



Arzneiverordnung
in der Praxis

AKTUELLE ARZNEITHERAPIE 1997



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Dokumentation der von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
gestalteten Sektion des 21. Interdisziplinären Forums „Fortschritt und Fort-
bildung in der Medizin“ der Bundesärztekammer am 30. November 1996 in Köln

Redaktion:

Dr. med. Justina Engelbrecht

Dr. phil. Burkhard Dietz

Sonderdruck herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft aus „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“, Band 21 (1997/98),
mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzte-Verlages, Köln

AKTUELLE ARZNEIMITTELTHERAPIE

1997

Sonderdruck aus „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“,
Band 21 (1997/98), Deutscher Ärzte-Verlag

INHALT

Vorwort	4
B. Müller-Oerlinghausen	
Aktuelle Arzneitherapie: Qualitätssicherung als Rationierungsbremse	7
K. Wink	
Neue Erkenntnisse bei der Therapie mit Calciumantagonisten	9
C. Trautwein, M. P. Manns	
Therapie der chronischen Virushepatitiden – Stand und Perspektiven	17
R. W. C. Janzen	
Neue Erkenntnisse über die Therapie der Multiplen Sklerose mit Beta-Interferon	27
M. Gastpar	
Therapie dementieller Erkrankungen mit Tacrin	37
Diskussion	45

VORWORT

Aktuelle Arzneitherapie

Seit 1976 lädt die Bundesärztekammer einmal jährlich alle Ärztinnen und Ärzte zu ihrem Interdisziplinären Forum nach Köln ein. Das Forum steht unter dem Motto „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ und hat sich in den vergangenen 20 Jahren zu einer festen und beliebten Größe im doch sehr ausgefüllten „medizinischen Kongreßkalender“ entwickelt.

Die zunehmende Akzeptanz nicht nur in der Ärzteschaft, sondern auch bei Journalisten und in der Öffentlichkeit zeigen, daß das Forum mit seinem vielfältigen Themenangebot den richtigen Trend trifft. Dieses Forum ist keine übliche Fortbildungsveranstaltung und hat nicht das Ziel, dem einzelnen Arzt Neues zu vermitteln. Vielmehr ist es ein „Markt für Fortbildung“, auf dem dargestellt werden soll, was medizinisch wissenschaftlich neu ist und interdisziplinär diskutiert werden sollte. Dabei wurden stets die niedergelassenen Praktiker und Allgemeinmediziner, also

die hausärztlich tätigen Ärzte, besonders angesprochen.

Von Anfang an dabei ist auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Seit einigen Jahren bestreitet sie – inzwischen schon fast traditionell – im Rahmen des Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer den Samstagvormittag unter dem Thema „Aktuelle Arzneimitteltherapie“. Eine Hauptaufgabe der AkdÄ ist es seit jeher, die Ärzte in allen Fragen der rationalen Arzneimitteltherapie (und nicht nur der Arzneisicherheit) zu beraten. Es sei in dem Zusammenhang erinnert an weitere Tätigkeiten auf diesem Gebiet wie z.B. das Taschenbuch „Arzneiverordnungen“, an das Bulletin „Arzneiverordnung in der Praxis“ und schließlich – als jüngstes Kind – die sehr erfolgreichen „Therapieempfehlungen“.

Was lag näher, als mit diesem Anliegen den direkten Kontakt mit der Ärzteschaft zu suchen und die Botschaften der AkdÄ im Rahmen des Interdisziplinären Forums „vor Ort“ zu vermit-

teln. Die AkdÄ hat sich dabei in dem Bereich, in dem sie uneingeschränkte Kompetenz besitzt, ein Podium geschaffen, um den Dialog mit dem praktisch tätigen Arzt zu führen und ihn auf dem aus unterschiedlichen Gründen sehr schwierigen Feld der Arzneimitteltherapie zu unterstützen und mit ihm brennende Fragen zu diskutieren.

Die vorliegende Broschüre versucht Antworten auf ebensolche Fragen zu geben. Sie vermittelt durch Wiedergabe der Vorträge dem interessierten Arzt einen Einblick in die im Rahmen des 21. Interdisziplinären Forums im November 1996 auf dem Symposium „Aktuelle Arzneitherapie“ referierten und diskutierten Themen

- **Therapie mit Calciumantagonisten**
- **Therapie der chronischen Virushepatitiden**
- **Therapie der Multiplen Sklerose mit Beta-Interferon** und
- **Therapie dementieller Erkrankungen mit Tacrin.**

In knapper, übersichtlicher Form erhält der Arzt wichtige Informationen zu Fragen der aktuellen und rationalen Arzneitherapie mit Ratschlägen für die tägliche Praxis. So können die Ärztinnen und Ärzte, die keine Möglichkeit hatten, diese Veranstaltung zu besuchen, durch die Lektüre dieser Broschüre an Wissen und Erkenntnissen auf dem Arzneimittelsektor teilhaben.

Verzeichnis der Autoren

Prof. Dr. Markus Gastpar
Direktor der Klinik für Allgemeine
Psychiatrie
Rheinische Landes- und Hochschulklinik
Virchowstraße 174
45147 Essen

Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen
Vorsitzender der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Psychiatrische und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
Forschergruppe
Klinische Psychopharmakologie
Eschenallee 3
14050 Berlin

Prof. Dr. Rudolf W. Chr. Janzen
Chefarzt der Neurologischen Klinik
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2
60488 Frankfurt

Priv.-Doz. Dr. Christian Trautwein
Oberarzt der Klinik Gastroenterologie und
Hepatology, Med. Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Michael P. Manns
Direktor der Klinik Gastroenterologie
und Hepatology der
Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Konrad Wink
Arzt für Innere Medizin
Medizinische Fakultät der
Universität Freiburg
Viktor-Kretz-Straße 11
77723 Gengenbach

Aktuelle Arzneitherapie: Qualitätssicherung als Rationierungs- bremse

B. Müller-Oerlinghausen



Auch auf diesem Forum präsentiert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wiederum vier Beiträge zu aktuellen Fortschritten bzw. Problemfeldern der Arzneitherapie. Implizit wird in allen folgenden Darstellungen wieder deutlich werden, daß Arzneitherapie eben nicht einfach eine Ware von Leistungsanbietern ist, deren Verfügbarkeit pauschal über statistische Eckdaten gemanagt werden kann, weshalb manche scheinbar so flotten und selbstverständlichen Forderungen, alle sogenannten umstrittenen Arzneimittel aus der Erstattung innerhalb der GKV herauszunehmen, schlußendlich doch ins Abseits gehen. Als Beispiel seien etwa die Arzneistoffe genannt, auf die wir heute noch zu sprechen kommen werden, nämlich die Mittel zur Behandlung der Demenz – eine der großen ärztlichen Herausforderungen dieser Zeit. Auch relativ niedrige Erfolgsraten müssen hier angesichts des ungeheuren Leides, das diese Krankheit über Patienten und Angehörige bringt, individuell gewichtet werden. Es berührt schon merkwürdig, daß im Zusammenhang mit „umstrittenen“ Arzneimitteln in der Öffentlichkeit nicht viel eher von Homöopathika oder bestimmten Phytotherapeutika gesprochen wird.

Auch in der Arzneimittelkommission bedrückt uns zunehmend das Problem, daß der medizinische Fortschritt immer neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet, die aber bei begrenzten Mitteln nicht mehr durchgängig realisiert werden können. Die Fortschrittsfalle wird hier zur Kostenfalle. Am Beispiel der Behandlung mit α - und β -Interferon wird dieses Dilemma auch in dieser Veranstaltung zur Sprache kommen. Die kostenintensive Behandlung schwerkranker Menschen wird in Zukunft vielleicht nur noch bezahlbar sein, wenn die Kosten für die Therapie von weniger schwerwiegenden Störungen nicht mehr in jedem Fall von der Solidargemeinschaft aufgebracht werden müssen. Die Diskussion darüber, welche Mittel wir für wen und zu welchem Zweck aufwenden wollen, beginnt erst gerade, und sie wird von den hierfür zuständigen Politikern am liebsten verdrängt.

Schlußendlich wird eine rationale, d.h. strikt indikationsgerechte Arzneitherapie auch immer wirtschaftlich sein. Auf diesem Prinzip beruhen die *Therapieempfehlungen der AkdÄ*, die ab Ende 1996 in zunehmend kurzer Folge erscheinen werden. Das darin liegende Einsparpotential kann freilich nur genutzt werden, wenn seitens der KVen al-

les getan wird, um im Sinne der Qualitätssicherung die Einhaltung rationaler Prinzipien der Arzneiverordnung in den Praxen auch anzufordern und zu überprüfen. Dazu gehört die begründete Selektion der überhaupt zu behandelnden Patienten, die Festlegung klarer Therapieziele und der Kriterien, anhand derer das Erreichen oder Nichterreichen des operationalisierten Ziels auch kontrolliert werden kann. Dies wäre also Kontrolle der Ergebnisqualität als genuine Aufgabe der KV, während die Sicherung der Strukturqualität Sache der Politik, die Wahrung der Prozeßqualität hingegen Aufgabe der AkdÄ wäre, d.h. die Anleitung zur sicheren und effektiven, indikationsgerechten Anwendung von Arzneimitteln. Negativliste, Preisvergleichsliste und Positivlisten können der Ärzteschaft auf diesem Weg behilflich sein; aber sie sind allein nicht der Königsweg, und sie müssen zudem über wissenschaftlichen Konsensus erstellt werden. Der dazu nötige Sachverstand ist in der Bundesrepublik Deutschland bei der AkdÄ vorhanden und sollte deshalb auch unbedingt genutzt werden. Er kann weder durch derzeit kursierende Individualpositivlisten noch etwa durch den Arzneiverordnungs-Report, der nach seiner Intention gar keine indikationsbezogenen Daten enthält, ersetzt werden.

Ein weiteres Thema sei noch kurz angedeutet: die kritische Bewertung der Calciumantagonisten. Hier ist in den vergangenen Monaten viel Beunruhigung entstanden – und dies zu Recht gerade in der Bundesrepublik, in der das Verordnungsvolumen dieser Substanzklasse ganz besonders hoch ist. Führen nun Calciumantagonisten zur kardialen Übersterblichkeit, war zu fragen – und ist denn ihre positive Langzeitwirksamkeit überhaupt bewiesen? Herr Prof. Wink, a.o. Mitglied der AkdÄ, macht in seinem nachfolgenden Beitrag hierzu klare Aussagen, bezeichnet aber auch die weißen Flecken unserer Wissenslandkarte. Es wird aus seiner Darstellung außerdem deutlich werden, wie wichtig es ist, bei Bewertungen zwischen den einzelnen Formen von Calci-

umantagonisten und zwischen den behandelten Patientengruppen deutlich zu unterscheiden.

Neue Erkenntnisse bei der Therapie mit Calciumantagonisten



K. Wink

Einführung

Calciumantagonisten sind in erster Linie zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie zugelassen. Man muß jedoch bei den Calciumantagonisten folgende Substanzgruppen unterscheiden:

1. Phenylalkylamine (z.B. Verapamil),
2. Benzothiazepine (z.B. Diltiazem),
3. Dihydropyridine (z.B. Nifedipin).

Nicht eindeutig diesen Gruppen zuzuordnen sind z.B. Etagenon, Fendilin, Perhexilin.

Diese Substanzgruppen zeigen *pharmakodynamisch* erhebliche Unterschiede. So wirken die Dihydropyridine am ausgeprägtesten gefäßdilatierend, während die Phenylalkylamine sich mehr negativ inotrop auswirken. Die Benzothiazepine nehmen dabei eine Mittelstellung ein.

Hämodynamisch äußert sich dies bei den Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ in einer Erhöhung der Herzfrequenz und bei den Vertretern des Verapamil-Typs in einer geringen Abnahme der Herzfrequenz mit Erhöhung der Wandspannung der Ventrikel. Diltiazem-Calciumantagonisten führen zu keiner wesentlichen Änderung der Herzfrequenz und Wandspannung.

Aber auch *pharmakokinetisch* bestehen Unterschiede zwischen den Substanzgruppen. Zwar ist die Absorption (> 90%) und die Eiweißbindung (60 - 90%) vergleichbar, jedoch variieren die Bioverfügbarkeit zwischen 10% und 70% (Verapamil: 10-40%, Diltiazem: 20-40%, Nifedipin: 50-70%) und die Halbwertseliminationszeiten der nicht retardierten Formulation zwischen 2,5 und 7 Stunden (Verapamil: 3-7 Stunden, Diltiazem: 4 Stunden, Nifedipin: 2,5-5 Stunden).

Wegen der relativ kurzen Halbwertszeiten wurden retardierte Präparate entwickelt. Man muß also bei den Calciumantagonisten nicht retardierte Medikamente mit kurzer Wirkdauer und retardierte Arzneimittel mit längerer Wirkdauer (Halbwertseliminationsdauer zwischen 7 und 15 Stunden) unterscheiden.

Aber auch hinsichtlich der *Nebenwirkungen* unterscheiden sich die Vertreter der Hauptsubstanzgruppen. So stehen bei Verapamil Nebenwirkungen, wie z.B. das eventuelle Auftreten einer Bradykardie, von SA- und AV-Überleitungsstörungen oder einer Obstipation, im Vordergrund, bei Nifedipin Gegenregulationen auf Vasodilatation mit Flushgefühl, Tachykardie oder eventuellen Angina pectoris-Anfällen. Diltiazem nimmt auch hinsichtlich des Auftretens von Neben-

wirkungen eine Mittelstellung zwischen Verapamil und Nifedipin ein.

Aufgrund der unterschiedlichen pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften werden die Vertreter der Substanzgruppen differenziert eingesetzt. So wird man die Phenylalkylamine (z.B. Verapamil) bevorzugt z.B. zur Regulation der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern mit rascher Kammerfrequenz (außer bei WPW-Syndrom), Benzothiazepine (z.B. Diltiazem) z.B. bei Nicht-Q-Zacken-Infarkt und Dihydropyridine (z.B. Nifedipin) z.B. bei der hypertensiven Krise einsetzen. Je nach Therapieziel wird man dabei berücksichtigen, ob eine kürzere oder längerdauernde Wirkung erzielt werden soll. So wird man bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie und der chronischen stabilen Angina pectoris retardierte Präparate mit längerer Wirkdauer verwenden.

Prognostische Auswirkungen

Ziel der Behandlung kann jedoch heute nicht mehr nur die Senkung der Blutdruckwerte oder die Linderung von Angina pectoris-Beschwerden sein, sondern auch die Vermeidung von kardiovaskulären Komplikationen, die bei der stabilen Angina pectoris und bei der arteriellen Hypertonie auftreten.

Einen ersten Hinweis, daß auch beim Menschen durch Calciumantagonisten die Entwicklung der Koronarsklerose gehemmt werden kann, lieferten Kober und Schneider. An 43 Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnten sie durch wiederholte Koronarangiographie innerhalb von etwas mehr als einem Jahr in der Gruppe von 26 Patienten, die täglich zwischen 120 und 480mg Verapamil erhielten, gegenüber den 17 Patienten ohne einen Calciumantagonisten zeigen, daß ein konstanter koronarangiographischer Befund in 55 bzw. 66% und eine Progredienz der Stenose in 24% bzw. 25% in der Verapamil- und Kontrollgruppe bestand, jedoch eine Regression mit 21%

bzw. 8% in der Verapamilgruppe deutlich häufiger war als bei den Kontrollpatienten, wobei besonders Stenosen über 33% unter Verapamil abnahmen und auch neu aufgetretene Stenosen bei den Patienten, die Verapamil erhielten, mit 3,3% signifikant seltener beobachtet wurden als bei den Patienten ohne Verapamil (10,9%).

Die prospektive, randomisierte doppelblinde multizentrische *INTACT-Studie* (International Nifedipin Trial on Antiatherosclerotic Therapy-Study), die an 425 Patienten mit 80mg Nifedipin pro die (214 Patienten Nifedipin und 211 Patienten Placebo) über drei Jahre mit koronarangiographischen Kontrollen durchgeführt wurde, ergab zwar in beiden Gruppen neue Läsionen, jedoch mit einem Schweregrad, der bei den Nifedipin-Patienten um 26% geringer ausgeprägt war als bei den Placebo-Patienten. Die verminderte Ausprägung war in der linken Kranzarterie stärker ausgebildet (40%) als in der rechten Koronararterie (8%). Eine Progression war mit 40% bzw. 49% bei der Verum- und Placebogruppe nicht unterschiedlich häufig, eine Regression konnte nicht nachgewiesen werden. Wie im Tierversuch ließ sich somit bei der *INTACT-Studie* auch eine atheroskleroseverzögernde Wirkung der Calciumantagonisten nachweisen.

Sekundärprävention

Bei der *Sekundärprävention* nach Herzinfarkt konnte in der DAVIT-I Studie (Danish Verapamil Infarction Trial) an 3498 Patienten nur ein leichter, jedoch nicht signifikanter Rückgang in der Mortalität und dem Auftreten eines Reinfarktes festgestellt werden. Die Subgruppenanalyse zeigte, daß besonders Patienten von der Therapie profitierten, die erst ab dem fünfzehnten Tag nach dem Ereignis behandelt wurden. Bei ihnen kam es im Vergleich zur Placebogruppe zu einer Reduktion der Reinfarkte um 43%. Um dieses Ergebnis zu überprüfen, wurde die doppelblinde placebokon-

trollierte multizentrische *DAVIT-II Studie* initiiert, die in 20 Krankenhäusern Dänemarks und auf den Färöer-Inseln an 1775 Patienten durchgeführt wurde, die entweder 3x120mg Verapamil oder Plazebo erhielten. Die Therapie begann zwischen dem siebten und fünfzehnten Tag nach dem Beginn der Symptome und wurde über 12 bis 18 Monate durchgeführt. Sie erbrachte eine signifikante Reduktion der kardial bedingten Todesfälle um ca. 20% und der Reinfarkte um etwa 30% gegenüber den Patienten, die Plazebo erhielten. Die Subgruppenanalyse ergab bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz eine signifikant niedrigere Ereignisrate als bei den Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz. Es wurde daraus geschlossen, daß der protektive Effekt bei Myokardinfarkt unter Verapamil nicht akut einsetzt, sondern erst, wenn das Infarktgefäß wieder eröffnet ist oder ausreichend Kollateralen vorhanden sind.

Die *Multizenter-Diltiazem-Postinfarkt-Studie (MDPIT)*, die als Sekundärpräventionsstudie an 38 Kliniken in den USA und Kanada doppelblind, plazebokontrolliert, randomisiert an 2466 Patienten im Alter zwischen 25 und 75 Jahren drei bis fünfzehn Tage nach einem akuten Infarkt mit einer Tagesdosis von 240mg Diltiazem über 25 Monate durchgeführt wurde, führte bei 167 bzw. 166 der 1234 Patienten mit Diltiazem und 1232 Patienten mit Plazebo zum Tode. Todesfälle aus kardialer Ursache und nichttödliche Reinfarkte traten bei 226 bzw. 202 Patienten auf. Der 11%ige Unterschied war nicht signifikant. Bei der Subgruppenanalyse (NYHA-Klassifizierung, zusätzliche Betablocker-Therapie, Randomisierungszeitpunkt, Alter, Geschlecht, Lungenstauung, Auswurfraction [Radionuklidventrikulographie], Q-Zacke, Vorderseiten- oder Unterhinterwand, Nicht-Q-Zackeninfarkt, ventrikuläre Extrasystolen, Blutharnstoff) konnte nur bei den Patienten mit Lungenstauung eine höhere Rate an Herztodesfällen und nichttödlichen Reinfarkten in der Diltiazem-Gruppe festgestellt werden. Von den 1909 Patienten ohne Lungenstauung

war es bei den Patienten, die Diltiazem erhalten hatten, signifikant weniger häufig als bei den Plazebo-Patienten zum Herztod und Reinfarkt gekommen. Einen protektiven kardialen Effekt zeigte somit in dieser Studie Diltiazem nur bei Patienten ohne linksventrikuläre Dysfunktion, während bei Patienten mit gestörter Funktion des linken Ventrikels mit einer höheren Mortalität und Reinfarktrate zu rechnen ist.

In der *Diltiazem-Reinfarkt-Studie*, einer randomisierten, plazebokontrollierten, prospektiven Studie an Patienten mit einem akuten Nicht-Q-Zacken-Infarkt, die alle 6 Stunden 90mg Diltiazem (287 Patienten) oder Plazebo (289 Patienten) bis zu 14 Tage nach dem Infarkt erhielten, war die Mortalität mit 3,8% bzw. 3,1% nicht signifikant unterschiedlich, jedoch die Häufigkeit einer refraktären Postinfarkt-Angina in der Diltiazem-Gruppe um 49,7% niedriger und die Reinfarktrate mit 28% signifikant weniger häufig als bei Plazebopatienten. In einer Gruppe von 634 Patienten mit einem Nicht-Q-Zacken-Infarkt war die 1-Jahres-Mortalität mit 9% bei den mit Diltiazem behandelten Patienten niedriger als bei den Patienten, die Plazebo erhielten. Die Reduktion um 40% war signifikant ($p=0,0296$).

Studien mit *Nifedipin* zeigten keine signifikanten Senkungen der Letalität oder Reinfarkte, mußten zum Teil deswegen abgebrochen werden oder ergaben sogar signifikant höhere Sterberaten in der Verumgruppe. So ergab die *NAMIS-Studie* bei 105 Patienten mit einem drohenden Infarkt und 60 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, die täglich mit 120mg Nifedipin behandelt wurden, daß 75% der Patienten mit einem drohenden Infarkt sowohl in der Verum- als auch in der Plazebogruppe einen Myokardinfarkt entwickelten. Die Infarktgefäße sowohl bei den Patienten mit drohendem als auch bei denen mit eingetretenem Infarkt waren identisch. Die 2-Wochen-Mortalität war in der Nifedipin-Gruppe signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe, und nach sechs Monaten war sie in beiden Gruppen mit 10,3% bzw. 8,5% nicht mehr

signifikant unterschiedlich. Die Studie zeigte, daß die Gabe von Nifedipin innerhalb von sechs Stunden nach dem Beginn der Symptome einen Infarkt nicht verhindern und die Anzahl der Infarktgefäße nicht verringern kann. Die Aussagekraft sowohl in positiver als auch in negativer Hinsicht ist jedoch eingeschränkt, da die Studie sehr unterschiedliche Krankheitsstadien wie drohenden und auch bereits eingetretenen Infarkt einschloß, mehrere Endpunkte an einer Stichprobe untersucht worden waren und die Anzahl relativ klein für eine Multicenter-Studie war.

Jedoch auch in der *Norwegischen Nifedipin-Studie* an 227 Patienten, die innerhalb von zwölf Stunden nach Infarktbeginn 120mg Nifedipin täglich oder Plazebo erhielten, zeigten sich innerhalb von sechs Wochen keine Unterschiede hinsichtlich der Infarktgröße. Bei den Patienten, die innerhalb von drei Stunden Nifedipin erhielten, war die Infarktgröße sogar um 40% größer als in der Plazebogruppe.

In der *SPRINT-Studie* (Secondary Prevention Reinfarction Nifedipin Trial-Study) wurden randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert in einer Multicenter-Studie 2279 Patienten nach dem Infarkt mit 30mg pro die behandelt. Die 1-Jahres-Gesamtmortalität lag mit 5,7% jedoch so unerwartet niedrig, daß ein Unterschied zwischen der Nifedipin- und Plazebo-Gruppe nicht auszumachen war. Die Studie wurde deshalb vorzeitig beendet und eine Nachfolgestudie mit 2250 Patienten initiiert (*SPRINT II*), die ein höheres Letalitätsrisiko erwarten ließ. Diese Studie zeigte jedoch keine verbesserte Sterblichkeit und signifikante Senkung der Reinfarktrate und wurde ebenfalls abgebrochen.

Die *Studie zur frühen Nifedipin-Therapie* (Trial of Early Nifedipin Therapy-Study), in der 4488 Postinfarkt-Patienten randomisiert, doppelblind, multizentrisch entweder 40mg Nifedipin pro die oder Plazebo erhielten, wurde abgebrochen, da die Mortalität in der Nifedipin-Gruppe mit 8% zwar nicht signifikant, aber doch beunru-

higend höher lag als in der Plazebo-Gruppe.

Die *HINT-Studie* (Holland Interuniversity Nifedipin Trial-Study) wurde ebenfalls vorzeitig abgebrochen, da in der Patientengruppe mit Nifedipin plus Plazebo die Progression von einer instabilen Angina zum Infarkt höher war als bei den Patienten, die Nifedipin plus Metoprolol erhielten.

Eine kardioprotektive Wirkung bei der Sekundärprävention scheint demnach bei den Calciumantagonisten Verapamil und eventuell Diltiazem nur zu bestehen, wenn der Herzinfarkt nicht sehr ausgedehnt ist, nicht mit einer Funktionsstörung des linken Ventrikels einhergeht und das Infarktgefäß sich bereits wieder eröffnet hat oder ausreichend Kollateralen vorhanden sind. Bei Nifedipin konnte hingegen bisher keine sekundär präventive Wirkung gezeigt werden.

Neuere Studien

In einer Meta-Analyse (Held et al.) ergab sich bei 19 000 Patienten mit Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris (28 randomisierte Studien) ein relatives Mortalitätsrisiko von 1,06, d.h. das Risiko ist unter Calciumantagonisten um 6% erhöht, wobei das Risiko um 4% erniedrigt oder um 8% erhöht sein kann (90% Konfidenzintervall). In einer zweiten Meta-Analyse (Yusuf et al.), die auch Patienten mit stabiler Angina pectoris einschloß, lag das relative Mortalitätsrisiko mit Verapamil bei 0,91 (0,76-1,10), mit Diltiazem bei 0,99 (0,80-1,24) und mit Dihydropyridinen bei 1,16 (0,99-1,35). In einer dritten Meta-Analyse (1994) lag das relative Risiko für alle Calciumantagonisten bei 1,17 (1,01-1,36).

Eine neue *Meta-Analyse* von Furberg et al. (1995) über 16 randomisierte Studien an 8350 Patienten mit Myokardinfarkt (12 Studien), instabiler Angina pectoris (drei Studien) und stabiler Angina pectoris (eine Studie) mit 30-120mg Nifedipin/die in nichtretardierter Form ergab eine statistisch gesicherte Übersterblichkeit von 35% bis 493%

Tabelle 1: Meta-Analyse von Furberg et al. (1995). Abhängigkeit des relativen Risikos der Sterblichkeit bei einzelnen Tagesdosen von Nifedipin bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankung

Dosis	Anzahl Nifedipin (Ereignisse/Fälle)	Anzahl Kontrollen (Ereignisse/Fälle)	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
30mg/d	65 / 1130	65 / 1146	1,01	0,73 - 1,42
40mg/d	157 / 2313	146 / 2332	1,09	0,87 - 1,35
50mg/d	10 / 112	10 / 115	1,03	0,44 - 2,37
60mg/d	123 / 1201	105 / 1200	1,18	0,93 - 1,50
80mg/d	26 / 400	9 / 394	2,83	1,35 - 5,93
>100mg/d	9 / 145	4 / 142	2,20	0,69 - 6,99
30 bis 100mg/d	335 / 4171	274 / 4183	1,16	1,01 - 1,33

(untere und obere 95% Konfidenzgrenze) bei einer Dosis von 80mg/d. Bei den Dosen von 30, 40, 50, 60 und >100mg/d war die Mortalität nicht signifikant erhöht (95% Konfidenzintervall enthält die 1,0).

Die *Fall-Kontroll-Studie* von Psaty et al. (1995) erbrachte bei Patienten mit arterieller Hypertonie (623 „Fälle“, die mit Calciumantagonisten behandelt wurden, 2023 „Kontrollen“) ohne kardiovaskuläre Erkrankungen gegenüber der Diuretika-Therapie ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko bei der Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern von 9%, mit Calciumantagonisten von 58%, mit ACE-Hemmern von 1% und mit Vasodilatoren von 53%. Das Risiko war signifikant höher bei den Calciumantagonisten

(95% Konfidenzintervall 1,04 bis 2,39). Das Infarktrisiko schien dosisabhängig zu sein (niedrige Dosis: 1,15 [0,62 bis 2,14], mittlere Dosis: 1,46 [0,82 bis 2,62], hohe Dosis 2,88 [1,46 bis 5,67]), wobei nur bei der hohen Dosis eine Signifikanz bestand. Das Risiko war für Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankung nahezu identisch (1,61 [1,07 bis 2,42] bzw. 1,60 [1,12 bis 2,27]). Bei der Differenzierung nach den verschiedenen Vertretern der Substanzgruppen war das Infarktrisiko nur für Verapamil signifikant (1,61 [1,19 bis 2,17]), jedoch nicht für Nifedipin (1,31 [0,85 bis 2,01]) und Diltiazem (1,63 [1,06 bis 2,50]). Zwischen den einzelnen Substanzen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 2: Fall-Kontroll-Studie von Psaty et al. (1995). Relatives Risiko eines Myokardinfarktes im Vergleich zu Betablockern bei Hypertonikern mit und ohne koronare Herzkrankung (KHK) bei den einzelnen Calciumantagonisten

384 Fälle u. 1108 Kontrollen Ca-Antagonisten / Betablocker	Myokardinfarkt, adjustiertes* Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)
Mit KHK	1,61 (1,07-2,42)
Ohne KHK	1,60 (1,12-2,27)
Hypertoniker mit und ohne KHK	1,57 (1,21-2,04)
Nifedipin	1,31 (0,85-2,01)
Diltiazem	1,63 (1,06-2,50)
Verapamil	1,61 (1,19-2,17)

} n.s.

*adjustiert bezüglich Alter, Geschlecht, Beobachtungsjahr, Diabetes, Blutdruck vor der Behandlung, Dauer der Hypertonie, Schulbildung und körperlicher Aktivität

Substanz (Dosis)	Relatives Risiko		
	Ohne KHK	Mit KHK	Adjustiert (alle Patienten)
Beta-Rezeptorenblocker			
Niedrige Dosis	1,00	1,00	1,00 (Referenz)
Mittlere Dosis	0,85	0,93	0,88 (0,62-1,25)
Hohe Dosis	0,78	0,70	0,73 (0,47-1,14)
Ca-Antagonisten			
Niedrige Dosis	1,07	1,17	1,13 (0,75-1,71)
Mittlere Dosis	1,41	1,54	1,42 (0,97-2,07)
Hohe Dosis	2,11	1,72	1,81 (1,20-2,75)

Tabelle 3: Fall-Kontroll-Studie von Psaty et al. (1995). Abhängigkeit des relativen Risikos eines Myokardinfarktes bei verschiedenen Dosen von Beta-Rezeptorenblockern und Ca-Antagonisten bei Hypertonikern ohne und mit koronarer Herzerkrankung (KHK).

In der Kohorten-Studie von Pabor et al. (1995) an 906 Patienten ≥ 71 Jahre mit arterieller Hypertonie ohne Zeichen der Stauungsherzinsuffizienz waren im Vergleich zu Beta-Rezeptorenblockern die Gesamt- und koronare Mortalität bei der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht signifikant um 10% erniedrigt bzw. 50% erhöht, bei Verapamil nicht signifikant um 20 bzw. 40% gesenkt, bei Diltiazem nicht signifikant um 30% bzw. 70% erhöht und bei Nifedipin signifikant um 70% bzw. nicht signifikant um 90% erhöht. Bei Verapamil schien keine Dosisabhängigkeit zu bestehen. Unter Diltiazem und Nifedipin bestanden Hinweise für eine Dosisabhängigkeit (relatives Risiko bei Diltiazem \leq und >90 mg/d 1,1 (0,4 bis 3,3) bzw. 2,1 (1,0 bis 4,4), bei Nifedipin ≤ 20 und

>20 mg/d 1,4 (0,5 bis 4,4) bzw. 3,1 (1,7 bis 5,8).

Der Verdacht, daß sich nicht-retardierte Calciumantagonisten bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie ungünstig auswirken könnten, beruht somit auf Meta-Analysen, Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien.

Meta-Analysen

Bei *Meta-Analysen* handelt es sich um statistische Zusammenfassungen von Studien zur Ermittlung einer mittleren Schätzung qualitativer und quantitativer Effekte. Sie dienen der Hypothesengenerierung. Meta-Analysen können nicht beweisend für einen

1988-1992 906 Hypertoniker ≥ 71 Jahre ohne CHF	Gesamtmortalität		Koronare Mortalität	
	RR	95% KI*	RR	95% KI*
Betablocker (n = 515)	1	–	1	–
Verapamil (n = 77)	0,8	0,4 - 1,4	0,6	0,2 - 2,2
Diltiazem (n = 92)	1,3	0,8 - 2,1	1,7	0,7 - 3,8
Nifedipin (n = 74)	1,7	1,1 - 2,7	1,9	0,8 - 4,3
ACE-Hemmer (n = 148)	0,9	0,6 - 1,4	1,5	0,6 - 3,4

* Konfidenzintervall

Tabelle 4: Kohorten-Studie von Pabor et al. (1995). Relatives Risiko (RR) der Gesamt- und Koronarmortalität bei Hypertonikern ≥ 71 Jahre ohne Herzinsuffizienz (CHF) bei der Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern, verschiedenen Calciumantagonisten sowie mit ACE-Hemmern.

Effekt sein, da in der Regel Unterschiede bei den Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkten, Dosen und Dosisintervallen und der Begleittherapie bestehen. Auch sind Meta-Analysen für systemische Störmöglichkeiten (Bias) anfällig, wie z.B. durch die Auswahl der Publikationen (Bevorzugung von Studien mit positivem Ergebnis, Wahl der Schlüsselworte oder Mehrfachpublikationen). In der Meta-Analyse von Furberg et al. (1995) muß man von einem heterogenen Kollektiv ausgehen (Myokardinfarkt, stabile und instabile Angina pectoris), unterschiedlichen Endpunkten (Mortalität, Morbidität), verschiedenen Dosen und Dosisintervallen von Nifedipin und unterschiedlichen Vergleichssubstanzen (Plazebo, Beta-Rezeptorenblocker).

Ein Beispiel für die problematische Aussage von Meta-Analysen stellen die Studien zur Wirksamkeit von intravenös verabfolgten Magnesiumsalzen bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes dar. Sechs von sieben Studien ergaben eine Senkung der Mortalität gegenüber Plazebo. Bei der meta-analytischen Zusammenfassung dieser Studien ergab sich eine Reduktion der Mortalität etwa um die Hälfte (8,2%/3,8%). Bei der LIMIT-2-Studie an 2316 Patienten mit akutem Myokardinfarkt bestand nur noch eine Reduzierung der Mortalität um etwa ein Viertel (10,3/7,8%) durch Magnesium gegenüber Plazebo. Bei der ISIS-4-Studie an über 58 000 Infarktpatienten erhöhte sich die Mortalität durch Magnesium gegenüber Plazebo um 6% (7,24%/7,64%).

Es ist deshalb voreilig, aus Meta-Analysen den Schluß zu ziehen, daß z.B. die Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankung mit kurzwirksamen Calciumantagonisten zu einer Erhöhung der Mortalität führt. Die Inkonsistenz der Ergebnisse der Meta-Analyse von Furberg et al. bei den verschiedenen Nifedipin-Dosen sowie die weiten Konfidenzintervalle schließen nicht aus, daß sich verschiedene Dosen von nicht retardiertem Nifedipin auch günstig auf das Überleben auswirken könnten.

Fall-Kontroll-Studien

Fall-Kontroll-Studien sind epidemiologische Studien, die besonders zur Erforschung seltener Krankheitsbilder angewandt werden. Durch die retrospektive Ermittlung von „Fällen“ und „Kontrollen“ leidet jedoch oft die Vergleichbarkeit der Gruppen. So ergaben sich auch in der Fall-Kontroll-Studie von Psaty et al. bei den Hypertonikern deutliche Unterschiede bei der Häufigkeit der meisten Basischarakteristika (Geschlecht, Ausbildung, körperliche Aktivität, Diabetes mellitus, Raucher, Angina pectoris, Claudicatio intermittens, Karotisendarterektomie, Operation arterieller Verschlusskrankheit) sowie der Höhe der initialen Blutdruckwerte, Dauer der Hypertonie antihypertensiv behandelter Patienten sowie Cholesteroll- und Glukosewerten zuungunsten der „Fälle“. Somit lag bei den „Fällen“ ein „kränkeres“ Kollektiv vor als in der Kontrollgruppe. Eine höhere Inzidenz von Myokardinfarkten war danach in der „Fall“-Gruppe zu erwarten.

Kohorten-Studien

Auch bei den Kohorten-Studien ist die Gruppen-Vergleichbarkeit nicht garantiert, da man ja bereits von bestimmten Kollektiven ausgeht, die miteinander verglichen werden. So muß man in der Kohorten-Studie von Pabor et al. annehmen, daß die Wahl der Antihypertensiva, wie Beta-Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer und die verschiedenen Calciumantagonisten z.B. von den Eigenschaften der Patienten, der Art der arteriellen Hypertonie, Komplikationen, Gegenanzeigen, zu erwartenden Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen bestimmt wurde. Damit sind die Gruppen nicht miteinander vergleichbar.

Prospektive randomisierte kontrollierte experimentelle Studien

Um den Einfluß verschiedener antianginöser oder antiischämischer und antihypertensiver Medikamente auf die Morbidität und Mortalität zu prüfen, ist Grundvoraussetzung, daß die verglichenen Gruppen übereinstimmen. Diese Voraussetzung ist nur in prospektiven, randomisierten, kontrollierten, experimentellen Studien erfüllt.

Um die Auswirkung der nicht retardierten und retardierten Calciumantagonisten bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung und arteriellen Hypertonie zu prüfen, sind deshalb Studien notwendig, die folgende Bedingungen erfüllen:

- Definierte Ein- und Ausschlußkriterien (repräsentatives Kollektiv),
- Konfirmatorischer Ansatz (z.B. Überlegenheit oder Äquivalenz klinisch relevanter bzw. irrelevanter Unterschiede, Fallzahlbestimmung),
- Standardisierung der Dosis und Dosisintervalle der Testsubstanz und Vergleichsubstanz,
- Festlegung der Begleittherapie.

Die bisher mit diesem Design durchgeführten Studien (CRIS-, MIDAS-, PRAISE-Studie) ergaben bei Verapamil keinen ungünstigen Effekt auf die Gesamtmortalität (primärer Zielparameter) gegenüber Plazebo (CRIS-Studie), bei Isradipin eine Vermehrung kardiovaskulärer Ereignisse (sekundärer Zielparameter) gegenüber Hydrochlorothiazid (MIDAS-Studie) und bei Amlodipin eine Verminderung der Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Ereignisse (primäre Zielparameter) gegenüber Plazebo nur bei den nicht-ischämischen, jedoch nicht bei den ischämischen Herzerkrankungen (PRAISE-Studie). Weitere Studien zur Klärung der prognostischen Wirkung von Calciumantagonisten sind notwendig und werden zur Zeit durchgeführt (z.B. HOT-, STOP-, ALLHAT-, INSIGHT-, EURO-SYST, V-Heft III-, PRAISE-2-, MACH-1- und ACTION-Studie).

Schlußfolgerungen

- Bei den kurz wirksamen Calciumantagonisten besteht der dringende Verdacht auf eine prognostisch ungünstige Wirkung.
- Bei den länger wirksamen Calciumantagonisten ist eine prognostisch günstige Wirkung nicht bewiesen.
- Will man prognostisch wirksam therapieren, sollte man nicht Calciumantagonisten einsetzen (sondern z.B. bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris Beta-blocker und bei Patienten mit arterieller Hypertonie Beta-Betablocker oder Diuretika).
- Bei der instabilen Angina pectoris und im akuten Stadium des Myokardinfarktes sind kurz wirksame Calciumantagonisten als kontraindiziert anzusehen. Zur Sekundärprävention sollten Calciumantagonisten vom Phenylalkylamin- und Benzothiazepin-Typ (z.B. Verapamil bzw. Diltiazem) nur unter besonderer Vorsicht und bei besonderen Umständen bei bestimmten Subgruppen (z.B. bei Patienten ohne Zeichen der Herzinsuffizienz bzw. Nicht-Q-Zacken-Infarkt) eingesetzt werden.
- Kurz wirksame Calciumantagonisten sollten unter Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses nur noch bei speziellen Indikationen (z.B. hypertensive Krise mit Organschädigung oder supraventrikuläre Tachykardie) eingesetzt werden.

Therapie der chronischen Virushepatitiden – Stand und Perspektiven



C. Trautwein, M. P. Manns

Heterogenität der chronischen Hepatitis

Verschiedene Ursachen können zu einer chronischen Erhöhung der Leberenzyme führen (Tabelle 1). Insbesondere die Diagnose der chronischen viralen Hepatitis, der Autoimmunhepatitis und der cholestatischen Lebererkrankungen konnten durch die Charakterisierung des viralen Erregers bzw. der Zielstrukturen der Autoantikörper

- virale Hepatitis
- Autoimmunhepatitis
- primäre cholestatische Lebererkrankungen (PBC, PSC)
- sekundäre cholestatische Lebererkrankungen (Cholelithiasis, Strikturen der Gallenwege, etc.)
- metabolische Lebererkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, α 1-Antitrypsinmangel)
- Medikamente
- alkoholische Lebererkrankung
- nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung etc.)
- kryptogene Lebererkrankungen

Tabelle 1: Mögliche Ursachen für eine chronische Erhöhung der Leberenzyme

genauer klassifiziert werden (1). Zum jetzigen Zeitpunkt sind sechs Hepatitisserreger (Hepatitis A-E, G) identifiziert worden (Tabelle 2). Für die Hepatitis B, C und B/D ist bekannt, daß sie zum Bild einer chronischen Hepatitis führen können. Folge der chronischen, viralen Hepatitis sind das Auftreten einer Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms (HCC) (2, 3). Die Latenzzeit zwischen chronischer Virushepatitis und dem Auftreten einer Leberzirrhose bzw. eines HCC beträgt zwischen 20 und 30 Jahre. Insbesondere für die Hepatitis C konnte dieser Zusammenhang jüngst bei einem Kollektiv von Patienten, die nach einer Bluttransfusion infiziert waren, gut dokumentiert werden (3) (Abbildung 1).

Für das erst kürzlich klonierte Hepatitis G bzw. die Gruppe der GB-Viren ist die Assoziation mit der chronischen Hepatitis bisher unklar (4-6). Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Form der chronischen Viruserkrankung zu einer manifesten chronischen Hepatitis führt und dadurch ein Therapiebedarf der Infektion entsteht.

Differentialdiagnostisch sollten neben den viralen Formen insbesondere die Autoimmunhepatitis und die cholestatischen Lebererkrankungen erwähnt werden. Bei

Tabelle 2: Hepatitisviren

Virus	Virusfamilie	Hepatitis	Übertragungsweg
Hepatitis A (HAV)	Picornavirus	akut	fäkal-oral
Hepatitis B (HBV)	Hepadnavirus	akut/chronisch	parenteral/sexuell
Hepatitis C (HCV)	Flavivirus	chronisch/(akut)	parenteral/(sexuell)
Hepatitis D (HDV)	Deltavirus	akut/chronisch	parenteral/sexuell
Hepatitis E (HEV)	Calizivirus	akut	fäkal-oral
Hepatitis G (HGV)	Flavivirus	unklar	parenteral

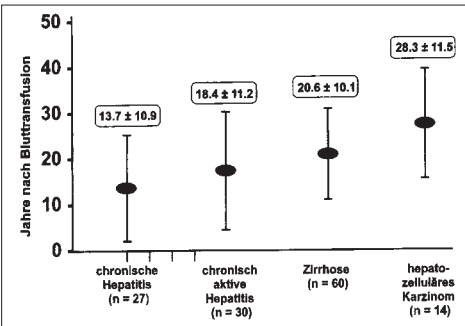


Abbildung 1: Durchschnittliche Dauer der chronischen Hepatitis C-Infektion bis zur Entstehung von Komplikationen (modifiziert entsprechend Referenz 3)

beiden Formen ist der Nachweis von Autoantikörpern diagnostisch wegweisend. Für die Diagnose der Autoimmunhepatitis wurden kürzlich Kriterien definiert (1).

Therapie der chronischen Hepatitis B

Das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B-Infektion ist definiert durch die Persistenz des HBsAg über mindestens ein halbes Jahr. Die entzündliche Aktivität der Erkrankung wird durch das Immunsystem des Wirts geprägt, da nicht das Virus selbst zum Umbau der Leber führt, sondern die Interaktion mit dem Immunsystem. Im Verlauf der chronischen Hepatitis B-Infektion können prinzipiell verschiedene Phasen unterschieden werden, wobei die Dauer der einzelnen Phasen nicht vorhersehbar ist. Zu Beginn der Infektion besteht meist eine

hochreplikative Phase, während der hohe Mengen des Virus im Serum nachgewiesen werden können (HBsAg, HBeAg, HBV-DNA positiv) und die entzündliche Aktivität in der Leber sehr hoch sein kann. Diese Periode wird durch eine Phase mit niedriger Replikation abgelöst, die mit einer Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe einhergeht. In seltenen Fällen sind hochreplikative Patienten anti-HBe positiv. Bei diesen Patienten liegt in der Regel eine Stopmutation im Bereich der preC-Region des Hepatitis B-Genom vor. In der letzten Periode – der Ausheilungsphase – wird das HBsAg und damit das Hepatitis B-Virus eliminiert. Dies tritt nur bei etwa 1% der Patienten/Jahr auf. Die entzündliche Aktivität in den verschiedenen Phasen der Erkrankung kann sehr stark variieren – abhängig von der Interaktion mit dem Immunsystem (7).

Die bisher einzig zugelassene Therapie für die chronische Hepatitis B besteht in der Gabe von α -Interferon (8). Interferon wird subcutan (s.c.) verabreicht. Die Dosis variiert zwischen 3 x 5-10 Mio I.E./Woche oder 3 x 5 Mio I.E./Tag s.c. (7, 9). Wir verabreichen in der Regel 3 x 5 Mio I.E. oder 3 x 6 Mio I.E./Woche, da die Ansprechraten einer höheren Dosierung nicht wesentlich besser sind und diese Dosierung – bezüglich der zu erwartenden Nebenwirkungen – von den Patienten besser toleriert wird. Die Ansprechrate (anti-HBe Serokonversion und HBV-DNA negativ) liegt zwischen 30 und 40%, je nach Patientenkollektiv. Die Elimination von HBsAg ist bei etwa 10% der Pa-

Tabelle 3: Prognose der Interferontherapie bei chronischer Hepatitis B

Gutes Ansprechen	Vermindertes Ansprechen
hohe Transaminasen (GPT >100 U/l)	niedrige Transaminasen (GPT <100 U/l)
niedrig-mässige HBV-DNA (<200 pg/ml)	hohe HBV-DNA (> 200 pg/ml)
Infektion im Erwachsenenalter	perinatale Infektion
kurzer Verlauf seit Infektion	langer Verlauf (Integration in Wirtsgenom?)
	Immunsuppression
	HDV-, HCV-Koinfektion
	HIV

tienten zu beobachten (10). Eine besonders gute Indikation für eine Therapie mit α -Interferon haben Patienten, die ihre Infektion im Erwachsenenalter erworben haben, bei denen zu Beginn der Therapie eine deutliche Erhöhung der Transaminasen vorliegt und die virale Replikation nieder- bis mittelgradig erhöht ist. Zusätzlich ist eine hohe entzündliche Aktivität in der Leberhistologie günstig, wobei Zeichen des zirrhotischen Umbaus ein ungünstiger Marker sind (10) (Tabelle 3).

Liegen extrahepatische Manifestationen – wie eine Hepatitis B-assoziierte Glomerulonephritis – vor, wird die Progredienz der Erkrankung beim Ansprechen der Interferon-Therapie gestoppt (11). Im Verlauf kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Verbesserung der renalen Funktion, während die Erkrankung bei Patienten, die nicht auf die Interferongabe ansprechen, progredient fortschreitet (11).

Bei der Anwendung von Interferon können verschiedene Wirkungen unterschieden werden: *erstens* die vermehrte Expression von Membranproteinen, *zweitens* ein antiviraler Effekt, *drittens* eine immunmodulatorische Wirkung und *viertens* ein anti-neoplastischer Effekt (7). Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen muß eine Vielzahl von relativen und absoluten Kontraindikationen einer Interferon-Therapie beachtet werden (Tabelle 4). Absolute Kontraindikationen sind beispielsweise die Diagnose einer Autoimmunerkrankung (z.B. Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis), das Vorliegen einer Depression oder einer bakteriellen Infektion (10).

Nebenwirkungen sind bei einer Therapie mit α -Interferon häufig. Daher sollten Patienten, die sich einer Interferon-Therapie unterziehen, unter engmaschiger fachärztlicher Kontrolle stehen. Die häufigste Nebenwirkung ist die dosisabhängige grippeähnliche Symptomatik, die aus Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Gelenk- und Gliederschmerzen besteht. Eine ausgeprägte Symptomatik besteht meist nur zu Be-

Absolute Kontraindikation
<ul style="list-style-type: none"> • dekomensierte Leberzirrhose • psychiatrische Erkrankungen (Depression, Suizidalität etc.) • Autoimmunerkrankung (Autoimmunhepatitis, autoimmune Schilddrüsenerkrankung, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung) • Schwangerschaft • Fieber/bakterielle Infektion • schwere sonstige Erkrankung
Relative Kontraindikation
<ul style="list-style-type: none"> • hepatozelluläres Karzinom • Kinder < 6 Jahren • Leuko- und Thrombopenie • Immunsuppression • HIV-Infektion • Hämodialyse • immunsuppressive Therapie

Tabelle 4: Kontraindikationen der Interferon-Therapie bei viraler Hepatitis

- dekompenzierte Leberzirrhose
- perinatale Infektion
- preC-Stopmutante
- immunsupprimierte Patienten
- lebertransplantierte Patienten
- geringe Transaminasenerhöhung
- Interferon-Therapieversager

Tabelle 5: Problempatienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion

ginn der Therapie. Die Beschwerden können durch die abendliche Gabe von α -Interferon und durch die begleitende Gabe von Paracetamol gemindert werden. Ernsthaftige Nebenwirkungen stellen besonders psychiatrische Komplikationen (Depression, Suizidalität), eine Depression des Knochenmarks oder das Neuauftreten einer therapieinduzierten Autoimmunerkrankung dar. Stellen sich diese Nebenwirkungen ein, muß die Fortsetzung der Therapie diskutiert werden.

Aufgrund der langjährigen Therapieerfahrung mit α -Interferon bei chronischer Hepatitis B konnten verschiedene Patientengruppen mit geringeren Ansprechraten identifiziert werden (Tabelle 5) (12). Dazu gehört die Gruppe, bei der ein fortgeschrittenes Stadium der Lebererkrankung vorliegt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt, daß eine Interferon-Therapie nur bei Patienten erwogen werden sollte, bei denen ein Stadium Child A der Lebererkrankung vorliegt (13). Hingegen überwiegt bei Patienten mit Stadium Child B oder C der negative Effekt, da es häufig zu schwerwiegenden Infektionen kommt. Daher sollten diese Patienten keiner Interferon-Therapie zugeführt werden (13). Insgesamt ist es sinnvoll, diese Patienten nur in größeren hepatologischen Zentren zu behandeln, in denen eine lange Erfahrung mit diesem Patiententyp vorliegt.

Schlechte Ansprechraten einer Interferon-Therapie haben außerdem Patienten mit einer perinatalen Hepatitis B-Infektion

(14) und Patienten mit einer Stopmutante im Bereich der preC-Region (15).

Welche Möglichkeiten bestehen bei der großen Gruppe der Patienten, die primär nicht auf eine Interferon-Therapie ansprechen? Studien haben gezeigt, daß eine erneute Interferon-Therapie mit der gleichen Dosis bei diesen Patienten nur selten zu einer Elimination des Hepatitis B-Virus führt. Sollte eine erneute Interferon-Therapie in Betracht gezogen werden, muß daher differenziert vorgegangen werden. Eine sofortige, erneute Therapie kann mit einer höheren Dosierung versucht werden. Bei einer abwartenden Haltung kann ein günstigerer Zeitpunkt – entsprechend Tabelle 5 – gewählt oder die Gabe von Interferon in Kombination mit Glucocorticoiden überlegt werden. Prednison wird einer Interferon-Therapie vorgeschaltet, um die Replikation des Virus zu erhöhen (16). Das anschließende Absetzen des Cortison-Stoßes soll dann durch Enthemmung des Immunsystems zum Entzündungsschub führen. Nach einem zwei Wochen andauernden therapiefreien Intervall wird dann für Interferon eine bessere Wirkung erhofft. Die Wirkung dieser Therapie ist nicht endgültig gesichert. Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse, so daß versucht werden sollte, eine entsprechende Therapie nur im Rahmen einer Studie durchzuführen.

Leider führt bei einem Teil der Patienten auch nach mehrfachen Versuchen mit α -Interferon die Therapie nicht zu einer Elimination des Virus. Für diese Patienten existiert zum jetzigen Zeitpunkt keine zugelassene andere Therapieform. Die Bemühungen nach der Suche alternativer Therapieansätze haben in den letzten Jahren durch die Einführung der Nukleosidanaloga der zweiten Generation Rückschläge erlitten, jedoch auch neue Hoffnung gegeben. Drei Nukleosidanaloga der zweiten Generation – Fialuridine (FIAU), Famciclovir und Lamivudine – wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B eingesetzt. Alle drei Medikamente führen zu einer dosisabhängigen Hemmung der Replikation des Hepatitis B-

Virus (17-20). Unter der Therapie mit FIAU kam es zu fatalen Zwischenfällen. Fünf der 15 eingeschlossenen Patienten starben an den Folgen der Leberschädigung, wobei Zeichen der Laktazidose, Myopathie und Pankreatitis mit dem Krankheitsbild unter Therapie einhergingen (19). Bei der Therapie mit Famciclovir und Lamivudine wurden diese dramatischen Nebenwirkungen nicht beobachtet. Die Therapie mit beiden Medikamenten ist sicher und nebenwirkungsarm. Sie sind bisher für andere Indikationen zugelassen: Famciclovir für Herpes zoster und Lamivudine für AIDS. Erste Ergebnisse, die für Lamivudine veröffentlicht wurden, zeigen jedoch, daß eine Therapie für 12 Wochen zu keiner Besserung der biochemischen Parameter führt (18). Ob eine längere Gabe des Medikaments zu einer histologischen und biochemischen Besserung führt, bleibt abzuwarten. Eigene Ergebnisse mit Famciclovir bei Lebertransplantierten zeigen, daß die Substanz neben der Hemmung der viralen Replikation zu einer biochemischen Remission führt. Die Ergebnisse weltweiter multizentrischer Phase III-Studien für Lamivudine und Famciclovir zur Behandlung der chronischen Hepatitis B müssen abgewartet werden.

Als letzte Therapieoption steht die Lebertransplantation zur Verfügung. Die Prognose nach Transplantation wird wesentlich von dem möglichen Auftreten einer Hepatitis B-Reinfektion beeinflusst (21). Zur Prävention der HBV-Reinfektion existiert als wirksame Prophylaxe die Gabe von anti-HBs-Immunglobulin bei Patienten, die vor Transplantation keine Replikation zeigen (22). Erste Untersuchungen zeigen gute Ergebnisse bei der Behandlung der eingetretenen Reinfektion mit den Nukleosidanaloga Lamivudine und Famciclovir (17).

Neben den Therapieformen, die bereits zugelassen sind oder kurz vor der Zulassung stehen, gibt es weitere experimentelle Ansätze, die sich in der präklinischen Phase befinden und die erfolversprechend sind. Darunter fallen Ansätze der Gentherapie (Ribozyme, anti-sense-Therapie), die T-

Zell-Vakzinierung oder Kombinationstherapien verschiedener Substanzen, wie sie beispielsweise bei der Therapie von HIV-Patienten angewendet werden.

Therapie der Hepatitis D

Das Hepatitis D-Virus ist ein inkomplettes RNA-Virus, das das Hepatitis B-Virus für seine Replikation benötigt und daher nur gemeinsam mit diesem Virus als Super- oder Koinfektion auftritt. Analog zur Therapie der chronischen Hepatitis B wird die Hepatitis D-Infektion mit α -Interferon behandelt. In der Dosierung von 3 x 5 Mio I.E. kommt es nur selten zu einer Elimination des Hepatitis D-Virus. Daher sollten Dosierungen von 3 x 10 Mio I.E. gegeben werden. Zur α -Interferon-Therapie steht derzeit keine alternative Therapie zur Verfügung. Nukleosidanaloga sind nicht wirksam, da bei Hepatitis B- und D-Koinfektion die Replikation des Hepatitis B-Virus deutlich gehemmt ist.

Im Endstadium der Hepatitis D-Infektion ist die Lebertransplantation sinnvoll. Ähnlich wie bei alleiniger Hepatitis B-Infektion sollte durch die Gabe von anti-HBs-Immunglobulin das Risiko der Reinfektion der Spenderleber vermindert werden. Bei Hepatitis D-Reinfektion ist die Prognose der Erkrankung vermindert, jedoch besser als nach alleiniger Hepatitis B-Reinfektion (22). Die Ursache für den unterschiedlichen Verlauf ist bisher ungeklärt. Möglicherweise führt die Hepatitis D-bedingte Hemmung der Hepatitis B-Replikation zu einer Hemmung der Progredienz des Leberumbaus infolge der chronischen Virusinfektion.

Therapie der chronischen Hepatitis C

Im Vergleich zur Hepatitis B-Infektion zeigt die Hepatitis C-Infektion wesentlich häufiger eine chronische Verlaufsform. Heute wird davon ausgegangen, daß über 80% der Patienten einen chronischen Verlauf der

Hepatitis C-Erkrankung haben. Die Diagnose der Hepatitis C-Erkrankung erfolgt über den Nachweis von anti-HCV-Antikörpern und der HCV-RNA über PCR. Analog zur Hepatitis B wird von einer chronischen Hepatitis C ausgegangen, wenn die HCV-RNA über mehr als sechs Monate im Serum der Patienten persistiert.

Die Indikation zur Therapie der Hepatitis C wird in der Regel gestellt, wenn erstens die HCV-RNA über sechs Monate persistiert, zweitens die Transaminasen auf mindestens das 1,5-fache der Norm erhöht sind und drittens histologisch das Bild einer chronischen Virushepatitis vorliegt. Die Standardtherapie der Hepatitis C besteht in der Gabe von α -Interferon analog zur Hepatitis B (23, 24). Die größten Erfahrungen in der Therapie der chronischen Hepatitis C liegen mit Dosierungen zwischen 3x3-6 Mio I.E. Interferon s.c. über einen Zeitraum von sechs Monaten vor (25). Untersuchungen haben gezeigt, daß höhere Dosierungen die Ansprechraten nicht wesentlich verbessern und niedere Dosierungen einen schlechteren Effekt haben (25, 26).

Verschiedene Faktoren entscheiden über den Therapieerfolg (Tabelle 6). Dazu gehört der Genotyp des Virus, die Höhe der viralen Replikation und die Zeit zwischen der Infektion und dem Therapiebeginn (27, 28).

Die Ansprechraten einer α -Interferon-Therapie bei chronischer Hepatitis C liegen

zwischen 40 und 50%, wobei es allerdings bei über der Hälfte der Patienten zu einem Rückfall kommt (28). Daher liegen die kompletten Ansprechraten bei etwa 10-20%. Trotz dieser niedrigen Ansprechraten haben erste Studien gezeigt, daß durch die Therapie mit α -Interferon das Risiko, an einem HCC zu erkranken, reduziert bzw. die Latenzzeit bis zur HCC-Entstehung verlängert werden kann (29, 30).

Im Gegensatz zum Hepatitis B-Patientenkollektiv profitiert die Gruppe der Patienten, die nicht dauerhaft anspricht, von einer erneuten Interferon-Therapie. Bei einer erneuten Interferon-Therapie haben Patienten, die passager auf den ersten Therapiezyklus angesprochen hatten, bessere Erfolgschancen (31).

Neuere Studien sprechen für den günstigen Effekt einer längeren Dauer der Interferon-Therapie. Durch eine 18monatige Interferon-Gabe konnten im Vergleich zu einer 6monatigen Verabreichung die kompletten Ansprechraten von 10 auf 20% erhöht werden (32). Zusätzlich wurde der günstige Effekt einer Interferon-Therapie bei Patienten gezeigt, deren Transaminasen bei chronischer Hepatitis C-Infektion nicht oder nur gering erhöht waren (33).

Als weitere zukünftige Therapieoption könnte eine Kombination aus Interferon und Ribavirin sinnvoll sein. Ribavirin - ein Purinanaloga - hat als Monotherapie keinen Einfluß auf die Elimination des Hepatitis C-Virus (34, 35). Hingegen konnten erste Studien mit kleineren Patientenzahlen belegen, daß eine Kombinationstherapie Ribavirin/ α -Interferon zu signifikant höheren Eliminationsraten im Vergleich zu einer α -Interferon-Monotherapie führt (36). Um diese Befunde zu bestätigen, läuft zur Zeit eine große internationale Multizenterstudie. Abhängig vom Ausgang dieser Studie könnte die Therapie der chronischen Hepatitis C in Zukunft aus einer Kombinationstherapie bestehen. In der Regel wird Ribavirin gut vertragen. Es kommt regelmäßig zu einer Hämolyse, die jedoch selten zum Therapieabbruch führt. Daher sollten regelmäßig

günstig:	niedrige Virämie kurzer Verlauf niedrige Transaminasen kein Genotyp 1
ungünstig:	hohe Virämie Leberzirrhose Genotyp 1 langer Verlauf hohe Transaminasen Koinfektion mit anderen Viren (HIV, HBV)

Tabelle 6: Prognostische Faktoren der Interferon-Therapie

das Blutbild und die Hämolyseparameter kontrolliert werden.

Auch bei der Hepatitis C stellt die Lebertransplantation die letzte Therapieoption dar. Im Gegensatz zur Hepatitis B hat die Hepatitis C-Reinfektion des neuen Organs keinen Einfluß auf die Prognose der Patienten. Sie tritt bei praktisch allen Patienten direkt im Anschluß an die Transplantation auf. Die Prognose der Patienten nach Transplantation ist gut und vergleichbar mit anderen Patienten, bei denen wegen Endstadien benigner Lebererkrankungen eine Transplantation durchgeführt wurde (37).

Therapie der chronischen Hepatitis G?

Das Hepatitis G-Virus ist ein kürzlich kloniertes RNA-Virus, das der Gruppe der Flaviviren zugeordnet wird. Es wurde unabhängig von zwei Arbeitsgruppen kloniert (4, 5, 6). Seine pathogenetische Bedeutung für den Menschen bei chronischer Infektion ist unklar. Sichere Aussagen darüber, ob das Hepatitis G-Virus zu einem chronischen Leberumbau führt bzw. ob die Infektion mit einer erhöhten Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms assoziiert ist, sind bisher nicht möglich. Daher müssen zukünftige Untersuchungen zeigen, ob bei Patienten mit chronischer Hepatitis G-Infektion ein Therapiebedarf besteht. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse dieser Studien sollte eine chronische Hepatitis G-Infektion nicht therapiert werden.

Ausblick

Die immunologische und molekularbiologische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Differenzierung verschiedener Viren beigetragen, die zum Krankheitsbild der chronischen Hepatitis führen können. Aufgrund des möglichen Studiums der Virusreplikation und -physiologie können jetzt auf das einzelne Virus bezogene

Therapieformen entwickelt werden. Die Bemühungen der nächsten Jahre werden darauf zielen, diese Ansätze weiter zu verfeinern. Es ist daher zu erwarten, daß die Zahl der virus-bedingten Lebertransplantationen reduziert werden kann, um somit auch einen Beitrag zur Verbesserung des Organ Spendemangels zu leisten.

Zusammenfassung

Molekularbiologische und immunologische Methoden haben in den letzten Jahrzehnten zur verfeinerten Diagnostik der chronischen Lebererkrankungen beigetragen. Die Diagnose der Virushepatitis erfolgt serologisch bzw. durch den Nachweis der virus-spezifischen Nukleinsäuren. Das Ziel ist eine frühzeitige Diagnose und Therapie, um das Risiko von Spätkomplikationen wie die Entstehung einer Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms zu vermeiden. Das einzig zugelassene Medikament für die chronische Virushepatitis B, C und B/D ist α -Interferon. Neben der Gabe von α -Interferon gibt es erfolgversprechende Ansätze mit Nukleosidanaloga. Für die chronische Hepatitis B verliefen erste Untersuchungen mit Lamivudine und Famciclovir erfolgreich, während für die chronische Hepatitis C in Pilotstudien die Therapie mit Ribavirin in Kombination mit α -Interferon einen günstigen Effekt bezüglich der Elimination des Virus zeigte. Bei der Hepatitis B mit Hepatitis D-Superinfektion zeigt α -Interferon einen deutlich schlechteren Effekt. Für das kürzlich klonierte Hepatitis G-Virus ist bisher unklar, ob bei chronischer Infektion eine Therapie notwendig ist. Bei allen chronischen Lebererkrankungen, die zu einem zirrhotischen Umbau der Leber geführt haben, ist die Lebertransplantation die letzte Therapieoption. Als Besonderheit muß dabei auf die Prophylaxe zur Vermeidung der prognostisch ungünstigen Hepatitis B-Reinfektion geachtet werden.

Literatur

1. Johnson, P.J. and McFarlane, I.G. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
2. Beasley, P.R., Lin, C.C., Hwang, L.Y. and Chien, C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus a prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133.
3. Tong, M.J., El-Farra, N., Reikes, A.R. and Co, R.L. Clinical outcome after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1463-6.
4. Simons, J.N., Pilot-Matias, T.J., Leary, T.P., Dawson, G.J., Desai, S.M., Schlauder, G.G., Muerhoff, A.S., Erker, J.C., Buijk, S.L., Chalmers, M.L., van Sant, C.L., Mushahwar, I.K. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995; 92: 3401-05.
5. Simons, J.N., Leary, T.P., Dawson, G.J., Pilot-Matias, T.J., Muerhoff, A.S., Schlauder, G.G., Desai, S.M. and C.L., Mushahwar, I.K. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature medicine* 1995; 1: 564-69.
6. Linnen, J., Wages, J., Zhang-Keck, Z.-K., Fry, K.E., Krawczynski, K.Z., Alter, H., Kononin, E., Gallagher, M., Alter, M., Hadziyannis, S., Karayiannis, P., Fung, K., Nakatsuji, Y., Shih, J.W.K., Young, L., Piatlak, M., Hoover, C., Fernandez, J., Chen, S., Zou, J.-C., Morris, T., Hyams, K.C., Ismay, S., Lifson, J.D., Hess, G., Fong, S.K.J., Thomas, H., Bradley, D., Margolis, H., Kim, J.P. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
7. Manns, M.P. und Böker, K.H.W. Was ist gesichert in der Therapie der chronischen Virushepatitis? *Internist* 1993; 34: 1096-1106.
8. Wong, D.K.H., Cheung, A.M., O'Rourke, K., Naylor, C.D., Detsky, A.S., Heathcote, J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 312-323.
9. Bisceglie, A.M. Chronic Hepatitis B. *Postgrad. Med.* 1995; 98: 99-106.
10. Perrillo, R.P. and Mason, A.L. Therapy for hepatitis B virus infection. *Gastr. Clin. North Am.* 1994; 23: 581-601.
11. Conjeevaram, H.S., Hoofnagle, J.H., Austin, H.A., Park, Y., Fried, M.W. and di Bisceglie, A.M. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alpha. *Gastroenterology* 1995; 109: 540-546.
12. Perrillo, R.P. Chronic hepatitis B: problem patients. *J. of Hepatology* 1995; 22 (suppl. 1) 45-48.
13. Perrillo, R., Tamburro, C., Regenstein, F., Balart, L., Bodenheimer, H., Silva, M., Schiff, E., Bodicky, C., Miller, B., Denham, C., Brodeur, C., Roach, K., Albrecht, J. Low-dose, tirable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109: 908-916.
14. Lai, C.L., Lok, A.S., Lin, H.J., Wu, P.C., Yeoh, E.K., Yeung, C.Y. Placebo-controlled trial of recombinant alpha-2 interferon in chinese HBsAg carrier children. *Lancet* 1987; 2: 877-880.
15. Brunetto, M.R., Oliveri, F., Rocca, G., Criscuolo, D., Chiaberge, E., Capalbo, M., David, E., Verme, G., Bonino, F. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis e antigen. *Hepatology* 1989; 10: 198-202.
16. Perrillo, P.R., Regenstein, F.G., Peters, M.G. deSchryver-Kecskemeti, K., Bodicky, C.J., Cambell, C.R. and Kuhns, M.C. Prednisone withdrawal followed by recombinant treatment of chronic type B hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109: 95-100.
17. Krüger, M., Tillmann, H.L., Trautwein, C., Bode, U., Oldhafer, K., Böker, K.H.W., Pichlmayr, R. and Manns, M.P. Treatment of hepatitis B virus reinfection after liver transplantation with famciclovir. *Hepatology* 1994; 20: 130A.
18. Dienstag, J.L., Perrillo, R.P., Schiff, E.R., Schiff, E.R., Bartholomew, M., Vicary, C., and Rubin, M. A preliminary trial of Lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1657-61.
19. McKenzie, R., Michael, M.W., Sallie, R., Conjeevaram, H., Bisceglie, A.M., Park, Y., Savarese, B., Kleiner, D., Tsokos, M., Luciano, C., Pruett, T., Stotka, J.L., Straus, S.E. and Hoofnagle, J.H. Hepatic failure and lactic acidosis due to Fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1099-105.
20. Schalm, S.W., de Man R.A., Heijtkink, R.A. and Niesters, H.G.M. New nucleosid analogues for chronic hepatitis B. *J. of Hepatol.* 1995; 22 (Suppl.1): 52-56.
21. Todo, S., Demetris, A.J., Van Thiel, D., Teperman, L., Fung, J.J., and Sarzl, T.E. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 619-626.

22. Samuel, D., Müller, R., Alexander, G., Fas-sati, L., Ducot, B., Benhamou, J.-P., Bis-muth, H. and the investigators of the euro-pean concerted action on viral hepatitis study. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface anti-gen. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1842-47.
23. Davis, G.L., Balart, L.A., Schiff, E.R. Lind-say, K., Bodenheimer, H.C., Perrillo, R.P., Carey, W., Jacobson, I.M., Payne, J. and Dienstag, J.L. Treatment of chronic hepatis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1501-1506.
24. Terrault, N. and Wright, T. Interferon and hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1509-11.
25. Ryff, J.-C. Usefulness of interferon for treat-ment of hepatitis C. *J. of Hepatol.* 1995; 22 (Suppl. 1) 101-109.
26. Marcellin, P., Pouteau, M., Marinot-Peig-noux, M., Degos, F., Duchatelle, V., Boyer, N., Lemonnier, C., Degott, C., Erlinger, S. and Benhamou, J.P. Lack of benefit of es-calating dosage of interferon alfa in pati-ents with chronic hepatitis C. *Gastroentero-logy* 1995; 109: 156-165.
27. Davis, G.L., Lau, Y.N. and Lim, H.L. Thera-py for chronic hepatitis C. *Gastro. Clinics. North. Am.* 1994; 23: 603-613
28. Davis, G.L. and Lau, Y.N. Choice of appro-priate end points of response to interferon therapy in chronic hepatitis C virus infec-tion. *J. of Hepatol.* 1995; 22 (suppl. 1): 110-114.
29. Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S., Mo-rimoto, H., Takeda, T., Nakajima, S., Shio-mi, S., Seki, S., Kobayashi, K. and Otani, S. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-1055.
30. Mazzella, G., Accogli, E., Sottili, S., Festi, D., Orsini, M., Salzetta, A., Novelli, V., Ci-polla, A., Fabbri, C., Pezzoli, A. and Roda, E. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related li-ver cirrhosis. *J. of Hepatology* 1996; 24: 141-147.
31. Gerken, G., Teuber, G., Goergen, B. and Meyer zum Büschenfelde, K.H. Interferon-alpha retreatment in chronic hepatitis C. *J. of Hepatol.* 1995; 22 (suppl. 1): 118-121.
32. Poynard, T., Bedossa, P., Chevallier, M., Mathurin, P., Lemonnier, C., Trepo, C., Couzigou, P., Payen, J.L., Sajus, M., Costa, J.M., Vidaud, M., Chaput, J.C. and the mul-ticenter study group. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B he-patitis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1457-62.
33. Thiel van, D.H., Caraceni, P., Molloy, P.J., Hassanein, T., Kania, R.J., Gurakar, A. and Friedlander, L. Chronic hepatitis C in pati-ents with normal or near normal alanine aminotransferase levels: the role of inter-feron α 2b therapy. *J. of Hepatol.* 1995; 23: 503-508.
34. James, D.G. Ribavirin for hepatitis C infec-tion. *Postgrad. Med. J.* 1995; 71: 120.
35. Bisceglie, A.M., Conjeevaram, H.S., Fried, M.W., Sallie, R., Park, Y., Yurdaydin, C., Swain, M., Kleiner, D.E., Mahaney, K. and Hoofnagle, J.H. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. of Int. Med.* 1995; 123: 897-907.
36. Brillanti, S., Garson, J., Foli, M., Whitby, K., Deaville, R., Masci, C., Miglioli, M. and Barbara, L. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroentero-logy* 1994; 107: 812-817.
37. Böker, K.H.W., Bahr, M.J., Dalley, G., Ma-schek, H., Tillmann, Oldhaver, K., Traut-wein, C., Pichlmayr, R. und Manns, M.P. Long term outcome of hepatitis C virus in-fection after liver transplantation. *Hepato-logy* 1995; 22 (suppl.): 134.

Neue Erkenntnisse über die Therapie der Multiplen Sklerose mit Beta-Interferon

R. W. C. Janzen



Die Multiple Sklerose ist eine der häufigsten Erkrankungen im Fachgebiet Neurologie. Die Inzidenz schwankt in Deutschland zwischen 70 und 110 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Die Deutsche Multiple Sklerose-Gesellschaft (DMSG) rechnet mit 120.000 bis 150.000 Erkrankten aller Schweregrade. Das Erkrankungsalter beginnt ab dem 13. Lebensjahr oder selten auch früher, erreicht einen Gipfel in der Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren, aber auch klinische Erstmanifestationen jenseits des 50. Lebensjahres sind bekannt. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern beträgt 2:1 bis 3:1. Nach großen statistischen Untersuchungen ist die aktive Krankheitsphase bei rezidivierendem Verlauf bzw. rezidivierendem, sekundär chronisch-progredientem Verlauf durchschnittlich 15 Jahre. Nach einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren ist mit einer aktiven Krankheitsprogression nur in geringem Umfang zu rechnen.

Neben einer frühen, sicheren Diagnose, wie sie dank Kernspintomographie und moderner Liquordiagnostik möglich wurde, ist vor allem die frühzeitige Planung einer Langzeittherapie von entscheidender Bedeutung. In der Ätiopathogenese sind neben einer genetischen Disposition wahrscheinlich virale Infektionen, aber auch an-

dere „Triggermechanismen“ in Betracht zu ziehen, wobei, auch späterhin, Virusinfekten eine schubinduzierende Bedeutung zugeschrieben wird. Der entscheidende Me-

1. Immunmodulation

*Beta-Interferone 1b
1a

*Copolymer-1
7s-Immunglobuline

2. Globale Immunsuppression

*schubbezogen high dose Methylprednisol

*Azathioprin
*Methotrexat
#Mitoxantron
#Linomide
#Ciclosporin A
#15-Desoxyspergualin

3. Kombinationstherapien

#Azathioprin + COP-1
#Beta-Interferon + COP-1

4. Sequenztherapien

#COP-1/Beta-Interferon

5. „Reparative“ Therapie

7s-Immunglobuline

Abbildung 1: Therapiekonzepte (Auswahl)

* = Wirksamkeit in Studien belegt;

= in Studien untersucht bzw. Studien geplant

Studien-Design	B ₈	A	R ₉
Patientenzahl	124	158	33
Symptombdauer (vor Therapie)	4,7	6,6	5,3 Jahre
EDSS	3,0	2,4	1,9
MRT-Frequenz ¹⁾	1/J	1/J	1/M ²⁾

- 1) T1-gewichtet; Gadolinium-verstärkt und T2-gewichtet
- 2) 6 Monate vor und 6 Monate nach Therapiebeginn sowie 15. und 18. Therapiemonat

Tabelle 1: Studien-Design (ausgewählte Merkmale) dreier aktueller Therapie-Studien. B₈ = Betaferon® 8 MIU s.c. täglich; A = Avonex® 4 MIU i.m. 1 x wöchentlich; R₉ = Rebif® 9 MIU s.c. 3 x wöchentlich

chanismus, der zu cerebralen und spinalen Herdbildungen führt, ist ein T-Zell-vermittelter autoimmunologischer Prozeß, der sich nicht selbst limitiert. Die Beeinflussung und Modulation dieser autoimmunologischen Aktivität im Zentralnervensystem ist das Ziel bisher benutzter oder aktueller Behandlungsverfahren (Abbildung 1).

Nun ist durch den Nachweis, daß intrathekal appliziertes Beta-Interferon (frühere Studien), neuerdings auch subcutan oder intramuskulär appliziertes Beta-Interferon einen positiven Einfluß auf den Verlauf der cerebralen Herdbildung und auf die Schubrate ausübt, ein erster, in großen Studien mit verschiedenen Beta-Interferonen abgesicherter Schritt gelungen. Die Therapieerfahrungen basieren auf Studien, die 18

Monate bis 5 Jahre Beobachtungszeit umfassen, so daß die Effektivität der Beta-Interferone sowohl in der Akutphase ihres Einsatzes als auch schon in einer etwa mittelfristigen Therapiephase bewertet werden kann (Tabelle 1).

Die Indikationsfindung und Selektion der MS-Patienten für diese Therapieform bedarf vor allem einer sorgfältigen Primärdiagnostik in der Frühphase der Erkrankung, d.h. auch Früherkennung. Diese Diagnostik muß umfassend sein und klinische, bildgebende und neurophysiologische Untersuchungen sowie immunologische Parameter einschließen. Die klinische Symptomatologie muß mit der Diagnose „Encephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose = MS)“ übereinstimmen, wobei die häufigen Leit-

Symptome zu Beginn der Krankheit	%	Symptome im Krankheitsverlauf	%
Sensibilitätsstörungen	41,3	Pyramidenbahnläsionen	99
Sehstörungen (Visusminderung + Motilitätsstörungen)	36,9	Visus- und Augenmotilitätsstörungen	85
Gangstörungen	31,8	Blasenstörungen	82
Paresen	23,4	Hirnstamm-/Kleinhirnstörungen	75
Schwindel	8,0	Dysarthrie	55
Sphinkterstörungen	5,5	Gleichgewichtsstörungen	80
Feinmotorikstörungen	3,9	Sensibilitätsstörungen	83
Müdigkeit	1,6	Vibrations-/Lagesinn	71
Epileptische Anfälle	0,7	Parästhesien	66
Psychische Störungen	0,6	Nystagmus	70
		Gangataxie	55
		Mentale/kognitive Ausfälle	45

Tabelle 2: Leitsymptome bei MS

- 0.0 - normale neurologische Untersuchung
 1.0 - keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System (FS)
 1.5 - keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS
 2.0 - minimale Behinderung in einem FS
 2.5 - minimale Behinderung in zwei FS
 3.0 - mäßiggradige Behinderung in einem FS oder leichte Behinderung in drei oder vier FS, aber voll gefähig
 3.5 - voll gefähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS und geringer Behinderung in ein oder zwei FS
 4.0 - gefähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung
 4.5 - gefähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung.
 5.0 - gefähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen).
 5.5 - gefähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen.
 6.0 - bedarf intermittierend oder auf einer Seite konstant der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen.
 6.5 - benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen.
 7.0 - unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe.
 7.5 - unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl.
 8.0 - weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme.
 8.5 - weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einigermaßen nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich.
 9.0 - hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren.
 9.5 - gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren.
 10 - Tod infolge MS.
- Erklärung „Funktionelle Systeme“ (FS): 1. Pyramidenbahn; 2. Kleinhirn; 3. Hirnstamm; Sensorium; 5. Blasen- und Mastdarmfunktionen; 6. Sehfunktionen; 7. Neuropsychologische Funktionen

Abbildung 2: EDSS (expanded disability status scale)

symptome in Tabelle 2 aufgelistet sind. Der Schweregrad der Erkrankung kann in verschiedenen Skalen erfaßt werden, üblicherweise wird der EDSS-Score gewertet (s. Abbildung 2). Dabei reicht das Spektrum von monokulären herdförmigen Läsionen mit monosymptomatischen Ausfällen bis hin zu primär diffusen polytopen Verlaufsformen. Sonderformen wie die akute demyelinisierende Encephalomyelitis (ADEM) sollen hier nur nebenbei erwähnt werden. Nach Syndromdiagnose ist die Verlaufstypisierung notwendig (remittierend/remittierend-sekundär progredient/primär progredient). In der Frühphase ist bei Nachweis einer monosymptomatischen Herdbildung unter

Umständen nur die elektrophysiologische Diagnostik (VEP, SSEP, AEP, MEP) in der Lage, „subklinische“ Demyelinisierungsherde zu erkennen. Auch für die Verlaufsuntersuchung kann die neurophysiologische Untersuchungstechnik benutzt werden. Die kernspintomographische Untersuchung hat heute sicher den entscheidenden Stellenwert in der ambulanten Diagnostik, wobei je nach Klinik eine cerebrale und/oder spinale (cervical/thoracal) Kernspintomographie erforderlich ist. Dabei ist die Anwendung von Gadolinium notwendig, um über das Enhancement von Herden die immunologisch entzündliche Aktivität zu bewerten. Zu beachten ist, daß vorausgehende Stero-

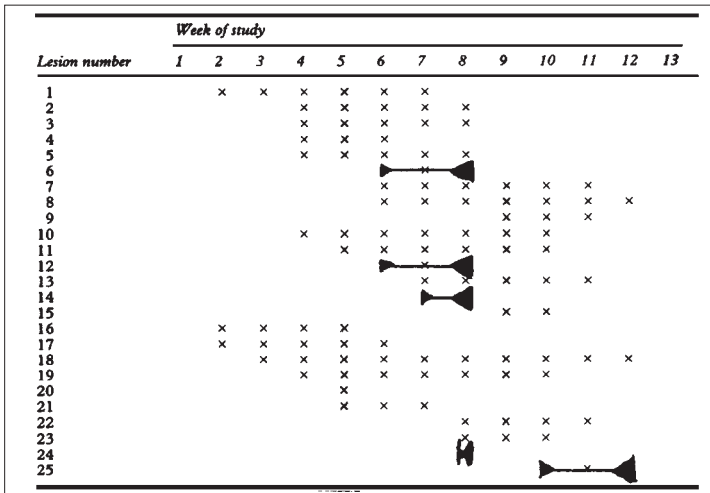



Abbildung 3: Persistenz von 25 zerebralen, Gadolinium-positiven Herden von 3 MS-Patienten (mod. n. LAI et al., 1996); x=Nachweis eines Herdes bei wöchentlicher Untersuchungs-frequenz,  = Persistenz einiger Herde (6, 12, 14, 24, 25) kürzer als 1 Monat (Raster)

idgaben vorübergehend den Nachweis einer Schrankenstörung erschweren können. Die spontane Inzidenz der Herde ist in Abbildung 3 wiedergegeben, wobei besonders hervorgehoben werden muß, daß auch während klinisch unveränderter Situation neue kontrastmittelauffine Herde auf-schießen und verschwinden können, sich so auch bei einer monatlichen Verlaufskontrolle dem Nachweis entziehen können. D.h. die kernspintomographische „Aktivität“ der Erkrankung läuft nicht zwingend mit einem schubförmigen klinischen Aktivitätsmuster der Erkrankung parallel. Allerdings ist klar geworden, daß mit Progression der Erkrankung die Gesamtzahl der Herde und ihr Volumen zunehmen (total brain lesion load).

Da die Differentialdiagnose gadolinium-affiner und -nichtaffiner Herde sehr differenziert ist und eine besondere fachspezifische Differentialdiagnostik nach sich ziehen muß, kann heutzutage ohne eine qualifizierte Liquordiagnostik eine abschließende Bewertung des klinischen Verlaufes, der neurophysiologischen Daten und der kernspintomographischen Befunde nicht erfolgen. Die Differentialdiagnostik umfaßt:

- chronische Neuro-Borreliose (Stadium III),
- Immunvasculitiden verschiedener Art,
- SLE,

- Sjögren-Syndrom,
- Sarkoidose,
- evtl. Lymphome,
- „Migräne“-Herde,
- disseminierte granulomatöse Infektionen (Toxoplasmose, Tuberkulose u.a.),
- besondere vasculäre Encephalopathien (z.B. subcorticale arteriosklerotische Encephalopathie im früheren Lebensalter, CADASIL u.a.),
- metabolische demyelinisierende Erkrankungen.

Das charakteristische Liquor-Syndrom mit einer Pleozytose bis 40/3 Zellen, überwiegend lymphomonozytär, Nachweis einer autochthonen IgG-Synthese sowie von oligoklonalen Banden in der isoelektrischen Fokussierung (IEF) sind eine unabdingbare Voraussetzung für die sichere Diagnose „MS“. Nur ausnahmsweise finden sich in der Frühphase oder auch selten in späteren Phasen Liquores ohne Nachweis von oligoklonalen Banden.

Nach sicherer Diagnostik und angemessener Ausschlußdiagnostik ist die Therapieindikation/-selektion vorzunehmen, wobei generell in einer frühen Phase der MS mit schubförmigem Verlauf eine schubassoziierte hochdosierte Steroidgabe bevorzugt wird (500 bis 1.000 mg/die Methylprednisolon i.v. über vier bis sechs Tage) unter entsprechender fallindividueller Prävention

(z.B. niedermolekulare Heparine zur Thromboseprophylaxe/H₂-Blocker oder andere Maßnahmen zur Ulcusprophylaxe/u.a.). Auch während der Therapie mit Beta-Interferonen wird zur Schubintervention hochdosiertes Methylprednisolon parenteral empfohlen.

Indikationsstellung für die Therapie mit Beta-Interferonen

Die Frage, ob sich die Indikationsstellung an das Studiendesign anpassen muß oder den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (s. Empfehlungen des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen MS-Gesellschaft, s. Abbildung 4) folgen sollte oder auch entsprechend den fallindividuellen Besonderheiten im Einzelfall davon abweichen kann, ist derzeit nicht entschieden. In der Zulassungsformulierung (Gebrauchsinformation/Fachinformation) werden überwiegend die Daten des Studiendesigns übernommen, wobei ausdrücklich darauf hingewiesen werden muß, daß Patienten unterhalb des 18. Lebensjahres, aber auch jenseits des 50. Lebensjahres, in Einzelfällen wahrscheinlich einer anderen Entscheidung bedürfen. Ebenso ist es proble-

matisch, grundsätzlich alle Fälle mit einer erheblichen Gehbehinderung auszuschließen, unabhängig vom Ausmaß der cerebralen oder spinalen Läsionen. Da der EDSS stark von dem Ausmaß spinaler Befunde abhängig ist, ist es vertretbar, Patienten mit schweren spinalen Symptomen, aber geringer cerebraler Beteiligung und kurzem Verlauf, für eine solche Therapie in Betracht zu ziehen. Hier wird die Einzelfallentscheidung zu suchen sein. Ferner ergeben sich unsichere Grenzfälle, bei denen eine Indikationsstellung aber erwogen werden kann, wenn z.B. bei einem sekundär chronisch-progredienten Verlauf ein „aktives“ Läsionsmuster im MRT vorkommt, oder in Fällen, bei denen zwar keine eindeutig schubartigen Episoden, wohl aber länger andauernde Exazerbationen vorliegen, d.h. treppenförmig langanhaltende Verschlechterungsepisoden. Dabei muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß die Studiendefinition eines Schubes (Auftreten neuer Symptome oder alter Symptome mit einer Dauer von mehr als zwei bis drei Tagen) oft nicht mit den Bewertungen der Patienten übereinstimmt, die oft von „kleinen“ Schüben sprechen, die auch kürzer andauern. Beachtet man zugleich die Dissoziation zwischen klinisch wahrgenommener Symptomatik und kernspintomographischen Herdbildungen, wird man möglicherweise der ausschließlich klinischen Indikation in Zukunft weniger Gewicht beimessen.

Eine in der Praxis häufige Frage ist ebenfalls noch nicht abschließend geklärt, nämlich wie bei Patienten, die der Indikation entsprechen, vorher aber eine möglicherweise effektive Immunsuppression hatten, z.B. Azathioprin oder Low-dose-Methotrexat, verfahren werden soll. In diesen Fällen bleibt noch zu klären, inwieweit eine Therapie mit Beta-Interferonen sinnvoll ist, d.h. besser wirksam oder aber komplikationsträchtiger sein kann. Bei Wechsel auf das Beta-Interferon wird eine überlappende Therapie zum Teil empfohlen, andererseits ein Auslaßversuch der bisherigen Immun-

Empfehlungen der Deutschen Multiple Sklerose-Gesellschaft zum Einsatz von Interferon beta-1b in der Behandlung der schubförmig verlaufenden MS:

- Eindeutig gesicherte MS vom schubförmigen Verlaufstyp einschließlich Lumbalofunktion mit MS-typischem Befund;
- aktiver Krankheitsverlauf mit zwei eindeutigen Krankheitsschüben pro Jahr oder mindestens einem schwerwiegenden Schub pro Jahr;
- Lebensalter von bis zu 50 Jahren und erhaltene Gehfähigkeit (EDSS<6);
- kein aktueller Kinderwunsch bei Frauen im gebärfähigen Alter

Abbildung 4: Empfehlungen der Deutschen MS-Gesellschaft (DMSG) für die Indikation einer Therapie mit Beta-Interferon.

suppressiva von drei bis sechs Monaten gefordert. Andererseits besteht, vom Wirkungsprinzip her betrachtet, durchaus eine sinnvolle Kombinationsmöglichkeit von Azathioprin und Beta-Interferonen, wobei besonders auf die Leukozytenzahl zu achten wäre, so daß mindestens eine Dosishalbiierung von Azathioprin erforderlich ist, wenn Azathioprin weitergeführt werden soll. Da aus den Studien keine ausreichenden Erfahrungen von dieser Kombinationstherapie vorliegen, sind Studien mit dieser Kombinationstherapie vorgesehen.

Es ist ebenfalls unsicher, ob MS-Patienten, bei denen im Schub die hochdosierte Methylprednisolongabe effektiv war, besonders gute Kandidaten für ein späteres Ansprechen der Beta-Interferon-Langzeit-Therapie sind. Auch hierzu wird noch Erfahrung zu sammeln sein.

Pharmakologie/Wirkmechanismus der Beta-Interferone

Interferone sind hochgradig artspezifische Eiweiße und werden auf einen äußeren Reiz hin (z.B. Virusinfektion) gebildet. Sie sind das erste aktivierte Abwehrsystem des Körpers gegen Infektionen. Ohne Virusspezifität sind sie gegen humanpathogene Viren wirksam. Eine ihrer Wirkungen ist die immunmodulierende Aktivität, ohne daß eine vollständige

Bewertung der Wirkmechanismen schon möglich wäre. Eine internationale Einheit (IU) ist diejenige Menge eines Interferons, die die Hälfte der Zellen einer definierten Zellkultur vor der Lyse durch ein Virus bewahrt.

Ein CHO-Beta-Interferon (i.m. oder s.c.) wird langsam freigesetzt, erreicht nach etwa 24 Stunden sein Maximum und übt mindestens zwei Tage seine Wirkung aus. Eine Kumulation ist bei Applikation von 3 MIU s.c./Woche nicht zu beobachten, wobei die Dosis und der Spiegelverlauf für die immunmodulatorische Wirkung anders eingestellt werden müssen als für das Erreichen einer antiviralen Wirkung. Die Wirkung kann z.B. durch den Verlauf des Beta 2-Mikroglobulin-spiegels und Neopterin-Serumspiegels abgebildet werden. Beta-Interferone gehorchen bezüglich der Dosis-/Wirkungsbeziehung nicht einer Maximumsbeziehung, sondern einer Optimumsbeziehung, d.h. eine minimale Konzentration ist Voraussetzung für die Wirkung (u.U. ohne meßbare Serumspiegel), eine angemessene Dosissteigerung bewirkt eine optimale Wirkung, bei weiterer Dosissteigerung fällt die Wirkung ab. Mit Beginn einer Beta-Interferon-Therapie tritt in den ersten vier Wochen eine Immunstimulation in den Vordergrund, bei Fortführen in regelmäßiger Applikation überwiegt eine immunsuppressive Wirkung.

Nach den bisherigen Erfahrungen (Tabelle 3) könnte als optimale Einzeldosis 6

Tabelle 3: Stoffcharakteristika

Kurzbezeichnung	r - IFN β - 1a	r - IFN β - 1b	
Herkunft	rekombinierte Säugetierzelle (CHO)	rekombiniert E. coli	
Anzahl der Aminosäuren	166	165	
Sekundärstruktur	natürlich	verändert	
Handelsname	Rebif	Avonex	Betaferon
Hersteller	Ares/Serono CH	Biogen USA	Schering D
Präparatstärke	3 und 6 MIU	6 MIU	9,6 MIU
Darreichungsform	Lyophilisat	Lyophilisat	Lyophilisat
Zulassung für „MS“	Argentinien	USA	USA, EU, CH
Preis DM/1 MIU	66,96	102,00	22,08
Behandlungskosten (DM) bei empfohlener Dosis	21.000	31.000	31.000

MIU gelten, als Applikationsabstand 1 bis 2 mal pro Woche, wobei in den ersten vier Wochen eine erhöhte Dosis (bis 12 MIU) diskutiert wird, dann eine Langzeittherapie mit 6 MIU/Einzeldosis 1 bis 2 mal pro Woche. Da während der ersten vierwöchigen Behandlungsphase mit vermehrten Nebenwirkungen gerechnet werden muß, insbesondere „Flu-like“-Symptomen, wird eine Co-Medikation mit nichtsteroidalen Analgetika (z.B. Ibuprofen, Paracetamol u.a.) empfohlen.

Ergebnis der Studien

Es liegen derzeit abgeschlossene Studien mit Interferon-Beta-1b (Betaferon®), Interferon-Beta-1a (Avonex®) sowie Interferon-Beta-1a (Rebif®) vor. Auf das Studiendesign soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden (Tabelle 1), auf die Arbeit von Rieckmann et al. (1996) verwiesen werden. Eine kurze Zusammenstellung ist in Tabelle 4 angefügt.

Im Kern haben alle Studien gezeigt, daß über einen unterschiedlich langen Zeitraum die Schubfrequenz der MS gesenkt werden konnte, die Inzidenz der MRT-Läsionen abnahm, daß zum Teil die Häufigkeit einer interventionellen Steroid-Medikation zurück-

ging und erste Hinweise sich dafür ergaben, daß bei Prüfung des EDSS als Referenzmethode zumindestens eine Verlangsamung der Progression zu vermuten ist.

Die UAW-Rate ist besonders hoch bei zweitägiger Applikation von Interferon-Beta-1b, in geringerer Weise auch bei den Interferon-Beta-1a-Varianten, die bislang geprüft wurden (Tabelle 5). Entsprechend dieser UAW-Rate ist die Akzeptanz in den Studien unterschiedlich, bei einwöchentlicher Gabe (Avonex®) oder dreimaliger Gabe pro Woche (Rebif®) scheint die Compliance erkennbar günstiger. Daher muß für die Langzeittherapie darauf hingewiesen werden, daß „Flu-like“-Symptome, Fieber, assoziierte Muskelspasmen bei symptomatischer Co-Medikation von Ibuprofen/Paracetamol und eventuell niedrigdosierten Steroiden positiv beeinflusst werden können und nach einer Applikationszeit von etwa sechs bis acht Wochen meist abklingen, so daß eine Co-Medikation nicht mehr erforderlich ist. Da bei Verabreichung verschiedener Interferone, unabhängig von der behandelten Grunderkrankung, Depressionen beobachtet werden, bedarf die Indikationsstellung und Verlaufsbeobachtung in dieser Hinsicht besonderer Sorgfalt. Der Verlauf muß zusätzlich zur klinischen Verlaufsbeobachtung etwa einmal pro Jahr durch eine kernspintomographische Untersuchung validiert

Tabelle 4: Studienergebnisse (ausgewählte Kriterien)

Studie	B _s	A	R _s
1. Schubfrequenz/J vor/nach (Reduktion in Prozent)	1.7/0.8 33	1,2/0.6 32	0.85/0.29 66
2. Durchschnittliches Volumen (mm ³) (MRT-Läsionen) (Reduktion in % der Plac.-Gruppe)	2.392 -0.8	5.520 -13.2	15.520 -6.3
3. Einfluß auf die Progression	+	+	+
4. Co-Medikation	1)	2)	3)

1) Bei Bedarf Steroide oder ACTH bis 3x/Jahr; 2a) feste Prämedikation vor i.m.-Gabe Acetaminophen 650mg; 2b) bei Bedarf: ACTH 80 E über 10 Tage oder Methylprednisolon 1.000 mg i.v./4 Tage; 3) bei Bedarf: Methylprednisolon 1.000 mg i.v./6 Tage

Substanz/Studie	B ₀	A	R ₀
Flu-like-syndrom	76	61	42
Temperaturerhöhung	59	23	21
Schüttelfrost	46	21	
Einstichreaktion	85	12	61
Depression	16	10-15	6
Menstruationsstörungen	17	10-15	4
Leukopenie	16	<10	9
Transaminasenerhöhung	19	<10	21
Studienabbruch	19	9	3

Tabelle 5: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei 3 Beta-Interferonen (%)

werden, um die Frage der Wirksamkeit der Therapie besser beurteilen zu können.

Ferner muß auf die Entwicklung von Antikörpern gegen Beta-Interferone hingewiesen werden (Tabelle 6), deren Überwachung z.B. im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen anzuregen wäre, um die Therapiesicherheit zu erhöhen.

Bei fehlendem Einfluß der Medikation auf den Verlauf im Globalurteil durch den Patienten, unter Beachtung von EDSS-Verlauf und Kernspintomographie sowie bedarfsweiser Bestimmung neutralisierender Antikörper muß fortlaufend überprüft werden, ob tatsächlich weiterhin die Langzeit-/Endlosterapie indiziert ist. Als frühe Abbruchkriterien gelten frühe Unverträglichkeit gegen Beta-Interferone, in der späteren Phase fehlender Einfluß auf den Verlauf, fehlender Einfluß auf die MRT-Läsionen, Nachweis neutralisierender Antikörper bei fehlendem Therapieeinfluß.

Ausführliche Daten über die Wechselwirkung von Beta-Interferonen mit anderen symptomatischen Behandlungsprinzipien (z.B. Antispastika, Antikonvulsiva, u.a.) bei

MS liegen nur in geringem Umfang vor, hier wird durch Anwendungsbeobachtungen eine Ergänzung erforderlich sein. Eine umfassende Qualitätskontrolle dieser neuen immunmodulierenden Langzeittherapie, die auch erhebliche Jahreskosten (21.000-31.000 DM Substanz pro Patient) verursacht, bedarf hier einer sorgfältigen Erfahrungsverdichtung, nicht zuletzt um die Therapiesicherheit, das Nutzen-/Risiko-Verhältnis und auch Erfahrungen für neue Perspektiven in der Langzeittherapie zu gewinnen. Es wird daher vor allem die Frage zu behandeln sein, welche der bisher in der Langzeittherapie eingesetzten Immunsuppressiva zweckmäßig kombiniert werden können, weiterhin wird zu prüfen sein, welchen Stellenwert die Beta-Interferone bei den sich rasch entwickelnden Therapieverfahren bei MS tatsächlich haben. Einige Argumente sprechen dafür, eine phasenabhängige Langzeittherapie zu befürworten, z.B. derart, daß in der Frühphase die Aussichten einer Copolymer-1-Therapie (COP-1) möglicherweise am günstigsten einzuschätzen sind und dann nach zwei bis

	B ₀	A	R ₀
Placebo-Gruppe	11	4	?
INF-Gruppe	45	22	5,26
Meßzeitpunkt	2/J	2/J	1/J

Tabelle 6: Neutralisierende Antikörper (NAB) gegen Beta-Interferone (%).

drei Jahren und gering bis mittelgradiger Behinderung nach EDSS der Schwerpunkt der Therapie bei den Beta-Interferonen liegen sollte. Auch eine Kombinationstherapie COP-1 plus Beta-Interferon wird derzeit als eine sinnvolle Langzeit-Therapie diskutiert und in Pilotstudien geprüft.

Schlußbetrachtung

Während es nach den ermutigenden Studien mit Beta-Interferonen derzeit um die Indikationsstellung, Therapieüberwachung und gegebenenfalls Probleme der Therapiebegrenzung geht, wird neben einer umfassenden Kosten-/Nutzen-Analyse durch Erfassung aller therapiebegleitender Kostenteile die weitere Zukunft mehr einer Optimierung dieses neuen Therapieprinzipes gelten. Dabei werden die minimale Dosis in der Langzeittherapie und zweckmäßige Formen einer Kombinationstherapie vor allem eine Rolle spielen. Auch wird die Frage auftauchen, ob nicht eine möglichst frühzeitige diagnostische Sicherung und Soforttherapie mit Beta-Interferonen ein besseres Langzeitergebnis erwarten lassen.

Die Komplexität der Therapiekonzepte macht eine immer präzisere Basis-Diagnostik erforderlich, um Prädiktoren besser zu charakterisieren, wie sie durch HLA-Typisierung, Bestimmung von löslichem E-Selectin, verschiedenen Adhäsionsmolekülen und anderen Parametern erkennbar werden. Es stellt sich aber auch die Frage, ob das Solidarsystem der Krankenversicherungen diesen Aufgaben finanziell gewachsen ist und ob nicht neue Wege für die Sicherstellung aufwendiger und teurer Langzeittherapien angedacht werden müssen.

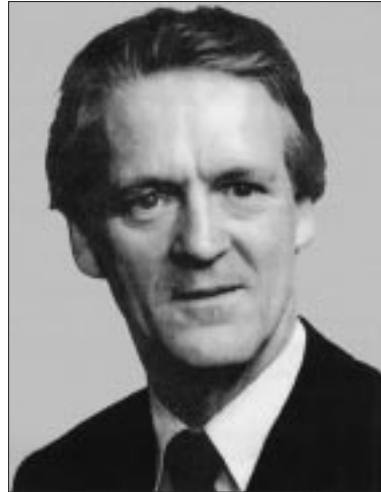
Literatur

1. Currier, R.D., A.F. Haerer, E. F. Meydreich: Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56 (1996) 1217-1218
2. Flachenecker, P., H.P. Hartung: Krankheitsverlauf und Prognose der multiplen Sklerose. 1. Teil: Der natürliche Krankheitsverlauf. *Nervenarzt* 67 (1996) 435-443
3. Flachenecker, P., H.P. Hartung: Krankheitsverlauf und Prognose der multiplen Sklerose. 2. Teil: Prädiktiver Wert klinischer und paraklinischer Faktoren. *Nervenarzt* 67 (1996) 444-451
4. Giovannoni, G., J.W. Thorpe, D. Kidd et al.: Soluble E-selectin in multiple sclerosis: raised concentrations in patients with primary progressive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 60 (1996) 20-26
5. Goodkin, D.E., R.A. Rudick, S. VanderBrug Medendorp et al.: Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: Analysis of serial MRIs. *Neurology* 47 (1996) 1153-1157
6. Jacobs, L.D., D.L. Cookfair, R.A. Rudick et al.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39 (1996) 285-294
7. Johnson, K.P.: A review of the clinical efficacy profile of copolymer 1: new U.S. phase III trial data. *J Neurol* 243 (Suppl) (1996) S3-7
8. Lai, M., T. Hodson, M. Gawne-Cain et al.: A preliminary study into the sensitivity of disease detection of serial weekly magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 60 (1996) 339-341
9. Obert, H.-J.: Beta-Interferon. Schwerpunkt Multiple Sklerose. 2. Aufl. 1996 Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg
10. Paty, D.W., D.K.B. Li; the UBC MS/MRI Study group; and the INFB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43 (1993) 662-667
11. Pöhlau, D., T. Postert, V. Hoffmann et al.: Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Copolymer 1. *Nervenheilk* 15 (1996) 110-115
12. Polman, C.H., H.P. Hartung: The treatment of multiple sclerosis: current and future. *Current opinion in Neurology* 8 (1995) 200-209
13. Pozzilli, C., S. Batianello, T. Kondriatseva et al.: Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon-beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 61 (1996) 251-258
14. Rieckmann, P., H.P. Hartung, K. Toyka: Immunmodulierende Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose. *Dtsch Ärztebl* 93 (1996) C 2120-2125

15. Runmaker, B., T. Martinsson, J. Wahlstroem, O. Andersen: HLA and prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol* 241 (1994) 385-390
16. Soerensen, P.S.: Treatment of multiple sclerosis with IVIg: potential effects and methodology of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 57 (Suppl) (1994) 62-64
17. Sommer, N., F. Zipp, M. Rösener, J. Dichgans, R. Martin: Der Einfluß genetischer Faktoren auf die multiple Sklerose. *Nervenarzt* 67 (1996) 457-464
18. The INFB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43 (1993) 655-661
19. Walther, E.U., E. Dietrich, R. Hohlfeld: Therapie der multiplen Sklerose mit Interferon-beta-1b. *Nervenarzt* 67 (1996) 452 - 456
20. Weilbach, F.X., H.P. Hartung: Immunmodulation bei multipler Sklerose: Linomide. *Nervenarzt* 67 (1996) 701 - 705

Therapie dementieller Erkrankungen mit Tacrin

M. Gastpar



Die Behandlung dementieller Krankheiten und speziell mit Nootropika ist ein ausgesprochen brisantes Thema, da bei der großen und zunehmenden Zahl von potentiellen Patienten die Behandlungskosten je nach Preis der anwendbaren Medikamente, die Wirksamkeit und die sozialen Folgen bei Verlaufsänderung der Erkrankung von wesentlicher gesellschaftlicher Bedeutung sind. Die wichtigsten Gesichtspunkte werden unter den Stichpunkten Diagnostik, Wirksamkeit und Verträglichkeit abgehandelt.

Diagnostik

Die Klassifikation der Demenzerkrankungen nach ICD-10 umfaßt eine ganze Reihe unterschiedlicher Störungen, wobei die feingliedrige Aufteilung in wenigstens 20 Subkategorien insbesondere im Bereich niedergelassener Ärzte zu einigen Schwierigkeiten führt. Im Augenblick konzentrieren wir uns aber auf die Kategorie F.00 Demenz vom Alzheimer Typ oder bei Alzheimerscher Erkrankung. Die weiteren Gruppen wären dann erst einmal ausgeschlossen, insbesondere die vaskuläre Demenz und die weiteren zu spezifizierenden De-

menzerkrankungen, wobei man ehrlicherweise feststellen muß, daß die Differentialdiagnose zwischen der Alzheimerschen Demenz und der vaskulären Demenz auf der klinischen Ebene und damit insbesondere in der Praxis mindestens über weite Strecken nicht möglich ist und von daher auch nicht gefordert werden sollte.

Die Diagnostik nach ICD-10 richtet sich nach klaren Kriterien (Tabelle 1), die insbesondere ein Facharzt beherrschen sollte. Es geht im wesentlichen um die kognitive Lei-

Demenzdiagnostik nach ICD-10

- A. 1 Gedächtnisbeeinträchtigung
- A. 2 Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten
- B. 1 Beeinträchtigung des abstrakten Denkens
- B. 2 Beeinträchtigtetes Urteilsvermögen
- B. 3 Beeinträchtigungen höherer kortikaler Funktionen
- B. 4 Persönlichkeitsveränderungen
- C. Ausmaß der psychosozialen Beeinträchtigung im alltäglichen Leben
- D. Nachweis von Bewußtseinsklarheit
- E. Dauer mindestens 6 Monate

Tabelle 1

Tabelle 2

Kriterien für den Therapieerfolg mit nootropen Substanzen		
Welche Anforderungen müssen Medikamente zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen im Alter beim BGA jetzt BfArM erfüllen?		
Nachweis der Wirksamkeit auf 3 Ebenen		
Psychopathologische Ebene	Psychometrische Ebene	Verhaltensebene
Fremdbeurteilte klinische Symptomatik bzw. Syndromatik	Leistungstests, objektive Testverfahren, standardisierte Befindlichkeitsmeßverfahren	Fremd- und selbstbeurteiltes Alltagsverhalten, Pflegebedürftigkeit
⇓	⇓	⇓
Ärztlicher Gesamteindruck	Beschwerdebereich des Patienten	Beschwerdebereich der Angehörigen

stung (A), die überprüft werden muß, dazu um die Psychopathologie, insbesondere den Denk- und Urteilsprozeß (B) und schließlich auch um die psychosoziale Situation des Patienten (C), also um die Art der Lebensführung des Patienten, ob er z.B. in der Lage ist, sich zu kleiden, sich zu ernähren und ähnliches. Im weiteren sollen andere Einflüsse auf den kognitiven Zustand ausgeschlossen werden (D), und die Störung sollte bereits wenigstens sechs Monate dauern. Grundsätzlich ist diese Art von diagnostischen Kriterien unbestritten, sie entspricht auch dem vom BfArM geforderten Vorgehen auf drei verschiedenen Ebenen (Tabelle 2). Die Arbeit wird von drei unterschiedlichen Partnern geleistet, nämlich die kognitive Leistung wird am Patienten gemessen, d.h. der Patient muß sehr kooperativ sein; der Arzt macht die klinisch-psychopathologische Beurteilung, und zusammen mit den Angehörigen wird die psychosoziale Situation eingeschätzt. Hier trat ein zwar teilweise vorausgesehenes, aber ausgesprochen unerwünschtes Problem auf: Die Auflage beim Medikament Cognex® in der Fachinformation, daß die Diagnostik in Kooperation mit einem Facharzt durchgeführt werden sollte, war offenbar in einer größeren Zahl von Fällen nicht erfüllbar. Nach Aussage der

Hausärzte war eine Großzahl von niedergelassenen Fachärzten nicht in der Lage, diese konsiliarische Leistung für ihre Kollegen in der Grundversorgung zu erbringen. Die betroffenen Allgemeinpraktiker und Internisten protestierten, weil die erhaltenen diagnostischen Zertifikate im Grunde für sie nicht brauchbar seien, da sie nicht genügend spezifiziert seien. Daraus läßt sich direkt für die Standesorganisation wie für die Berufsverbände ein Weiterbildungs- und/oder Fortbildungsbedarf von einiger Dringlichkeit ableiten.

Bei der Diagnostik ist auch die Frequenz der Störungen und ihre Verteilung auf Subgruppen zu beachten. Die aus unserer eigenen Memory-Clinic in Essen publizierten Zahlen, die sich auf über 1000 untersuchte Patienten stützen, zeigen, daß nur bei der Hälfte dieser Patienten, die zur Beurteilung eines Verdachts auf dementielle Erkrankungen kamen, tatsächlich eine dementielle Erkrankung festgestellt werden konnte. Von diesen fand sich wiederum nur bei 50% eine Alzheimersche Demenz, bei einem Drittel eine Demenz vom vaskulären Typ, bei einem Sechstel andere, spezifischere Demenzformen. Neben dieser Hälfte dementiell erkrankter Patienten unterschiedlicher Qualität war ein Drittel der Patienten ganz

Autor	Studie	65-69 Jahre	70-74 Jahre	75-79 Jahre	80-84 Jahre	85-89 Jahre	90-94 Jahre
Jorm et al.		1,4	2,8	5,6	10,5	20,8	38,6
van Duijn	EURODEM	1,4	4,1	5,7	13,0	21,6	32,2
Wernicke & Reischies	BASE			17,3	29,3	39,3	61,3
BM JFFG	IV. Familien- bericht	2,4-5,1	5,3-9,1	10-12	20-24		über 30

Tabelle 3: Altersspezifische Prävalenz % von Demenzerkrankungen

einfach psychisch krank, litt also u.a. an einer depressiven Erkrankung, 12,5% waren im wesentlichen somatisch krank. Bei 4,5% der untersuchten Patienten fand sich gar keine Störung, wenn man davon absieht, daß die Ängstlichkeit bezüglich der abnehmenden kognitiven Leistung im höheren Alter als Krankheit gewertet wird.

Zur Frequenz dementieller Erkrankungen stützen wir uns am besten auf die Zahlen, die das Bundesministerium für Gesundheit kürzlich im Familienbericht publiziert hat (Tabelle 3). Im Gegensatz dazu scheinen die Zahlen der sog. „Berliner Altersstudie“ etwas hoch zu liegen. Generell geht man nämlich davon aus, daß bei 65jährigen etwa 2% ein dementielles Syndrom zeigen, bei 70jährigen 4%, bei 75jährigen 6%. Hier macht die Kurve einen Knick, so daß es bei 80jährigen bereits 12%, bei 85jährigen 24% und bei 90jährigen und darüber 36% der Patienten sind, die ein dementielles Syndrom aufweisen. Auch bei diesen dementiell Erkrankten ist, wie oben schon angedeutet, die Ätiologie recht unterschiedlich. Interessant ist, daß man bei einer ganzen Reihe autosomal dominant vererbter Alzheimerscher Erkrankungen den eigentlichen Gendefekt in den letzten vier Jahren lokalisieren konnte (Tabelle 4), wobei es sich um die Chromosomen 1, 14, 19 und 21 handelt. Den größten Teil dieser autosomalen, also familiären Frühfälle der Alzheimerschen Erkrankung betrifft ein Defekt auf dem Chromosom 14. Die anderen sind eher sel-

Chromosom	Name	Bedeutung
21 (1991)	APP	2-3% der frühen
14 (1995)	S 182	80% der frühen
1 (1995)	STM2	17% der frühen sog. Wolga-Deutschen
19 (1995)	APOE	spät familiär (sporadisch)

Tabelle 4: SDA-Gene bei autosomal dominanter früher Alzheimer Krankheit

tene Spezialfälle, wie z.B. die Gruppe der Wolga-Deutschen (Chromosom 1). Daran schließt sich die große Gruppe der nicht-autosomal dominanten Gruppe, z.B. charakterisiert mit dem Apolipoprotein APOE, deren Anzahl und Ausprägung im einzelnen noch nicht genau bekannt ist. Man geht davon aus, daß etwa 10% der gesamten Patienten in die familiär vererbte Gruppe gehören und etwa 90% zu den sporadischen Fällen.

Wirksamkeit der Behandlung

Aussagen zur Wirksamkeit einer Behandlung bedingen, daß eine saubere Diagnostik möglich ist und die Krankheitssymptome dann im Verlauf präzise gemessen werden können. Wiederum kommen wir hier zu drei Ebenen oder Achsen der Beurteilung, nämlich zur psychopathologischen Beurteilung,

der psychometrischen Beurteilung und der Verhaltensbeurteilung (Tabelle 2). Wichtig ist dabei, daß wir diese drei Ebenen nicht nur in der Diagnostik berücksichtigen, wo also Arzt, Patient und Angehörige je auf einer Ebene ihre Beurteilung beisteuern, sondern daß dasselbe auch bei der Verlaufsbeurteilung und damit der Wirksamkeitsbeurteilung gemacht wird. Es kann nämlich sehr wohl sein, daß z.B. auf der psychopathologischen oder psychometrischen Ebene die Störung nicht sehr deutlich zutage tritt, auf der Verhaltensebene aber massiv. Dies ist von praktischer Bedeutung, z.B. wenn ein solcher Patient noch zu Hause im Familienverband lebt. Entsprechend sind heute Wirksamkeitsstudien so angelegt, daß gerade auch auf der Verhaltensebene entsprechend gemessen und quantifiziert wird. Deshalb wurden schon 1993 von der Arzneimittelkommission zwei Grundsätze publiziert, die immer noch Gültigkeit haben, nämlich, daß durch ein differentialdiagnostisches Vorgehen anders zu behandelnde Grundkrankheiten vor der spezifischen Behandlung auszuschließen sind und daß man bei einem Therapieversuch eine Ausgangsmessung macht und spätestens nach drei Monaten die erzielten Wirkungen überprüft. Gerade für den praktizierenden Arzt ist dies aber teilweise ein Problem, da er einfach zu handhabende Instrumente benötigt, um zeitgerecht ein meßbares Ergebnis zu haben, das er später mit einer zweiten Messung vergleichen kann. Trotz aller internationaler methodischer Kritik ist hier die Minimal State Examination (MMSE, Tabelle 5) immer noch eine wichtige und auch gut durchführbare standardisierte Untersuchung. Es ist letztlich eine Frage der Motivation des Arztes, ob er die neun klar definierten und einfach durchführbaren Untersuchungsschritte wirklich durchführt. Dabei geht es z.B. um die Überprüfung der kognitiven Aufnahmefähigkeit durch Nachsprechen von drei Begriffen, die nach einer dazwischen durchgeführten Rechenaufgabe zur Überprüfung des Frischgedächtnisses anschließend nochmals abgefragt werden

Minimal State Examination

1. Orientierung
2. Aufnahmefähigkeit (Nachsprechen)
3. Aufmerksamkeit und Rechnen (-7)
4. Gedächtnis (3 Items von 2)
5. Sprache (2 Items benennen)
6. Ausführen eines dreiteiligen Befehls
7. Lesen (auf separatem Blatt) und Ausführen
8. Einen Satz schreiben
9. Konstruktive Praxis (kopieren)

Tabelle 5

(Punkt 2 und 4 des MMSE). Bei einiger Übung übersteigt der Zeitaufwand für die Durchführung der Untersuchung auch bei stärker gestörten Patienten nicht die 15 Minuten und ist von daher noch vertretbar. Man erhält ein präzises, in Zahlen formuliertes Resultat und hat dann gleichzeitig schon zwei der drei Untersuchungsebenen berücksichtigt, nämlich die ärztliche Beurteilung und die Messung der kognitiven Leistung beim Patienten.

Für die Leistungsmessung beim Patienten gibt es auch in Deutschland selbstentwickelte und publizierte Tests, die recht einfach durchführbar sind wie z.B. der Zahlen-Verbindung-Test (ZVT, Oswald u. Fleischmann, 1995) aus dem Nürnberger Alters-Inventar (NAI). Man läßt den Patienten dabei eine Verbindungslinie auf einer Zahlenmatrix ziehen von der Zahl 1 über 2, 3, 4 bis 30 und mißt dann die Zeit in Sekunden für diesen Arbeitsvorgang. Für die Durchführung eines solchen Tests muß man nicht Facharzt für Psychiatrie oder Neurologie sein, aber man muß ihn natürlich kennen und vorrätig haben. Der Test enthält auch Untersuchungsmöglichkeiten für die dritte Beurteilungsebene, das Verhalten des Patienten. Als Beispiel seien im folgenden die ersten zwei Fragen dieser Untersuchung zitiert:

1. Die äußere Erscheinung des Beurteilten (Kleidung, Gesicht, Haare, Rasur, Hände, Nägel):
 - ist nie unordentlich?
 - ist manchmal etwas ungepflegt?
 - wäre ohne Hilfe praktisch immer unordentlich bzw. immer ungepflegt?
2. Der Patient kann:
 - mit alltäglichen Aufgaben nicht betraut werden (z.B. Führung eines eigenen Haushalts, Pflege des eigenen Appartements, der eigenen Kleidung usw.),
 - nur einfachere, kleinere Tätigkeiten ausüben (z.B. Abstauben, Knopfannähen usw.),
 - alle alltäglichen Arbeiten (s.o.) eigenverantwortlich übernehmen.

Man beurteilt also das Äußere des Patienten, seinen Tagesablauf und weitere beobachtbare Dinge des täglichen Lebens, die nach einem Therapieversuch nach drei Monaten dann auch einen bezifferbaren Vergleich erlauben. Nur so lassen sich Behandlungsversuche mit guter Begründung entweder weiterführen oder auch abbrechen.

Die gesamthafte Beurteilung von Behandlungsergebnissen in kontrollierten Studien ist noch etwas komplexer. Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, daß das Therapieergebnis im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung in unterschiedliche Erfolgstypen eingeteilt werden kann. Man geht grundsätzlich davon aus, daß die Alzheimer'sche Erkrankung, wenn sie auftritt, in einem mehr oder weniger linearen Verlauf über mehrere Jahre letztlich zum Tode führt. Bei präventiver Wirkung einer Behandlung würde dann die Verlaufskurve waagrecht bleiben, bei früher und effektiver therapeutischer Intervention ist auch eine Remission mit Wiederreichen des Ursprungsniveaus denkbar. Das sind alles Zukunftshoffnungen, da im Augenblick höchstens die Verzögerung der Krankheitsprogression erreichbar ist, in naher Zukunft vielleicht aber auch ein Stopp dieser Progression. Die letztere Möglichkeit wird im

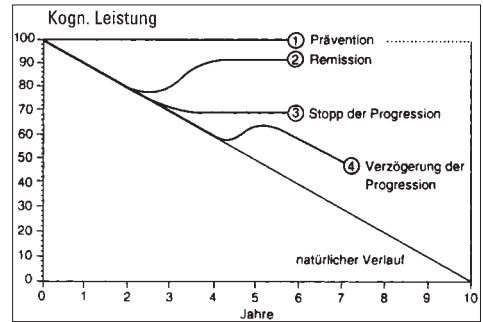


Abbildung 1: Krankheitsverläufe unter der Wirkung von Nootropika (nach Kunz et al., Z. Gerontol. Geriat., 1995)

Zusammenhang mit der cholinergen Stimulation neuer Substanzen deshalb theoretisch für möglich gehalten, da durch die Stimulation möglicherweise auch andere Reparationsmechanismen im ZNS angeregt werden. Definitive Ergebnisse zu dieser Frage liegen aber noch nicht vor und brauchen auch längere Untersuchungszeiten. Belegt hingegen ist die Verzögerung der Progression im Sinne einer zeitlichen Verlagerung des Verlaufs, z.B. in der Arbeit von Knopman et al., 1996, wo am Kriterium des Übertritts in ein Alten- oder Pflegeheim eine Verzögerung um 450 Tage, d.h. um mehr als ein Jahr, erreicht wurde. Gemessen wurde es in der Form, daß im Rahmen einer Lifetable überprüft wurde, wie lange es dauert, bis 25% der untersuchten Patienten ins Alten- oder Pflegeheim überwechseln müssen. Das war in der Placebogruppe nach 300 Tagen, in der Aktivgruppe mit über 80 mg Tacrin im Mittel nach 750 Tagen der Fall. Von Seiten der Gesundheitsökonomien wird dies etwas vorschnell als großer Vorteil bezeichnet, da wir ja anscheinend 450 Tage Altenheimtarife pro Patient gespart haben. Wir wissen aber natürlich, daß das eine sog. „Milchmädchen-Rechnung“ ist, da die Leute möglicherweise auch länger leben und die Kosten dann später anfallen, d.h. ein Gewinn an Lebensqualität über eine bestimmte Zeit resultiert. Möglich wäre natürlich auch, daß ähnlich wie bei modernen Behandlungsschemata bei Karzinomkrankungen tatsächlich ein

Anerkannte Nootropika (Stand April 1994)	
Dihydroergotoxin/-crisin (Hydergin®)	metabol
Pyritinol (Encephabol®)	metabol
Piracetam (Nootrop®)	metabol
Nicergolin (Sermion®)	vask
<hr/>	
Nimodipin (Nimotop®)	Ca
Gingko biloba (Tebonin®)	metabol
Tacrin (Cognex®)	Ach
<hr/>	
Memantin (Akatinol Memantin®)	NMDA

Tabelle 6

anderer Verlauf eintritt, in dem es nach Aufhalten des Krankheitsprozesses zu einem plötzlichen Abfall und kurzzeitigen Tod kommt und damit dann tatsächlich Kosten und Lebensqualität auf der Positivseite stehen.

Die aktuell zur Verfügung stehenden Nootropika (Tabelle 6) bestehen aus den vier aufbereiteten Substanzen: Dihydroergotoxin, Pyritinol, Piracetam und Nicergolin und zusätzlich aus den drei, nach den neuen Kriterien zugelassenen Medikamenten

Nimodipin, Gingko biloba und Tacrin. Dazu kommt die im neurologischen Bereich zugelassene Substanz Memantin, die wahrscheinlich auch in der spezifischen Indikation Alzheimersche Erkrankung wirksam ist, für die es aber im Augenblick noch keine zu dieser Indikation abgeschlossenen Studien gibt. Wesentlich ist auch, daß es bisher keine Vergleichsstudien zwischen diesen Substanzen gibt, insbesondere auch nicht gegenüber Tacrin, so daß man also nicht behaupten kann, Tacrin sei wirksamer als die bisher zugelassenen Substanzen. Die Kritik gegenüber den sieben anerkannten Nootropika geht im wesentlichen dahin, daß die zu erzielende klinische Wirkung insgesamt zu gering sei und daß deshalb die Rechtfertigung der Anwendung dieser Medikamente - insbesondere zu Lasten der sozialen Krankenversicherung - fraglich sei. Vergleichen ließen sich solche Nootropika-Studien am ehesten von der Dauer wie auch vom Ausmaß der angestrebten Wirkung her z.B. mit Langzeitstudien mit Lipidsenkern oder Betablockern nach Myokardinfarkt. In methodisch stringenter Weise ist das bisher noch nicht gemacht worden, weil offenbar die verschiedenen Fächer zu deutlich von-

Tabelle 7: Doppelblind, placebokontrollierte Studie mit Tacrin bei Demenz vom Alzheimerstyp (Lancet, März 1995)

Studie	N	Ergebnis
Positive Studien		
Davis et al. 1992	215	Statistisch signifikante Reduktion der kognitiven Störung
Knapp et al. 1994	263 auswertbar	Statistisch signifikante dosisabhängige Besserung der objektiven Leistung
Farlow et al. 1992	468	Statistisch und klinisch signifikante Besserung (Patient und Betreuer)
Egger et al. 1991	65 Completer	Signifikante Besserung in MMSE und AMTS
Negative Studien		
Chatellier und Lacomblez 1990	67	Keine Besserung in MMSE oder Stockton Scale, geringe Besserung in VAS
Gauthier et al. 1990	39 Completer	Geringe Besserung in MMSE
Maltby et al. 1994	32 Completer	Keine signifikante Besserung
Wilcock et al. 1993	53 Completer	Keine signifikante Besserung

einander getrennt sind. Es gibt aber ernsthafte Stimmen, die so argumentieren, daß die Effektivität von Nootropika im Vergleich zu den anderen genannten Beispielen nicht schlecht abschneidet.

Als Tacrin (Cognex®) registriert wurde, ergab sich die interessante Situation, daß es zum damaligen Zeitpunkt vier publizierte positive und vier publizierte negative Studien gab (Lancet, 1995, Tabelle 7). Insbesondere die mit relativ großen Patientenzahlen durchgeführten doppelblind-placebokontrollierten Studien von Farlow et al. und Knapp et al. gaben dann den Ausschlag für eine positive Beurteilung des Medikamentes, wobei aber z.B. bei der Knapp-Studie von 653 Patienten schlußendlich nach 30 Wochen nur 263 Patienten auswertbar waren. Man kann deshalb sagen, daß diese Studien zwar methodisch ausgesprochen gut geplant und durchgeführt wurden, die Ergebnisse auch auf drei Ebenen überprüft wurden, daß es aber bei dem großen Verlust an Patienten über die Zeit natürlich Probleme bei der Gesamtbeurteilung der Substanz gibt. Dasselbe Problem besteht bei der vorhin zitierten Knopman-Studie mit dem Verzögerungseffekt für den Übertritt ins Altenheim, wo von ursprünglich 320 Patienten am Tag 800 nur noch 27 Patienten zur Beurteilung zur Verfügung standen.

Nebenwirkungen

Während die bisher zugelassenen Nootropika insgesamt relativ gut verträglich waren, haben die Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt und insbesondere an der Leber bei Tacrin zu vielen Diskussionen Anlaß gegeben. In Tabelle 8 findet sich ein Vergleich zwischen den aus den kontrollierten Studien erhobenen Frequenzen von Nebenwirkungen mit den bisherigen Spontanmeldungen bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Köln. Über 5% Häufigkeit finden sich bei Tacrin also bei Leberenzym erhöhungen, Übelkeit, Diarrhoe, Dyspepsie, Muskelschmerzen, Anorexie,

Nebenwirkungen bei Tacrin		
Kontrollierte Studien	(> Placebo, > 5%)	
	%	Spontan- meldungen N
SGPT-Erhöhung	29	2
Übelkeit/Erbrechen	28	1
Diarrhoe	16	
Dyspepsie	9	
Muskelschmerzen	9	
Anorexie	9	
Rhinitis	8	
Ausschlag	7	1
Ataxie	6	
Verwirrtheit		1
Total	>50%	5 Pat.

Tabelle 8

Rhinitis, Exanthem und Ataxie. Die bisherigen Spontanmeldungen hingegen betreffen lediglich fünf Patienten, wobei zwei Meldungen die Leberenzyme und je eine Meldung Übelkeit, Exanthem und zusätzlich neu Verwirrtheit betreffen. Dabei nahmen aber alle fünf Patienten noch weitere Medikamente zu sich. In der bisherigen Beobachtungsdauer zwischen Markteinführung und dem 1. Oktober 1996 (13 Monate) scheint also dank der Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Medikamentes die Frequenz der Nebenwirkungen nicht so hoch gewesen zu sein wie befürchtet.

Eine wichtige praktische Frage bei der relativ häufigen SGPT-Erhöhung unter Tacrin ist diejenige, ob die Behandlung dann abgebrochen werden soll oder nach einem Intervall weitergeführt werden kann. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß der Großteil der SGPT-Erhöhungen in den ersten 6-12 Wochen auftritt und bei über 90 % der Fälle vorübergehend ist, d.h. wieder spontan verschwindet (Watkins, 1994; Möller, 1996). Das entspricht unserem bekannten Wissen über trizyklische Substanzen - und Tacrin ist eine trizyklische Substanz -, daß am Anfang der Behandlung vorüberge-

Tabelle 9

Acetylcholinesterasehemmer: Prüfungen 1996

Substanz	Land	Firma	Klinische Phase
Tacrin	USA/Europa	Warner-Lambert	IV
E-2020	USA/Japan	Eisai/Pfizer	III
ENA 713	USA/Europa	Sandoz	III
Metrifonat	USA/Deutschland	Bayer/Miles	III
Physostigmin	USA/UK	Forest	III
Eptastigmin	USA/Italien	Mediolanum	III
Galanthamin	Deutschland	Janssen	II
	USA	Shire	II
Huperzin A	China	Chines Academy of Science	III
NX-066	USA/Europa	Astra Arcus	II
KA-672	Deutschland	Schwabe	I

hend Transaminasenerhöhungen auftreten können. Klinisch wichtig ist es, diejenigen Patienten herauszufiltern, die bereits eine vorbestehende Leberschädigung haben oder bei denen der Verlauf nicht benigne ist. Das ist durch die Auflagen des BfArM, die sich in der Fachinformation finden, gesichert, wobei aufgrund der bisher positiven Erfahrungen die Blutuntersuchungen zur Messung der Transaminasen nicht mehr jede Woche, sondern nur noch jede zweite Woche durchgeführt werden müssen. Dies ist für den Hausarzt aus praktischen wie aus finanziellen Gründen ein wesentlicher Schritt zur besseren Anwendbarkeit dieses Medikamentes.

Daß Tacrin nicht etwa der einzige Acetylcholinesterasehemmer als Nootropikum bleiben wird, zeigt Tabelle 9, wo die im Herbst 1996 in Prüfung stehenden Cholinesterasehemmer aufgeführt sind. Offensichtlich haben die meisten forschungsaktiven pharmazeutischen Firmen davon Kenntnis genommen, daß dies ein aktives Prinzip in der Demenzbehandlung ist und entwickeln deshalb mit hoher Priorität neue Substanzen, die insbesondere besser verträglich sind in Gastrointestinaltrakt und Leber. Es ist zu erwarten, daß bereits im nächsten Jahr die ersten dieser verbesserten Substanzen zur Behandlung eingeführt werden und damit dieses Therapieprinzip

sich in breiterer und differenzierterer Form weiterentwickeln läßt.

Literatur

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Spontanmeldungen von Nebenwirkungen bei Tacrin, Stand 01.10.96, persönliche Mitteilung, 1996.
- Davis, K. L., Powchik, P.: Tacrine, *Lancet*, 345, 625-630, 1995.
- Davis, K. L. et al.: Changing management practices in Alzheimer's disease. *Eur. Neurology* 3, A1-A7, 1996.
- Farlow, M. et al.: A controlled Trial of Tacrine in Alzheimer's Disease. *JAMA*, 268 (18), 2523-2565, 1992.
- Knapp, M. J. et al.: A 30-week randomized controlled trial of high-dose Tacrine in Patients with Alzheimer' Disease. *JAMA* 271 (13), 985-1024, 1994.
- Knopman, D. et al.: Long-term tacrine (Cognex®) treatment: Effects on nursing home placement and mortality. *Neurology* 47, 166-177, 1996.
- Kurz, A. et al.: Tacrin: Ein Fortschritt in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit? *Z. Gerontol. Geriat.* 28, 163-168, 1995.
- Möller, H.-J.: Tacrin, Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ, *MMW* 138 (17), 301-305, 1996.
- Oswald, W. D., Fleischmann, U. M.: *Nürnberg-Agters-Inventar (NAI)*, Hogrefe-Verlag Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1995.
- Watkins, P. B. et al.: Hepatotoxic effects of Tacrine, Administration in Patients with Alzheimer's Disease, *JAMA* 271 (13), 992-998, 1994.

Diskussion

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Herr Prof. Wink, für den niedergelassenen Arzt stellen sich die Calciumantagonisten einerseits als eine sehr wertvolle Substanzgruppe dar, die aus dem medizinisch-therapeutischen Alltag gar nicht wegzudenken ist. Andererseits hat der niedergelassene Arzt die Auswahl zwischen drei Substanzgruppen und noch mehr Einzelsubstanzen. Deshalb möchte ich Sie fragen: Könnten Sie uns noch einmal zusammenfassend erläutern, wie Sie den Schwerpunkt der einzelnen Substanzen, vor allem unter Berücksichtigung der linksventrikulären Funktion, beurteilen. Ich denke, für das Plenum wäre besonders die Pharmakokinetik bzw. das Problem der Retardierung, also im Grunde die Differentialtherapie der Calciumantagonisten, von besonderem Interesse.

Prof. Dr. Wink: Kurzwirksame Calciumantagonisten würde ich nur noch bei Sonderindikationen vorschlagen, zum Beispiel bei supraventrikulärer Tachykardie oder hypertensiver Krise. Wenn es etwa darum geht, einen Patienten mit einer arteriellen Hypertonie zu behandeln, und es bei dem Patienten erstrebenswert ist, seine Herzfrequenz etwas zu senken, dann wäre z.B. Verapamil in retardierter Form anwendbar. Wenn aber Hinweise darauf vorliegen, daß die linksventrikuläre Funktion gestört ist, dann sollten wir die Diltiazem- oder Verapamil-Präparate nicht anwenden, sondern dann kämen wohl eher länger wirksame, also neuere Dihydropyridine, in Frage. Ich glaube, so etwa kann man die Indikation einschätzen. Allerdings würde ich diese Indikationen immer als Indikationen zweiter Wahl bezeichnen und erst eine Therapie mit Betablockern oder mit Thiaziden erproben.

Prof. Dr. Lasek, Köln: Herr Prof. Wink, Sie sprachen gerade die Therapie der hypertensiven Krise an. In einem der letzten Hefte des Journals of the American Medical Association (JAMA) wurde der Einsatz von Nifedipin sehr kritisch gesehen, insbesondere hinsichtlich der zerebrovaskulären Ereignisse. Könnten Sie dazu vielleicht kurz Stellung nehmen?

Prof. Dr. Wink: Ich habe den betreffenden Beitrag auch gelesen. In ihm ging es darum, ob man nicht bereits in den Notfall-Ambulanzen eine schriftliche Warnung davor anbringen sollte, daß zur Behandlung der hypertensiven Krise überhaupt noch Nifedipin in nichtretardierter Form angewandt wird. Diese Studie ist eine Medline-Erhebung 1964-94 der Literatur. Aufgezeigt werden dort die Schlaganfälle von drei Patienten: Bei einem Patienten kam es zur Bewußtlosigkeit bzw. zu Synkopen, beim zweiten Patienten zum Herzblock und beim dritten zu einer Bewußtseinsstrübung.

Also, wenn man bedenkt, daß hier die Literatur von 1964 bis 1994 ausgewertet wurde, so sind dies doch relativ wenige Fälle, die aufgetreten sind. Daraus würde ich ableiten, daß wir die hypertensive Krise nach wie vor mit kurzwirkenden Calciumantagonisten behandeln, allerdings unter strenger Kontrolle des Patienten, daß wir seinen Blutdruck messen und ihn beobachten, um ein zu starkes Absinken des Blutdrucks zu verhindern. Also, ich sehe aufgrund dieser Studie noch keinen Anlaß, völlig von dieser therapeutischen Möglichkeit Abstand zu nehmen.

Dr. Niebling: Ich habe heute lernen müssen, daß wir selbst bei einer so häufig geübten Therapie wie dem Einsatz von Calciumantagonisten immer wieder daran denken müssen, was die Therapieziele sind, wo wir hin wollen, und daß wir auch beim Einsatz dieser Arzneimittel die Indikation überdenken sollten. Dabei habe ich die Botschaft vernommen, daß wir da, wo es möglich erscheint, zurück zu den Betablockern, zu den

Diuretika gehen sollten. Und eine zweite Botschaft lautet: Große Ampullen mit Magnesium können wir getrost aus unserem Notfalkoffer nehmen. Aber das nur am Rande.

Nun aber meine Frage, die sich auf einen Artikel in einer großen deutschen Tageszeitung bezieht. Dort wurde unter der Überschrift „Mehr Krebs durch Calciumantagonisten“ über eine in Iowa durchgeführte Studie berichtet, welche die Diskussion über erhöhte kardiovaskuläre Komplikationen im letzten Jahr fortsetzte. Könnten Sie dazu etwas sagen?

Prof. Dr. Wink: Ich habe dies weggelassen, weil die Zeit dafür im Rahmen meines Referats einfach nicht reichte. Dabei hätte ich im Kontext der negativen Auswirkungen, die Furberg in seinem Katalog aufgezeigt hat, eigentlich noch die eventuelle kanzerogene Wirkung der Calciumantagonisten ergänzen können. Inzwischen liegt ja auch eine Kohortenstudie vor, d.h. eine Untersuchung, in der ein Kollektiv über einen bestimmten Zeitraum hinweg beobachtet wurde. Aus ihr geht hervor, daß sich bei Verapamil, aber auch bei Nifedipin eine erhöhte Häufigkeit von Krebsfällen ergab, und Sie sehen dabei auch die Aufschlüsselung: Es war signifikant bei den Karzinomen des Uterus und der Adnexe sowie bei lymphatischen und hämatopoetischen Malignomen. Überraschend ist, daß es bei den Lungenkarzinomen sogar fast signifikant vermindert wurde.

Nun, es handelt sich hierbei, wie gesagt, um eine Kohortenstudie. Auf die Problematik der Deutung und Validität solcher Studien habe ich bereits hingewiesen. Gleichwohl müssen wir sie natürlich ernst nehmen, wir dürfen sie nicht verwerfen, zumal es ja auch von der biologischen Plausibilität her einige Gründe für eine eventuell vermehrte Malignität gibt. Sie wissen ja, daß der Zelltod, die Apoptose, durch Calciumantagonisten verhindert wird. Es ist also möglich, daß eventuell das Absterben von Krebszellen dadurch verhindert wird.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch Versuche, um zusätzlich mit Calciumantagonisten die zytostatische Therapie zu verbessern. Mit anderen Worten: Es bestehen zwar Hinweise, die das bestätigen könnten, aber auch Zusammenhänge, die es ablehnen. Immerhin müssen wir diesen Punkt weiter verfolgen, d.h. es ist unbedingt notwendig, bei allen prospektiven, randomisierten Studien nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität, sondern auch die Gesamtmortalität als Endpunkt zu wählen, damit auch diese Krebstodesfälle miterfaßt werden.

Dr. Diel, Hannover: Wenn ich das richtig verstehe, sind diese Studien alle mit einer Monotherapie mit Calciumantagonisten gemacht worden. Oder ist hier auch berücksichtigt worden, inwieweit die Patienten noch andere Medikamente bekommen haben, z.B. ACE-Hemmer oder auch die schon erwähnten Thiazid-Präparate oder Beta-blocker?

Prof. Dr. Wink: Bei den älteren Studien handelt es sich in der Regel um solche, bei denen nur der Calciumantagonist verwendet wurde. Natürlich ist es bei Herzinsuffizienz und Herzinfarkt aus ethischen Gründen nicht mehr zu verantworten, nur eine Monotherapie durchzuführen. Hier handelt es sich in der Regel dann um sogenannte Add-on-Studien. Das heißt also: Zur bestehenden Standardtherapie wurde entweder ein Placebo oder der Calciumantagonist hinzugefügt. Dies trifft besonders auf die früheren Studien zu, bei den neueren Studien nur auf diejenigen, die ich soeben erwähnt habe.

Daraus resultiert natürlich ein Problem, auf das Sie wahrscheinlich abheben: Der Wirksamkeitsnachweis wird erheblich erschwert, wenn wir Add-on-Studien haben, denn es muß ja noch zusätzlich zur bestehenden Wirksamkeit der Standardtherapie eine Verbesserung durch das Medikament nachgewiesen werden. Dies wiederum macht noch größere Fallzahlen erforderlich und verursacht dadurch letztlich auch

größere Schwierigkeiten bei der Durchführung der Studien.

Dr. Niebling: Was die Hepatitis C angeht, sind die Zahlen ja erschreckend. Wir müssen inzwischen davon ausgehen, daß etwa 1% der Bevölkerung Virusträger und daß davon die wenigsten identifiziert sind. Das wiederum bedeutet, daß von 1000 Patienten, die von uns betreut werden, zehn als Virusträger anzusehen sind. Da folglich das Problem der Diagnose einen besonderen Stellenwert hat, würde ich gern wissen, ob es Risikogruppen gibt, die gezielt serologisch untersucht werden sollen.

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Ja, die gibt es, denn im Grunde sind alle Patienten, die in den letzten 30 Jahren Bluttransfusionen bekommen haben, Risikopatienten. Alle diese Patienten müssen gescreent werden. Ferner müssen alle Patienten, die in irgendeiner Form Drogenabusus oder sexuell übertragbare Erkrankungen aufweisen, gescreent werden. Dies sind die eindeutigen Risikogruppen, die wir untersuchen müssen. Aber wir müssen auch jeden Patienten screenen, der eine Erhöhung der Transaminasen und der γ -GT hat, wie wir dies bei Alkoholikern häufig finden. Wir müssen dies einfach tun, um einen sicheren Ausschluß zu erhalten.

Dr. Niebling: Ist es zutreffend, daß in diesem Zusammenhang je nach Labor ein erheblicher Unsicherheitsfaktor beim molekularen Nachweis der Hepatitis C vorliegt?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Es gibt zwei verschiedene Nachweisformen der Hepatitis C, zum einen den serologischen Nachweis: Antikörper und Anti-HCV über sichere ELISA-Techniken. Zum anderen gibt es den molekularen Nachweis über PCR der Hepatitis C-RNA. Dieser Nachweis ist allerdings sehr schwierig, vor allem aus folgendem Grunde: Es gibt verschiedene Variablen, die hier berücksichtigt werden müssen. Zum einen ist das Virus instabil,

sprich, wir haben einen Hausarzt, der schickt das Blut z.B. von Titisee nach Tübingen oder Freiburg, wobei schließlich die Post etwas länger dauert, weil ein Speziallabor gebraucht wird. Die Zeitdifferenz zwischen dem Abschicken und Ankommen beträgt also mindestens einen Tag. Da die Virus-RNA zeitabhängig degradiert, können so besonders niedrig replikative HCV-Träger schwierig detektiert werden. Dies ist der erste Draw-Back.

Der zweite betrifft die Kompetenz des Labors. Eine Hepatitis C-RNA ist nicht einfach und reproduzierbar über PCR nachzuweisen. Mit Blick auf diese besonderen Probleme können wir die große Varianz der Ergebnisse sehr gut erklären. Ich denke, daß wir deshalb die Patienten sehr früh an Fachkliniken bzw. Fachambulanzen überweisen sollten, wo eben möglicherweise direkt die Sequenz molekularbiologischer Virusnachweis, Punktion plus Therapie angeboten wird.

Dr. Niebling: Die HCV-Antikörper-positiven Patienten fragen häufig, ob sie sich jetzt wirklich punktieren lassen sollen. Bei Hepatitis C-Patienten habe ich dies bisher in jedem Fall befürwortet, und bei Hepatitis B-Patienten habe ich mit dem Zentrum Rücksprache genommen. Ist das eine Vorgehensweise, die man weiterhin praktizieren kann?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Im Gegensatz zum Hepatitis B-Virus besteht bei der Hepatitis C-Infektion keine direkte Korrelation zwischen Transaminasen-Erhöhung und Leberhistologie. Daher sollten Leberpunktionen bei der Hepatitis C-Infektion regelmäßig durchgeführt werden. Durch Verlaufskontrollen kann die Progredienz des Leberumbaus und somit die Prognose der Lebererkrankung abgeschätzt werden. Außerdem beeinflusst sie die Therapie-Entscheidung in Richtung Interferon-Therapie.

Dr. Schwetje, Oldenburg: Sie haben soeben bei der Aufzählung der Kontraindika-

tionen die Drogenabhängigen genannt. Fast alle Drogenabhängigen haben aber eine Hepatitis C. Das heißt, sie würden von dieser Therapie im Prinzip ausgeschlossen. Ich möchte daher gern wissen, warum Drogenabhängige Interferon nicht vertragen und warum Sie es für notwendig erachten, ein Screening bei Drogenabhängigen durchzuführen, obwohl dies keine Konsequenzen hat.

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Ich bin Ihnen für diese Frage sehr dankbar. Das Problem der Drogenabhängigen ist natürlich der Drogenabusus zum Zeitpunkt der Diagnose oder der Drogenabusus in der Anamnese. Wenn wir Patienten mit aktivem Drogenabusus haben, führen wir keine Interferon-Therapie durch. Wenn ein Patient später, d.h. nach erfolgreicher Drogentherapie, eine Hepatitis C hat, dann würde ich unter kontrollierten Bedingungen eine Therapie befürworten.

Dr. Schwetje, Oldenburg: Wie steht es in diesem Zusammenhang mit den Patienten, die an einem Methadon-Programm teilnehmen?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: In Hannover werden relativ viele Patienten teilweise in Spezialpraxen einer Methadon-Therapie zugeführt. Wir versuchen zur Zeit im Rahmen einer Pilotstudie, die Patienten mit Methadon-Therapie und Hepatitis C-Infektion mit Interferon zu therapieren. Leider ist auffällig, daß viele Patienten, die mit Methadon behandelt werden, weiterhin Drogen in Form von Alkohol und Haschisch zu sich nehmen. Insofern ist zum jetzigen Zeitpunkt fraglich, ob eine Interferon-Therapie bei diesen Patienten sicher über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden kann. Ich denke, sollten Patienten mit Interferon therapiert werden, sollten diese Patienten täglich in die Praxis kommen, um sicher zu sein, daß die Interferon-Therapie regelmäßig von dem Patienten durchgeführt wird.

Dr. Diel, Hannover: Zur Kostenfrage. Wie sind bei der Interferon-Therapie die Kosten einzuschätzen, erstens wenn das Interferon über die Krankenhausapotheke und zweitens wenn es über eine öffentliche Apotheke auf Kassenrezept bezogen wird und dann in das Verordnungsbudget der niedergelassenen Ärzte eingeht?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Der Preis für das Medikament unterscheidet sich nur geringfügig zwischen Klinik und niedergelassenem Hausarzt. In der Klinik werden natürlich größere Mengen eingekauft, und dadurch gibt es einen entsprechenden Abschlag. Ansonsten ergibt sich für eine Ampulle Interferon mit 5-6 Mio. Einheiten ein Preis zwischen 130 DM und 150 DM pro Injektion.

Dr. Harjung: Wir gehen ja in eine Zeit, in der die richtige Indikationsstellung jeder Therapie, d.h. erst recht einer Interferon-Therapie, sich bewegen muß zwischen dem Gebot der medizinischen Sinnhaftigkeit und dem der Wirtschaftlichkeit. Nach den bisherigen Ausführungen muß ich allerdings wohl umdenken. In meiner eigenen Praxis ist zu beobachten, daß sehr viele Patienten (nämlich solche, die nur eine erhöhte γ -GT und eine leichtgradige Steatose der Leber haben, und bei denen man eigentlich noch vor Jahren in Unkenntnis der Hepatitis C gesagt hätte, daß hier ein metabolisches Syndrom vorliegt) eine chronische Hepatitis C ohne Transaminasen-Aktivität haben.

Sie betonen daher m.E. zu Recht, daß wir im Hinblick auf die Hepatitis B umdenken müssen, deren Aktivität wir bisher doch mehr oder weniger an der Transaminasenerhöhung abgeschätzt haben. Sie betonen auch zu Recht, daß bei der Hepatitis C die Erhöhung der Transaminasen nicht korreliert mit der entzündlichen Aktivität in der Leber, wie wir sie durch die Biopsie feststellen können. Deshalb muß letztlich auch die Folgerung lauten, daß wir alle Patienten, die sowohl klinisch beschwerdefrei

sind als auch laborchemisch keine relevanten Leberwerterhöhungen vorweisen, bei denen aber eine Hepatitis C serologisch nachzuweisen ist, daß wir diese Patienten – so schwer es uns im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit auch fallen mag – einer Therapie zuführen müssen.

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Sie sprechen hier einen besonders schwierigen Gesichtspunkt an. Erste Studien zeigen, daß auch bei niedrigen Transaminasen die Ansprechraten möglicherweise sehr gut sind. Bei Patienten mit normalen Transaminasen führen wir daher eine Leberpunktion durch. Abhängig von der Leberhistologie (entzündliche Aktivität, Leberumbau) fallen wir die Therapieentscheidung. Liegt bei den Patienten eine entzündliche Aktivität vor, würden wir trotz normaler Transaminasen eine Interferon-Therapie diskutieren. Handelt es sich bei der Leberbiopsie um einen völlig blanden Befund ohne entzündliche Aktivität, nehmen wir eine abwartende Haltung ein. Das Intervall bis zur nächsten Punktion ist abhängig von der Klinik des Patienten und sollte zwischen 2 und 5 Jahren betragen.

Priv.-Doz. Dr. Lahrtz, Eckernförde: Würden Sie Patienten mit dem Genotypus 1b, den Sie erwähnten und der ja schlecht auf die Therapie anspricht, gleich mit der Kombination therapieren?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Zum jetzigen Zeitpunkt ist die einzig zugelassene Therapie der Hepatitis C Interferon-alpha. Aus diesem Grund sollte jeder Patient primär mit Interferon-alpha therapiert werden. Wie erste Studienergebnisse zeigen, hat die Kombination von Ribavirin mit Interferon-alpha besonders einen Einfluß auf die „Sustained-Response“. Aus diesem Grund besteht die Indikation zur Kombinationstherapie besonders bei Patienten, die nach alleiniger Interferon-Therapie unter einem Relaps leiden. Wir therapieren somit alle Patienten primär mit Interferon. Nach 3 Monaten führen wir eine PCR durch. Hat der Pa-

tient primär nicht angesprochen, setzen wir die Interferon-Therapie ab. Bei Patienten, die nach 3 Monaten auf Interferon ansprechen, wird die Therapie für weitere 9 Monate fortgeführt. Kommt es nach Absetzen der einjährigen Interferon-Therapie erneut zu einer Replikation des Hepatitis C-Virus, wird nun eine Kombinationstherapie von alpha-Interferon mit Ribavirin durchgeführt, wobei zum jetzigen Zeitpunkt das Medikament Ribavirin noch nicht allgemein erhältlich ist.

Dr. Niebling: Herr Trautwein, Ihre Aussage zur Impfung habe ich so verstanden, daß es doch eine generelle Empfehlung zum Impfen gibt, auch wenn der kombinierte Impfstoff zur Verfügung steht. Wenn wir uns Ihr Dia von der erhöhten Mortalität der Hepatitis A im hohen Lebensalter noch einmal vor Augen halten, dann müßte daraus vielleicht die Forderung resultieren, daß dieser Impfstoff günstiger zu bekommen sein sollte. In diesem Zusammenhang möchte ich nur noch die möglicherweise etwas hypothetische Frage stellen, ob Ihrer Auffassung nach in 20 Jahren unser Alphabet noch für die Bestimmung der Hepatitis-Viren ausreichen wird?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Das sind zwei verschiedene Fragen. Wenn man davon ausgeht, daß eine Hepatitis B-Impfung billiger ist als eine Interferon-Therapie, dann muß man einfach sagen, daß die Impfung gewiß auch langfristig kostengünstiger ist – und sie ist schließlich auch für den Patienten in psychologischer Hinsicht wesentlich angenehmer. Ich würde jeden Patienten – und die STIKO hat ja auch mittlerweile eine entsprechende Empfehlung gegeben –, besonders unsere kleinen Patienten gegen Hepatitis B und A impfen.

Dr. Niebling: Folglich meinen Sie nicht jeden Patienten, sondern jeden Bürger?

Priv.-Doz. Dr. Trautwein: Jeden Bürger, vollkommen richtig! Auf Ihre Frage,

wieviele Hepatitis-Viren wir noch zu entdecken haben, möchte ich zunächst antworten, daß wir sicher sein können, daß wir zum jetzigen Zeitpunkt die wesentlichen Hepatitis-Viren bereits kloniert haben, nämlich Hepatitis B und C, aber auch das Hepatitis A-Virus und in manchen Regionen das Hepatitis E-Virus. Da wir selbst im Moment im Rahmen eines vom BMFG geförderten Programms mit dem Primatenzentrum in Göttingen an der Klonierung neuer Viren arbeiten, können wir hierzu auch feststellen, daß wir relativ wenig Serien haben, die im Moment in Frage kommen. Von daher denke ich, es wird wohl noch andere Hepatitis-Virusformen geben, aber sicher nicht mit einer Prävalenz in der Bevölkerung von knapp 0,5% wie beim Hepatitis C-Virus.

Prof. Dr. Müller-Oerlinghausen: Vielen Dank, Herr Dr. Trautwein. Ich möchte damit überleiten zur Diskussion des Referats von Herrn Prof. Janzen. Darf ich gleich mit einer Frage beginnen: Wieviele MS-Kranke gibt es überhaupt in der Bundesrepublik und wieviel Prozent davon kommen schätzungsweise für die von Ihnen dargestellte Behandlung nach den von Ihnen erläuterten Indikationskriterien in Frage?

Prof. Dr. Janzen: Die wahre Inzidenz der MS, einschließlich Patienten mit Minimalvarianten (z.B. der benignen MS), ist sehr unsicher. In unseren EDV-Dateien haben wir alle schweren Fälle aus Deutschland, etwa 120.000 an der Zahl, verzeichnet. Die Anzahl der Minimalvarianten, die eventuell nicht oder nur mit Minimalsymptomen erkannt werden, wird m.E. als zu gering eingeschätzt. Es gibt eine neue niederländische Studie, die zeigt, daß die MS möglicherweise zunimmt. Die Frage, wieviele Patienten in der Bundesrepublik Deutschland für die Therapie in Betracht kommen, würde ich mit etwa einem Drittel beantworten. Dann kämen wir auf eine Zahl von ungefähr 30.000-40.000 Patienten.

Dr. Harjung: Ich möchte den Aspekt der Therapiedauer noch einmal vertiefen. Woran orientieren sich der Hausarzt, der Neurologe oder das Zentrum im Falle des Ansprechens, also der Verminderung der Aktivität und Frequenz der Schübe, und im Hinblick auf Preis und Dauer der Therapie? Und welche Empfehlungen würden Sie zur Qualitätssicherung geben?

Prof. Dr. Janzen: Der Patient erwartet ja nicht primär eine Abnahme seiner MS-Herde in der Kernspintomographie wie im Studienprotokoll erfaßt, sondern er erwartet eine Besserung oder Stabilisierung seines Zustandes. Man muß, wie Sie wissen, bei chronisch Kranken zusätzliche Maßstäbe anlegen. Wenn ein Patient rollstuhlpflichtig ist, aber seine Hände noch benutzen muß, weil er z.B. noch als Goldschmied arbeitet, dann ist für ihn, der nach dem Studienprotokoll nicht mehr behandelt würde, eine Therapie mit Beta-Interferon dennoch zu erwägen. Für mich steht daher die Gesamtbeurteilung eines Patienten in allen seinen Bezügen am Anfang.

An zweiter Stelle steht für mich als Neurologe die Compliance. Das heißt, die Zumutbarkeit der Therapie einschließlich der Applikation und Nebenwirkungen muß für den Patienten angemessen sein. Der Arzt – und nicht nur der Betroffene selbst – muß beurteilen, ob der Patient die Therapie durchhalten können. Neurologisch ist aber auch ein realistisches Ziel der Therapie zu formulieren, dies ist stark von der ärztlichen Erfahrung, manchmal wohl auch Hoffnung getragen: Kann sich die Feinmotorik, kann sich die Spastik bessern?

Der dritte Gesichtspunkt ist, daß die Verträglichkeit im Rahmen der sonstigen Therapie gegeben ist und eine positive Motivation vorherrscht. Dann würde ich nach zwölf Monaten vor der Weiterführung der Therapie ein bestätigendes MR für angezeigt halten. Habe ich jedoch Zweifel daran, ob die Therapie wirksam ist, dann könnte ich mir vorstellen, daß ich das MRT auch häufiger einsetzen würde, um frühzeitiger

zu erkennen, ob es eine ineffektive Therapie ist. Denn auch ein Wirksamkeitsnachweis über bisher 2-5 Jahre sagt ja nicht, daß erst nach diesem Zeitraum entschieden werden muß, ob eine Therapie weitergeführt wird. Er besagt nur, daß in einer Studie eine Wirksamkeit noch erkennbar ist, und daß es bei positivem Verlauf nicht notwendig ist, vorher aufzuhören.

Dr. Niebling: Wenn wir es hier mit einer möglicherweise sehr lange durchzuführenden Therapie und mit einer hohen Anzahl von infrage kommenden Patienten zu tun haben, dann wäre es gewiß ideal herauszufinden, welche Gruppe von Patienten möglicherweise von einer Therapie profitiert. Sind Ansätze bzw. prädiktive Parameter zu formulieren, nach denen man beurteilen kann, ob dieser oder jener Patient etwas von einer bestimmten Maßnahme haben wird, oder ob man a priori eine Therapie zurücksetzen bzw. alternative Verfahren suchen und anwenden sollte?

Prof. Dr. Janzen: Die Entscheidungskriterien, welche die MS-Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie für die Indikation vertreten, sind eine hohe Schubfrequenz, ein noch frühes Erkrankungsalter und ein „aktives“ MRT, also kontrastmittelanreichernde Herde im MRT. Allerdings bildet sich in den USA der Trend heraus, daß fast schon mit Diagnosestellung „MS“ die Therapie begonnen wird. Leider sind verlässliche Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie oder für einen risikoreichen Verlauf nicht bekannt.

Dr. Odenbach: Bisher war MS die häufigste Erkrankung des Nervensystems, mit der wir ambulant und stationär konfrontiert wurden. Sehr bemerkenswert war dabei immer das Problem der organischen Wesensänderung, die z.T. gleichverlaufend, z.T. aber doch auch von Schüben unemerkt deutlich wurde. Auffallend war ferner, daß die meisten Patienten ihr schweres Schicksal und konkret ihre Schübe mit einer

relativen Gelassenheit, ja manchmal sogar mit einem Optimismus wahrgenommen haben. Noch heute erhalte ich von Zeit zu Zeit Telefonanrufe eines alten Patienten, der mir gegenüber behauptet, es gehe ihm ausgezeichnet und er fühle sich wunderbar, dabei ist er rollstuhlbedürftig und im Grunde absolut hilflos.

Mit anderen Worten: Dieser Aspekt wurde bei der Benennung der Kriterien nicht aufgeführt, wobei doch gerade die Psychopathometrie erhebliche Fortschritte gemacht hat. Die Frage, die ich jedoch hieraus ableiten möchte, lautet: Sind die psychopathologischen Veränderungen, die ja bei fast allen Patienten mit einer Enzephalomyelitis disseminata alias MS eingetreten sind, überhaupt schon einmal kontrolliert worden?

Prof. Dr. Janzen: Ja, wobei allerdings die kognitiven Leistungsstörungen und die emotionalen Veränderungen, die Sie angedeutet haben, natürlich nicht im Mittelpunkt solcher Studien standen. Aber wenn man die Progression dieser Krankheit wirklich bewerten will, muß man die psychopathologischen Befunde auch für die Therapieindikation mit einbeziehen. Wenn man einem Patienten den Rat geben soll, Beta-Interferon zu nehmen, dann muß man auch wissen, ob seine eigene Einschätzung stimmig ist. Dazu muß man die von Ihnen erwähnten Sachinhalte kennen.

Es ist bekannt, daß Patienten mit scheinbar minimalen Herden ganz unbeschwert sind, daß sie unter Umständen noch gut sprechen und gehen können und dabei vielleicht sogar eher munter und hyperthym sind. Doch das sind auch Krankheitssymptome. Als Ärzte sollten wir in dieser Hinsicht sensibel und uns darüber im klaren sein, daß dies als ein wichtiger Teil des Globalurteils mitberücksichtigt werden muß und daß sich hier ein hervorragendes Feld für die Kooperation mit dem Hausarzt ergibt. Er kann dem neurologischen Konsiliararzt mitteilen, ob dessen Eindruck von einem Patienten richtig ist, er kann ihm so

helfen, die Indikation für die Therapie zu finden.

Eine andere Feststellung ist für Sie in diesem Zusammenhang vielleicht noch interessant, denn sie wurde früher immer negiert: Wir wissen heute, daß das Zentralnervensystem und damit das Gehirn sehr wohl das Immunsystem über Botenstoffe beeinflussen kann. Mein Eindruck ist, daß Patienten, die eine positive Einstellung zu ihrer Krankheit haben, diese annehmen können, ohne daß sie gleichzeitig wesensverändert wirken, einen eigentlich besseren Langzeitverlauf nehmen. Solche Beobachtungen sind 'weiche Daten', die in die individuelle Indikationsstellung einfließen. Ich meine, letztlich trägt der Patient auch eine wesentliche Mitverantwortung gegenüber sich selbst und auch gegenüber der Solidargemeinschaft.

Dr. Niebling: Ich würde gern noch einmal auf die Qualität der durchgeführten Studien zurückkommen. Es ist sicher sehr schwierig, bei dieser Erkrankung Studien mit großen Patientenzahlen durchzuführen. Zum einen stellt die Verbindung mit den bekannten Nebenwirkungen gewiß allein schon ein Problem dar. Außerdem sind die ethischen Probleme bei der Weiterführung der Studien zu berücksichtigen, wenn eindeutige Wirkungen nachgewiesen werden. Ich habe auch gelesen, daß die nordamerikanische Studie nicht nach der Intent-to-treat-Methode analysiert wurde, sondern daß nach fünf Jahren nachuntersucht wurde und daß zu diesem Zeitpunkt nur noch sehr wenige der ursprünglich befragten Patienten lebten, so daß statistische Aussagen eigentlich nicht mehr möglich waren. Können Sie zu diesem Zusammenhang kurz etwas sagen?

Prof. Dr. Janzen: Es ist natürlich äußerst schwierig, an dieser Stelle nach den besagten Kriterien eine vergleichbare „Studien“-Klientel, wie wir sie vorhin etwa bei den Gefäßrisikofaktoren vorgestellt bekommen haben, zusammenzustellen. Ich darf

Sie nur auf das Problem aufmerksam machen, daß in diesen Studien ja ausschließlich das Kernspintomogramm des Gehirns als morphologischer Verlaufsparemeter benutzt wurde, obwohl im EDSS, der den klinischen Behinderungsgrad mißt, das Ausmaß der Erkrankung des Rückenmarks für die Ausbildung der Symptome wahrscheinlich viel essentieller ist. Deshalb könnte ich mir vorstellen, daß die Progression im Gehirn und die Progression im Rückenmark möglicherweise unterschiedlich zu bewerten sind. Wir müssen also in der Lage sein, zwischen der Herdmenge (total lesion load, zerebral und spinal) und dem klinischen Bild bessere Korrelationen herzustellen. Momentan können wir zwar sagen, daß die Zahl der Herde zunimmt, wenn der EDSS ansteigt, in bezug auf den einzelnen Patienten liegen solche Daten aber oft nicht vor.

Ich denke, daß solche Inhomogenitäten in gewisser Weise den Alltag, d.h. die Heterogenität der individuellen Krankheitssituation, widerspiegeln. Deswegen kann man eine einzelne Studie nicht kritisieren. Freilich könnte man künftig auch die anderen Parameter besser berücksichtigen, also die immunologischen Parameter, HLA-Typisierungen und ähnliches. Doch für mich besteht bei der Bewertung der Studien noch ein weiteres Problem: Zum einen ist in beiden Gruppen bei Schüben Cortison verwendet worden, so daß die Beta-Interferon-Therapie letztlich immer eine Kombinationstherapie war. Wir wissen, daß Cortison in hohen Dosierungen (1000 mg / 5 Tage), so wie es vorgeschrieben war, eben auch eine verlaufsbeeinflussende Wirkung hat. Die Bewährung der Therapie mit Beta-Interferon unter Langzeit-/Endlos-Bedingungen steht noch aus. Abschließend möchte ich all jenen Patienten meine besondere Anerkennung aussprechen, die bereit waren und noch sind, in einer solchen Studie doppelblind zwei Jahre bewußt auf andere Medikamente zu verzichten. Eine solche Placebogruppe bei einer chronischen Erkrankung ist m.E. für den Neurologen ein grundsätzliches ethi-

sches Problem, das ich an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen möchte, ist es doch in unserer derzeitigen Konzeption von Therapiestudien angelegt.

Prof. Dr. Müller-Oerlinghausen: Vielen Dank, Herr Prof. Janzen. Ich möchte das Plenum damit zur Diskussion des Beitrags von Herrn Prof. Gastpar aufrufen, in dem es ebenfalls um ein sehr aktuelles Therapieproblem ging, nämlich um die Therapie dementieller Erkrankungen mit Tacrin.

Dr. Niebling: Die Haltung der niedergelassenen Ärzte zur Frage der Verabreichung nootroper Substanzen ist bekanntlich recht ambivalent. Zum einen wird sie bestimmt von einem therapeutischen Nihilismus, indem viele sagen, es nützt ja doch nichts, ich sehe keine Fortschritte. Zum anderen wird sie aber auch von einer Sicherheit bestimmt, die man mit einem geflügelten Wort Mark Twains beschreiben könnte, der einmal sagte: „Mit einem Hammer in der Hand sieht alles wie ein Nagel aus.“ Bei dieser zweiten Position geht es also um den ungezielten Einsatz von Substanzen. Auch und gerade mit Blick auf diese Ambivalenz möchte ich Ihnen dafür danken, daß Sie sich im Hauptteil Ihres Vortrags dezidiert auf die diagnostischen Kriterien konzentriert haben, weil wir ja in der Praxis sehr vehement mit der Forderung nach Therapie konfrontiert werden – sei es durch die Angehörigen, sei es durch den Patienten selbst.

Hier schließt sich meine Frage zu den von Ihnen erwähnten Studien über die Beurteilung des Tacrin an. Ich habe gelesen, daß die Abbruchraten in diesen Studien zum Teil sehr hoch waren, nämlich bis zu 78% im Hochdosisarm. Gibt es Möglichkeiten, dies zu überprüfen, damit nicht die Behauptung im Raume stehen bleibt, daß es sich hinsichtlich der Wirksamkeit des Tacrin vielleicht nur um ein reines Rechenartefakt handelt? Ist es möglich, diejenigen Patienten herauszunehmen, die Tacrin in der Normaldosis nicht vertragen?

Prof. Dr. Gastpar: Ich denke, man muß davon ausgehen, daß die Diagnosen korrekt sind. Wenn man am Anfang korrekte Diagnosen gestellt hat, dann kann man auch eine Prognose bezüglich des statistisch wahrscheinlichen Verlaufs stellen. Von daher spielt die Abbruchrate eine nicht so große Rolle. Man kann auch bei einer kleineren Gruppe noch sehen, ob das dem Spontanverlauf entspricht oder ob eine Besserung vorliegt. Natürlich entspricht es nicht dem Intent-to-treat-Prinzip, wo vielleicht 20% positiver Outcome die Frage nach der Ökonomie und der echten Wirkung aufkommen läßt. Wenn man aber tatsächlich den Spontanverlauf der Krankheit einbezieht (und den kennen wir ja) und die Ausgangslage der Patienten richtig definieren kann, dann meine ich, kann man auch bei großen Abbruchraten, die ja durch ganz unterschiedliche Bedingungen hervorgerufen werden, trotzdem noch eine Wirksamkeit nachweisen. Man muß sehen, daß viele dieser Abbrüche nicht etwa nur durch Nebenwirkungen verursacht wurden, sondern auch durch die persönliche Situation der Patienten, also z.B. dadurch, daß die Angehörigen keine Lust mehr hatten, dieses komplizierte Procedere weiter mitzumachen. Es gibt also die unterschiedlichsten Gründe. Und von daher kann man von dieser Abbruchrate nicht etwa sagen, daß hier die Nichtwirksamkeit der Substanz ursächlich ist, sondern die Applizierbarkeit der Substanz. Und daran wird im Moment ja auch gearbeitet.

Prof. Dr. Wink: Natürlich wird die Aussagekraft einer Studie erheblich eingeschränkt, wenn die Abbruchrate groß ist. Ich meine, mit einer Intent-to-treat-Analyse wird ja die Absicht verfolgt, daß man irgendeinen Bias verhindern möchte. Es ist doch kein Zufall, wenn Angehörige die Prozedur nicht mehr mitmachen wollen. Das kann einfach daran liegen, daß es dem Patienten besser oder schlechter geht. Dies kann also schon eine gewisse Selektion darstellen.

Zum zweiten dürfen Sie nicht vergessen, es war eine placebokontrollierte Studie. Dadurch bekommen Sie natürlich ungleiche Verteilungen in beiden Gruppen. Ein weiteres sehr wichtiges Argument stellen die biometrischen Tests dar, die wir durchführen, etwa die t- oder die Chi-Quadrat-Tests. Sie beruhen darauf, daß die Verteilungen gleich sind. Wenn das nicht mehr der Fall ist, erhalten Sie Signifikanzen, die nichts wert sind. Mit anderen Worten: An sich ist das schon eine erhebliche Einschränkung für die Interpretation dieser Studien.

Prof. Dr. Gastpar: Dazu möchte ich nur zwei Bemerkungen machen. Erstens: man kann in solchen Studien durch eine Per-Protokoll-Analyse einiges retten; zweitens: indem man die Drop-Out-Populationen in beiden Armen miteinander vergleicht. Meines Wissens ist dies aber bei den vorliegenden Studien bisher nicht gemacht worden, so daß die Kritik durchaus berechtigt ist.

Prof. Dr. Müller-Oerlinghausen: Nein, durch eine Per-Protokoll-Analyse ist da nichts zu retten, denn die Fehler (nämlich Nichtberücksichtigung von Bias, Nichtberücksichtigung der Gleichverteilung und Nichtberücksichtigung der entsprechenden Validität der Tests) werden ja genau hier gemacht. Man muß eben die Gruppe, die ausgefallen ist, untersuchen, man muß herausfinden, wie die Erfolge sind, warum diese ausgefallen sind, und dann ist noch eine Interpretation möglich. Möglicherweise ist das hier geschehen und deshalb auch die Zulassung erfolgt.

Prof. Dr. Gastpar: Dies ist nicht nur ein Problem der Tacrin-Studien, denn wir hatten dieses Problem ja auch schon früher bei Nootropika-Studien. Die Tatsache, daß aufgrund der Tödlichkeit der Krankheit zum Schluß von Langzeitstudien eben nur noch eine immer kleiner werdende Zahl von Patienten übrigbleibt, stellt mithin ein grundsätzliches Problem dar.

Dr. Harjung: Uns Niedergelassenen ist die Substanz Tacrin zunächst als Mittel zur Behandlung früher Stadien vorgestellt worden. Hierin liegt m.E. das eigentliche Problem, schließlich haben Sie soeben selbst darauf hingewiesen, daß die Frühdiagnose letztlich ein Mosaik aus Psychometrie, Psychopathologie und der Beobachtung des Verhaltens ist. Es muss also Facharzt und Hausarzt zusammenarbeiten, doch nach meinem bisherigen Eindruck wird die Frühdiagnose häufig gar nicht oder falsch gestellt. Dabei liegt gerade hier jene Zeitspanne, in der die Substanz zum Einsatz kommen und eventuell wirken sollte. Es geht also kostbare Zeit zur Behandlung verloren. Stellt nicht angesichts dieser Realität die Frage ein ganz anderes Problem dar, ob man im letzten Jahr, bevor ein Patient wegen der Schwere seiner Erkrankung bereits in ein Pflegeheim muß, die Substanz noch wirklich sinnvoll einsetzen kann und soll?

Prof. Dr. Gastpar: Die Frage der Frühdiagnose ist tatsächlich eine Schlüsselfrage, denn es ist ja klar, daß die Therapiechancen bei einem degenerativen Prozeß mit früherem Beginn auch steigen. Die Zugänglichkeit zu einer präzisen Diagnose spielt insofern eine große Rolle. Wir haben das in der Memory-Klinik in Essen gesehen, in der Leute nicht nur 2-3 Stunden, sondern auch von ebensovielen Spezialisten untersucht und fundiert diagnostiziert wurden. In einer niedergelassenen Praxis ist das natürlich kaum zu leisten. Insofern sehe auch ich hier tatsächlich ein großes Problem, denn in einer halben Stunde am Rande des üblichen Praxisalltags oder am Abend ist dies nur mit Mühe zu lösen. Dafür brauchen wir neue Modelle.

Prof. Dr. Müller-Oerlinghausen: Hinzu kommt außerdem, daß wir für die Patienten mit leichten dementiellen Störungen keine Belege für die Wirksamkeit der Nootropika haben. Aus diesem Dilemma kommen wir im Augenblick nicht heraus, denn – ich weise darauf noch einmal hin – Patienten mit

leichten dementiellen Störungen wurden an den Studien nicht beteiligt. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Behandlung dementieller Störungen werden wir diesen Gesichtspunkt deswegen auch offenlassen müssen, denn dazu können wir aus besagten Gründen keine Mitteilungen machen.

Prof. Dr. Janzen: Mich hat die Anzahl von somatischen Erkrankungen, die bei Ihnen unter der Flagge Demenz firmieren, erschreckt, obwohl es sich dabei doch schon – so nehme ich an – um eine bereinigte Zahlenangabe handelt. Deshalb würde es mich erstens interessieren, um welche Krankheiten es sich handelte. Und zweitens würde ich von Ihnen gern erfahren, welche Zusatzdiagnostik Sie im Vorfeld vorschlagen würden, z.B. ein EEG, eine Kernspintomographie oder andere spezielle Verfahren (NEURO-PET). In der neurologischen Ambulanz kommen viele Patienten vor, welche Gedächtnisstörungen als das Leitsymptom angeben. Soll man dann als Neurologe oder Psychiater an einem Kernspintomographen, auf dem man vielleicht hier und da einen kleinen „Fleck“ sieht, interpretieren, ob die Gedächtnisproblematik von diesen kleinen Herden herrührt? Von einem solchen Leitsymptom geht aber nicht nur eine unter Umständen kostenträchtige Diagnostik sondern natürlich auch eine spezifische Erwartungshaltung aus. Wie gehen Sie damit um?

Prof. Dr. Gastpar: Die Zahlen, die ich erwähnt habe, sind in der genannten Memory-Klinik unabhängig von der psychiatrischen Klinik erhoben worden. Dies ist bewußt so gemacht worden, um den Patienten einen Zugang ohne Stigmatisierung zu ermöglichen. Unter anderem hat dies dazu geführt, daß wir Wartezeiten von einem halben Jahr haben, weil sich relativ viele Leute aus der weiteren Umgebung eine entsprechende fachärztliche Untersuchung erhoffen. Hinsichtlich der somatischen Dia-

gnosen habe ich an dieser Stelle keine harten Daten verfügbar, doch ich kann auf zwei Dinge hinweisen, die hierbei immer wieder eine Rolle spielen: Das eine sind Schilddrüsenerkrankungen, die auch sonst offenbar unterdiagnostiziert werden, und auf der anderen Seite Komplikationen im Zusammenhang mit klassischen kardiovaskulären Erkrankungen, die im Alter natürlich zu entsprechenden zusätzlichen Problemen führen, aber offenbar z.T. auch nicht optimal behandelbar sind. Das sind die beiden größeren Gruppen.

Prof. Dr. Janzen: Wenn Sie also die Syndromdiagnose Demenz gestellt haben, würden Sie dann für die Verbesserung der Differentialdiagnose weitere Hintergrundinformationen wie etwa PETs anfordern, denn für viele aufgeklärte Patienten erscheint die Diagnose Demenz vom Alzheimer-Typ nur mit PET möglich.

Prof. Dr. Gastpar: Wir wissen ja, daß die beiden darstellenden Verfahren aus der Röntgenologie letztlich keinen Beweischarakter haben, daß sie zwar ein zusätzliches Argument darstellen, nicht aber den Wert etwa einer Blutdruckmessung bei Hypertonie haben. Deshalb sind sie auch nicht obligat. Ich denke, letztlich liegt das Gewicht in der Diagnostik zum einen auf den drei Säulen, die ich genannt habe, und zum anderen auf der Labordiagnostik. Dort kann man schon sehr vieles ausschließen. Alles andere sind Zusatzdiagnostiken, die nur in einzelnen schwierigen Verdachtsfällen Anwendung finden. Insofern ist es m.E. nicht richtig, die Forderung zu erheben, daß alle diese Patienten ein CT haben müssen.

Dr. Niebling: Ich möchte mit Blick auf die Schwierigkeiten mit den psychometrischen Tests erwähnen, daß der „Mini-Mental-State“-Test wirklich einfach durchzuführen ist. Etwa so: Es kommt ein Patient, und den läßt man drei Begriffe aufzählen, ich nehme dazu immer „Apfel“, „Tafel“, „Pfennig“. Anschließend lasse ich ihn von

100 fortlaufend 7 subtrahieren, bis er bei 65 ist, und dann stelle ich die Frage, ob er sich noch an die drei besagten Begriffe erinnert. Das können manche nicht und erreichen dadurch von insgesamt 30 möglichen Punkten nur 27 oder 28. Allerdings wird man dann häufig mit der Forderung konfrontiert: „Weil ich solche Dinge immer so schnell vergesse, müssen Sie mir jetzt etwas dagegen verschreiben“. – Und das ist die Schwierigkeit.

Prof. Dr. Müller-Oerlinghausen: Ich meine, diese Schilderung aus dem Praxisalltag war ein schönes Schlußwort. Ich habe es sehr begrüßt, daß Herr Prof. Gastpar den Wert der Diagnostik besonders herausgestellt hat und auch mit Bezug auf eine indikationsgerechte sowie wirtschaftliche Therapie auf die Wichtigkeit eines Auslaßversuches hingewiesen hat. Deshalb möchte ich noch einmal zum Abschluß betonen, daß man die immer wieder angegriffenen kleinen Effekte der Nootropika vorurteilsfrei betrachten und mit den Effekten von ganz anderen Pharmakaklassen vergleichen sollte, über deren Wichtigkeit überhaupt kein Zweifel zu herrschen scheint. Dann wird man nämlich rasch feststellen, daß sich die Nootropika diesbezüglich nicht wesentlich von vielen anderen Substanzklassen, die auch für langfristige Behandlungen eingesetzt werden, unterscheiden. Denken Sie z.B. einmal an Migräne-Prophylaktika. Kein Mensch kommt auf die Idee zu behaupten, dies sei eine „umstrittene“ Therapie, die man aus der Erstattungspflicht streichen könne, auch wenn die Effekte im Vergleich zu den Placebo-Effekten noch so klein sind. Mit anderen Worten: Hier wird auf Kosten einer Gruppe von Kranken, die sich besonders schwer wehren kann, nämlich auf Kosten der Alzheimer-Kranken, mit zweierlei Maß gemessen. Das muß einmal deutlich gesagt werden.