töpchiner Weg 198/200, 12309 Berlin. Telefon: (0 30) 745 20 47, Fax: (0 30) 745 30 66. Internet: [www.westkreuz-verlag.de](http://www.westkreuz-verlag.de); E-Mail: [vertrieb@westkreuz.de](mailto:vertrieb@westkreuz.de).

**Schriftleitung Deutschland (für inhaltliche Fragen):** Prof. Dr. W.-D. Ludwig, Brüderstr. 5, 12205 Berlin, Telefon: (030) 833 04 73, Fax: (030) 84 31 06 91 Internet: [www.der-arzneimittelbrief.com](http://www.der-arzneimittelbrief.com); E-Mail: [info@der-arzneimittelbrief.de](mailto:info@der-arzneimittelbrief.de)

**Schriftleitung Österreich (für inhaltliche Anfragen):** Dr. Jochen Schuler, Peregrinstraße 14, 5020 Salzburg. Telefon (06 50) 4 05 09 63. Internet: [www.der-arzneimittelbrief.com](http://www.der-arzneimittelbrief.com); E-Mail: [info@der-arzneimittelbrief.at](mailto:info@der-arzneimittelbrief.at)

**Beirat:** Susan Bischoff, Berlin; M. von Brevern, Berlin; H. Hahn, Berlin; B. Iglseider, Salzburg; J. Köbberling, Wuppertal; B. Müller-Oerlinghausen, Berlin; C. Schaefer, Berlin; Petra A. Thürmann, Wuppertal; H. P. Vogel, Berlin; H.-U. Wahn, Berlin; K. Wegscheider, Berlin; Claudia Wild, Wien; H. Zeidler, Hannover.

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jahrgang 56 · Nr. 12 · Dezember 2022    www.der-arzneimittelbrief.com    Ausgabe Deutschland | Österreich

## Korruption im Gesundheitswesen: kaum Besserung in Europa

Die Geldflüsse zwischen der Industrie und medizinischen Dienstleistern sind auch 8 Jahre nach Etablierung des sog. „Transparenzkodex“ des Vereins „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA, vgl. 1) sehr intransparent. Nach wie vor gibt es keine gemeinsame Darstellung der pharmazeutischen Unternehmer (pU) über ihre Zahlungen. Jeder pU veröffentlicht die jährlichen Zuwendungen an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (AngGB) – mehr oder weniger gut auffindbar – auf seiner Webseite. Die Dateien sind aus juristischen Gründen unvollständig und dürfen für Analysen auch nur sehr eingeschränkt verwendet werden. Außerdem werden sie technisch stark beschränkt, was eine gezielte Suche erheblich erschwert. Geradezu skandalös ist, dass die Medizingeräte-Hersteller (MGH) ihre Geldflüsse nach wie vor nicht veröffentlichen.

Diese Intransparenz ist nicht nur ein Problem in Deutschland und Österreich. Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung der „freiwilligen Berichterstattung“ der Industrie in 7 europäischen Ländern ergab, dass es in keinem dieser Länder möglich ist, sich ein genaueres Bild über die finanziellen Beziehungen zwischen der Industrie und den „Gesundheitsdienstleistern“ zu verschaffen (2).

Um die finanzielle Dimension in Deutschland abzuschätzen, haben wir uns exemplarisch die Offenlegungen eines einzelnen pU für das Jahr 2021 angeschaut. Der pU untersagt explizit, die Daten in jedweder Art weiterzuarbeiten. Jeder Leser muss sich also ein eigenes Bild verschaffen. Der hier als Beispiel angeführte pU rangiert nach seinen Umsätzen unter den Top 10. Insgesamt legt er rund 30 Mio. € offen. Davon flossen rund 20 Mio. € an nicht näher charakterisierte Forschungsunterstützungen („Research & Development“). Mit knapp 5 Mio. € wurden Fortbildungsveranstaltungen einzelner Institutionen unterstützt und mit 1,7 Mio. € Fachkongresse. Die sog. „Angehörigen medizinischer Fachkreise“ (meist Ärztinnen und Ärzte) erhielten rund 3 Mio. €, überwiegend für sog. „Dienstleistungs- und Beratungshonorare sowie andere Zahlungen für vertragliche Leistungen“. Dabei werden bei weniger als einem Drittel der Zahlungen die Namen der Empfänger genannt; die Mehrzahl der Empfänger verweigert die Offenlegung ihrer Namen (vgl. 3). Diese Zahlungen werden aggregiert aufgelistet.

Bei den namentlich deklarierten Zuwendungen liegt der Wert der Zuwendungen zwischen 100 und 15.000 €; der Durchschnittswert beträgt 1.650 € pro Ärztin oder Arzt. Patientenorganisationen erhielten von dem pU im analysierten Kalenderjahr insgesamt rund 300.000 € und sog. „andere Organisationen“ 200.000 €.

Extrapoliert man diese Zahlen nun auf > 50 pU, die Mitglieder beim FSA sind, dürfte es sich bei konservativer Schätzung um ein Gesamtvolumen von mindestens 500 Mio. € handeln. Das entspricht etwa 1,2% des Jahresumsatzes der pharmazeutischen Industrie in Deutschland (ca. 42 Mrd. €; 4). Unter der Annahme, dass die MGH, also die Hersteller von Implantaten, Operationsmaterialien sowie diagnostischen und therapeutischen Apparaturen, ähnlich hohe Summen aufwenden, dann dürften weitere 435 Mio. € hinzukommen (1,2% vom jährlichen Gesamtumsatz von 36 Mrd. €; 5). Somit schätzen wir, dass in Deutschland Angehörige der Gesundheitsberufe jedes Jahr mindestens 900 Mio. € von der Industrie erhalten.

Diese Schätzung entspricht in der Größenordnung etwa dem, was auch in den USA gezahlt wird. Dort ist die Offenlegung der Geldflüsse ja gesetzlich verpflichtend, nach dem sog. „Sunshine Act“ (1, 6). Anders als in Europa kann jeder in der sog. „Open Payments Database“ recherchieren, ob, wie viel und wofür sein behandelnder Arzt oder Ärztin oder Gesundheitsdienstleister von welcher Firma Geld oder geldwerte Leistungen erhalten hat. Im Jahr 2019 flossen von den pU und MGH insgesamt 3,5 Mrd. US\$ an die Angehörigen der Gesundheitsberufe. In Relation zur Einwohnerzahl (331 Mio.) passt dies in den Rahmen der von uns geschätzten 900 Mio. € in Deutschland.

Der US-amerikanische Arzt und Verbraucherschützer Sidney Wolfe ist Mitbegründer der „Public Citizen’s Health Research Group“ und Mitherausgeber von „Worst Pills, Best Pills“, einem unserer Schwesterbulletins bei der „International Society of Drug Bulletins“ (ISDB). Im April dieses Jahres forderte er, endlich auch in Europa eine verpflichtende Offenlegung aller Geldflüsse im Gesundheitswesen einzuführen (7). Freiwillige Angaben seien extrem unzuverlässig, und es bestehe eine sehr große „Offenlegungslücke“. So hat ein Abgleich der Selbstauskunft von 200 Autorinnen und Autoren wissenschaftlicher Artikel in hochrangigen neurologischen Fachzeitschriften mit den Angaben in der „Open Payment“-Datenbank (8) ergeben, dass 970 von 2.239 Zahlungen (43%) über einen Zeitraum von 4 Jahren vor der Veröffentlichung des Artikels von den Autoren nicht deklariert wurden. Die durchschnittlichen Zahlungen pro Autor betragen 114.722 US\$, mit einem Maximum von 876.952 US\$. Insgesamt wurden 60,5% der Gesamtsumme in den analysierten Publikationen nicht deklariert.

Die große Bedeutung dieser finanziellen Verbindungen veranschaulicht Wolfe an drei publizierten Beispielen aus den USA. So haben US-Ärzte, die Geld von den pU von Opioiden annahmen (meist Rednerhonorare) signifikant häufiger Opioide an Patienten verschrieben, die weder

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

krebskrank waren noch sich in einer Hospizbetreuung befanden, im Vergleich zu Ärzten, die keine finanziellen Verbindungen mit den pU hatten. Außerdem verordneten sie häufig höhere als die vorgeschriebenen Dosierungen (9). Gastroenterologen, die Gelder von pU von bestimmten Antikörpern annahmen, verordneten diese Medikamente bei entzündlichen Darmerkrankungen deutlich häufiger als ihre Kollegen, die keine Gelder nahmen. Für jeden US\$, den diese Ärzte annahmen, konnte bei ihnen ein Anstieg der Therapiekosten um 3,16 US\$ berechnet werden (10). Besonders eng ist die Beziehung von Kardiologen mit den MGH. Von 4.435 Kardiologen, die kardiale Defibrillatoren oder Resynchronisationssysteme implantieren, nahmen über einen Zeitraum von 3 Jahren 4.152 (94%) Geld oder geldwerte Leistungen von den 4 großen Geräteherstellern an, im Mittel 4.915 US\$ (Maximum 323.559 US\$). Dabei implantierten sie ihren Patienten signifikant häufiger die Geräte des Herstellers, von dem sie die höchsten Zuwendungen erhalten hatten (11).

Wir haben schon mehrfach darauf hingewiesen, dass diese Zusammenhänge inakzeptabel sind und das Vertrauen in die Medizin untergraben. Ärztinnen und Ärzte sind ihren Patienten verpflichtet und sollten jedwede Verpflichtungen gegenüber MGH und pU vermeiden. Früher oder später geraten sie durch diese Verbindungen in einen vermeidbaren Konflikt.

Um die engen Verflechtungen zwischen Medizin und Industrie (sog. „medizinisch-industrieller Komplex“) zu lösen, ist eine verpflichtende Transparenz auch in der Europäischen Union aber nur ein erster Schritt. Als weiterer Schritt sollte Korruption im Gesundheitswesen konsequent verfolgt und sanktioniert werden. Als Vorbild hierfür kann das sog. „Anti-Kickback Statute“ in den USA gelten. Dieses Gesetz stellt das vorsätzliche Anbieten und Bezahlen sowie die wissentliche Annahme von Vergütungen zum Zweck, bestimmte Produkte zu verwenden oder Dienstleistungen zu erbringen, unter Strafe, wenn diese Leistung von einem öffentlichen Gesundheitsprogramm erstattet wird. Aufgrund dieses Gesetzes mussten bereits viele MGH und pU in den USA hohe Strafzahlungen leisten.

Laut Sidney Wolfe wurde dieses Instrument aber erst richtig effektiv, als 1987 ein Gesetz aus dem amerikanischen

Bürgerkrieg reaktiviert wurde, der sog. „False Claims Act“. In dem sog. „Whistleblower amendment“ werden die Bürger ermutigt, Betrügereien mit öffentlichen Geldern dem Finanzministerium zu melden. Dies hat zwar den unangenehmen Beigeschmack von Denunziantentum, scheint aber eines der wenigen effektiven Instrumente gegen Korruption zu sein. Durch das Kickback-Statut konnte die US-Regierung zwischen 1987 und 2020 bereits 43,3 Mrd. US\$ aus Betrügereien im Gesundheitsbereich zurückfordern. Davon gingen 35,4 Mrd. US\$ auf Whistleblower-Klagen zurück.

Auch in der europäischen Union ist ein Whistleblower-Gesetz in Planung: EU „Whistleblower Protection Directive“ aus dem Jahre 2019. Doch der Etablierungsprozess verzögert sich (12).

**Fazit:** Wir benötigen möglichst rasch in der Europäischen Union ein Gesetz zur verpflichtenden Offenlegung von Geldflüssen von der pharmazeutischen und Medizintechnik-Industrie zu den Gesundheitsdienstleistern. Die gegenwärtige Praxis der freiwilligen Offenlegung ist gescheitert und weitgehend unbrauchbar, um die Korruption im Gesundheitssystem zu bekämpfen. Darüber hinaus muss auch eine Whistleblower-Regelung etabliert werden, welche Personen schützt, die Informationen zu Korruption und Fehlverhalten offenlegen.

## Literatur

1. AMB 2014, **48**, 88DB01.
2. Mulinari, S., et al.: Health Policy 2021, **125**, 915.
3. AMB 2019, **53**, 88DB01.
4. <https://pharma-fakten.de/news/725-die-pharmaindustrie-in-deutschland-ein-portraet/>
5. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/37265/umfrage/umsatz-der-deutschen-industrie-fuer-medizintechnik/>
6. AMB 2016, **50**, 16DB01.
7. Wolfe, S.: Drug Ther. Bull. 2022, **60**, 52.
8. Smith, J.E., et al.: Neurology 2021, **96**, e1913.
9. Fleischman, W., et al.: J. Gen. Intern. Med. 2019, **34**, 1074.
10. Khan, R., et al.: JAMA Intern. Med. 2019, **179**, 1424.
11. Annapureddy, A.R., et al.: JAMA 2020, **324**, 1755.
12. Health Action International: Are EU governments taking whistleblower protection seriously? Progress report on transposition of the EU Directive. [https://images.transparencycdn.org/images/2021\\_EU-Governments-Whistleblower-Protection\\_English\\_12052021.pdf](https://images.transparencycdn.org/images/2021_EU-Governments-Whistleblower-Protection_English_12052021.pdf) (Zugriff am 19.11.2022).