

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. U. Schwabe, Prof. Dr. med. R. Lasek, J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Redaktion

N.N.

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55
www.akdae.de
e-mail: avp@akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,
Telefon: 021 74/746858, Telefax: 021 74/746859
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2005



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Das aktuelle Thema

- Liebe Leser... Seite 98
- Therapiefreiheit ist ein kostbares Gut – Was lernen wir aus den Vorgängen um die Coxibe? Seite 98
- Lehren aus der Vioxx®-Diskussion Seite 100

Therapie aktuell

- Grippeimpfung zur Senkung der Mortalität bei koronarer Herzkrankheit Seite 102
- Immunprophylaxe der Hepatitis-B-Virus-Infektion Seite 103
- Therapie der pulmonalen Hypertonie Seite 106
- Therapie der HIV-Infektion im Jahr 2005 Seite 108
- Typische Fehler bei der Behandlung mit Psychopharmaka Seite 110
- Atypische Depot-Neuroleptika: Verbesserung von Compliance und Verträglichkeit? Seite 112
- Amiodaron oder Sotalol gegen Vorhofflimmern? Seite 114

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- VEGF-Antagonist Pegaptanib – ein weiterer medikamentöser Ansatz bei der neovaskulären exsudativen Form der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) Seite 115
- Vitamin D – nicht nur gut für Knochen, sondern auch für Muskeln? Seite 116
- Die überaktive Blase Seite 118

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Vorsicht vor Grapefruitsaft-induzierten Arzneimittelinteraktionen Seite 119
- Schmerzmittelabhängigkeit nach Analgetikatherapie Seite 120
- Das Serotoninsyndrom und seine Behandlung Seite 122
- Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko nach Impfungen und Infektionen Seite 124

Zitate

- Behandlung neuropathischer Schmerzen Seite 124
- Akupunktur zur Migräneprophylaxe Seite 125

Aus der Praxis – Für die Praxis

- Gammaglobuline bei multipler Sklerose ohne Wirkungsnachweis Seite 126
- Leserbrief: „Coxibe“ und „Hormontherapie in den Wechseljahren“ – oder was beides miteinander zu tun hat. Seite 127

In eigener Sache

- Therapie-Symposien der AkdÄ Seite 128

Liebe Leser,

Die Ereignisse um die Coxibe haben sich in fast jeder Praxis ausgewirkt. Die Patienten fragen und die Ärzte, die besten Wissens und Gewissens diese Präparate oft längere Zeit verordnet haben, kommen in Erklärungszwang. Die AkdÄ hat kritisch zu den Risiken der Coxibe frühzeitig und ausführlich im Deutschen Ärzteblatt und in AVP Stellung genom-

men (AVP 1/2005, Seite 3). Diese Stellungnahme ist nach wie vor aktuell. Jedoch hat die umfangreiche Diskussion zu dem Gesamtkomplex der Nutzen-Risiko-Bewertung der Coxibe in der Folgezeit eine Menge prinzipieller Fragen aufgeworfen. Wir haben daher zwei bekannte Pharmakologen gebeten, zu diesem Fragenkomplex Stellung zu nehmen. Einer

von ihnen war an der Abfassung des oben genannten Positionspapiers der AkdÄ maßgeblich beteiligt. Die Sichtweisen der beiden Autoren überschneiden sich nicht, ergänzen sich aber. Wir sind sicher, dass Sie beide Artikel mit Gewinn lesen werden.

Die Redaktion

Therapiefreiheit ist ein kostbares Gut – Was lernen wir aus den Vorgängen um die Coxibe ?

Therapiefreiheit ist ein kostbares Gut, sie darf nicht zur Therapiebeliebigkeit verkommen oder in Therapieanarchie entarten. Ein aktuelles und warnendes Beispiel bieten die Vorgänge um die Cyclooxygenase-2-Hemmer (Coxibe). Ein umfassender Grundsatzartikel zu diesem Problem erschien Anfang dieses Jahres (1).

Nachfolgend soll auf Grund der Marktrücknahmen von Vioxx®, (Rofecoxib) am 30.09.2004 und von Bextra® (Valdecoxib) am 07.04.2005 sowie anhand neuer Studienergebnisse besonders auf die kardiovaskulären Risiken der Coxibe eingegangen werden.

Studienglossar

CLASS	Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study, 2000 (2)
VIGOR	Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, 2000 (3)
TARGET	Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial, 2004 (4;5)
APPROVe	Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx, 2005 (6)
APC	Adenoma Prevention with Celecoxib, 2005 (7)

Überzogene Erwartungen

Spätestens seit der VIGOR-Studie wird von einer 50-prozentigen (relativen) Risikoreduktion für gastrointestinale Komplikationen durch Rofecoxib im Vergleich zu klassischen NSAR gespro-

chen. Selbst als das »Aus für den Klassenprimus – Rofecoxib« kommentiert wurde (8), blieb es bei dieser Sprachregelung, die vermuten lässt, dass für jeden zweiten Patienten ein Nutzen resultiert. Wie der NNT-Wert aber verrät, hat nur jeder 62. Patient einen Vorteil von Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen (Tabelle 1). Diese Desinformation reicht bis in die Laienpresse, wenn ein freier Journalist den Lesern der „Volksstimme“ in Sachsen-Anhalt das in Deutschland noch nicht zugelassene Lumiracoxib mit der Formulierung avisiert, dass „im Vergleich zu Ibuprofen und Naproxen die Magenkomplikationen um 79 Prozent“ gesenkt würden (9). In Tabelle 1 ist zu sehen, dass der ARR-Wert tatsächlich bei 0,72% liegt, was einer völlig bedeu-

tungslosen NNT = 139 (!) entspricht. Also: konsistente Desinformation der Ärzte und Patienten auf der ganzen Linie. Wen kann es noch wundern, dass im Deutschen Ärzteblatt geklagt wird, die Marktrücknahme von Vioxx® sei

„eine Hiobsbotschaft für etwa 84 Millionen Patienten“ (8).

In der CLASS-Studie, die über 12 Monate lief, wurden nur die Ergebnisse der ersten sechs Monate publiziert (2). Die Probleme mit Rofecoxib traten aber erst in den Monaten danach auf. Dies wurde der Öffentlichkeit verschwiegen!

Kardiovaskuläre Risiken

Alle bisher in klinischen Studien geprüften Coxibe zeigen kardio-zerebrovaskuläre Risiken. Im Vergleich zu den NSAR liegt die Ereigniserhöhung (negativer ARR-Wert) bei 0,11% (TARGET) bis 0,3% (VIGOR), im Vergleich zu Placebo wurden Werte zwischen 1,3% und 2,1% (APC) ermittelt (Tabelle 2). Die CLASS-Studie ist nur scheinbar eine Ausnahme. Da eine Begleitmedikation mit ASS zugelassen war, wurde der negative Effekt von Celecoxib kompensiert. Auch in TARGET betrug die Ereigniserhöhung bei Patienten unter ASS-Schutz nur 0,06%.

Über den Umgang mit innovativen Arzneimitteln

Zweifellos war die Idee sehr verlockend, durch den Einsatz von Coxiben die Probleme zu minimieren, die bei den klassi-

Tabelle 1: Gastrointestinale Komplikationen (GIT-K), Blutung, Perforation, Ulkus, Magenausgangsstenose in CLASS, VIGOR und TARGET

Studie	NSAR GIT-K (%)	Coxib GIT-K (%)	ARR %	NNT n	RRR %
CLASS	Ibuprofen (2.400 mg/Tag) Diclofenac (150 mg/Tag) 36,8	Celecoxib (800 mg/Tag) 31,4	5,4	18	14,7
VIGOR	Naproxen (1000 mg/Tag) 3,0	Rofecoxib (50 mg/Tag) 1,4	1,6	62	53,3
TARGET*	Naproxen (1000 mg/Tag) Ibuprofen (2.400 mg/Tag) 0,92	Lumiracoxib (400 mg/Tag) 0,20	0,72	139	78,2

*Patienten ohne zusätzliche Aspiringabe

ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion): NSAR % minus Coxib %

NNT: number needed to treat (100 dividiert durch ARR)

RRR: relative Risikoreduktion (ARR multipliziert mit 100, dividiert durch NSAR %)

schen NSAR auftraten, obwohl schon vom Wirkmechanismus her mit kardiozerebrovaskulären Risiken zu rechnen war (1). Coxibe hätten als Alternativen bei NSAR-Risiko-Patienten vermutlich langfristig ein unumstrittenes „Nischendasein“ geführt. Was der Substanzgruppe zum Verhängnis wurde, war die deutliche Überbewertung des therapeutischen Nutzens und das Verschleiern der Risiken. So führte der hemmungslose Gebrauch (oder sollte man sagen: Missbrauch?) zum Desaster. Was lernen wir daraus für die Zukunft?

1. Die Mitglieder des Vereins Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. sollten ihren »Benimm-Kodex« besser beachten. Hier heißt es in § 3 (1): „Die Ärzte dürfen in ihren Therapie-, Verwaltungs- und Beschaffungsentscheidungen nicht in unlauterer Weise beeinflusst werden“. Unlauter sind jedoch Erfolgsmeldungen auf der Basis der Angaben von RRR-Werten ohne Kontextinformationen. Diese Werte sind immer beeindruckend hoch und liegen in der Regel im zweistelligen Bereich.

2. Die Forderung nach industrieunabhängigen Meinungsbildnern dürfte wohl utopisch sein. Aber auch industrienahe Meinungsmacher sollten sich am »Benimm-Kodex« orientieren. Das betrifft Fortbildungsartikel und Fortbildungsveranstaltungen gleichermaßen. Alles andere ist – vorsichtig formuliert – unredlich oder unlauter.

3. Die Redakteure entsprechender Zeitschriften mit Fortbildungsprofil (z.B. Deutsches Ärzteblatt, DMW u. a.) sollten in ihren Autorenhinweisen fordern, dass

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Ereignisse nach Coxiben im Vergleich zu klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Plazebo

Studie	Ereignis	NSAR/Plazebo %	Coxib %	ARR n	NNH/NNK n	NNT n
CLASS	Herz-Kreislauf	Ibuprofen (2.400 mg/Tag) Diclofenac (150 mg/Tag) 1,0	Celecoxib (800 mg/Tag) 0,9	0,1	–	1000
VIGOR	Herzinfarkt	Naproxen (1000 mg/Tag) 0,1	Rofecoxib (50 mg/Tag) 0,4	- 0,3	333	–
TARGET*	Kardiozerebrovaskulär	Naproxen (1000 mg/Tag) Ibuprofen (2.400 mg/Tag) 0,39	Lumiracoxib (400 mg/Tag) 0,50	- 0,11	909	–
APPROVe	Kardiovaskulär	Plazebo 2,0	Rofecoxib (25 mg/Tag) 3,6	- 1,6	62	–
APC	Kardiozerebrovaskulär	Plazebo 2,5	Celecoxib (400 mg/Tag) 3,8 Celecoxib (800 mg/Tag) 4,6	- 1,3 - 2,1	77 48	–
Nussmeier (10)	Kardiozerebrovaskulär	Plazebo 0,5	Parecoxib plus Valdecoxib** 2,0	- 1,5	67	–

* Patienten ohne zusätzliches ASS

** Parecoxib intravenös über 3 Tage, anschließend 10 Tage Valdecoxib (40 mg/d)

ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion), negative Werte bedeuten Ereigniserhöhung! NNT: number needed to treat NNH: number needed to harm

NNK: number needed to kill

neben den RRR-Werten zumindest auch die ARR-, NNT-, NNH- und NNK-Werte angegeben werden, wenn quantitative Therapiebewertungen vorgenommen werden. Auch Leitlinien und Behandlungsrichtlinien sollten unter diesem Aspekt bearbeitet und/oder überarbeitet werden. Dies gilt auch für die „Therapieempfehlungen“ der AkdÄ.

4. Ärzte sollten sich daran gewöhnen, Pharmareferenten und Meinungsbildner bei jeder Gelegenheit nach den therapie-relevanten NNT-Werten zu befragen. Erfolgt keine ausreichende Antwort, ist Skepsis angezeigt!

5. Ob die vorgesehene Umwandlung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in eine Deutsche Arzneimittellagentur (DAMA) als „Dienstleister der pharmazeutischen Industrie“ der Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln dient, darf begründet angezweifelt werden.

Literatur

1. Brune K, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U: Hinweise zur Risikominderung bei Anwendung von Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxiben). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 3-8.

2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid

arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.

3. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.

4. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E et al.: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–674.

5. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA et al.: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675–684.

6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al.: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *APPROVe Investigators*. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.

7. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal

adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–1080.

8. Krüger K: Rofecoxib. *Aus für den Klassenprimus*. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101: A2789–2790.

9. Seidenfaden U: Magenschonende Therapie stößt noch häufig auf Probleme (04. Dezember 2004). *Volkstimme Sachsen-Anhalt* 2004.

10. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al.: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081–1091.

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

FAZIT

Der Aufstieg und der Fall der Coxibe verdeutlicht die Verantwortung aller im Gesundheitswesen verantwortlichen Tätigen. Wenn wir uns das kostbare Gut »Therapiefreiheit« erhalten wollen, müssen pharmazeutische Industrie, Gesundheitsbehörden, Meinungsbildner und Ärzte mit notwendigen Innovationen sachlich, zurückhaltend und redlich umgehen.

Lehren aus der Vioxx®-Diskussion

Die Wogen der öffentlichen Diskussion über die Gefährlichkeit der so genannten Cyclooxygenase-2-Hemmer glätten sich langsam. So können erste Analysen versucht werden. Sie sollen uns helfen, die richtigen Lehren aus der nunmehr fast einjährigen Diskussion zu ziehen. Es zeichnet sich ab, dass alle Cyclooxygenasehemmer, d.h. auch die traditionellen, bewährten und preiswerten (z.B. Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen) genauso wie Rofecoxib (Vioxx®), Celecoxib (Celebrex®) und Valdecoxib (Bextra®),

grundsätzlich das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Als Ursache steht heute – im Gegensatz zu vor einem Jahr – die Annahme im Vordergrund, dass die Hemmung der Bildung bestimmter Gefäßschutzstoffe (Prostazykline) durch selektive und nicht-selektive Hemmer zu einer Progredienz der Artherosklerose und zu einer erhöhten Inzidenz von thromboembolischen Prozessen führt.

Die Langzeitanwendung der Coxibe in großen Patientengruppen zur Analyse

ihrer möglichen Wirkung bei der Prävention des Dickdarmkrebses und der Alzheimer Krankheit hat uns gezeigt, dass der langjährige, regelmäßige Gebrauch dieser Wirkstoffe das Risiko erhöht, an Herzinfarkten und Schlaganfällen zu erkranken. Die traditionellen NSAR (nicht-selektive Hemmer) sind früher nie über Zeiträume von mehr als drei Monaten untersucht worden, weil Patienten – genauso wie Ethikkommissionen – Untersuchungen z.B. zur Alzheimerprophylaxe (-therapie) wegen

gastrointestinaler Probleme ablehnten. Rheuma- und Arthrosepatienten wollte man aber ebenfalls eine konstante, hochdosierte Dauertherapie wegen der üblichen gastrointestinalen Probleme nicht zumuten. Die Indikation „Alzheimer“ und „Polyposis“ und das damit verbundene Risiko waren daher vor den Coxiben für Cyclooxygenasehemmer nicht untersuchbar. Die gute Verträglichkeit der Coxibe legten solche Langzeituntersuchungen medizinisch und ökonomisch nahe und machten sie ethisch vertretbar. Umso größer war der Schock, als sich scheinbar neue, schwere Probleme bei der Langzeitanwendung abzeichneten. Seit man davon ausgehen kann, dass auch die unselektiven Hemmer – dosis-, potenz- und zeitabhängig – in ähnlicher Weise das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, erfahren andere Eigenschaften der Coxibe – geringere intestinale Toxizität, keine pseudoasthmatischen Reaktionen, fehlende Hemmung der Blutgerinnung – neue Wertschätzung. Zurzeit wird erwogen, den Verkauf von Rofecoxib (Vioxx®) in den Vereinigten Staaten und Kanada wieder zuzulassen und zusätzliche selektive Cyclooxygenasehemmer (Lumiracoxib, zugelassen in England, Schweiz) in Europa auf den Markt zu bringen.

Welche Lehren sind zu ziehen? Darüber zerbrechen nicht nur wir uns den Kopf, sondern auch unsere Kollegen in anderen Ländern (vgl. Literaturliste). Sie kommen zu ähnlichen Schlüssen, die man wie folgt zusammenfassen kann:

1. Cyclooxygenasehemmer sind immer noch die am meisten gebrauchten Wirkstoffe weltweit. Neue Wirkstoffe verschlingen erhebliche Entwicklungskosten; wichtiger noch: entsprechend deutlich sind die Gewinnmöglichkeiten. Es handelt sich also um einen attraktiven, aber auch sehr umkämpften und emotional befrachteten Markt. Hier wird naturgemäß mit einem Großeinsatz an Marketing jede Innovation glorifiziert, andererseits aber auch jedes Problem zunächst negiert und dann sehr schnell zum Skandal aufgebauscht. Laienwerbung ist auf diesem Gebiet daher nicht angebracht.

Fazit: Alle Versuche, Laienwerbung trotz des Verbotes in Deutschland voranzubringen (z. B. auch indirekt durch Erfahrungsberichte von Filmstars, Sportlern, Politikern etc.), sollten zumindest in den ersten Jahren nach Einführung verhin- dert werden.

2. Es liegt auf der Hand zu fordern, Wirkstoffe des Massengebrauchs über viele Jahre in prospektiven, kontrollierten Studien zu prüfen. Leider ist eine derartige Prüfung vor der Zulassung aufgrund des zeitlich begrenzten Patentschutzes und der immensen Kosten kaum möglich.

Fazit: Neue Zulassungsverfahren sind nötig. Die Zulassung könnte zunächst für die Anwendung auf Zeit, d. h. über den bei Zulassung geprüften Zeitraum erfolgen. Erst später kann auf Antrag nach langjährigen, großen Endpunktstudien eine zeitlich unbegrenzte Anwendung erfolgen.

3. Nicht jeder Hinweis auf ein Problem sollte zum Skandal aufgebauscht werden. Es erscheint unsinnig, aus kontrollierten Kohortenstudien, unter Umständen mit doppelter Dosis (VIGOR-Studie) oder bei nicht zugelassenen Indikationen (Alzheimer, Polyposis; APPROVE-, ADAPT-, APC-Studie), Rückschlüsse auf die zugelassene Anwendung bei normaler Dosierung zu schließen. Würde man Paracetamol in der doppelten der erlaubten Dosis einsetzen, würden die meisten Patienten sterben. Trotzdem ist Paracetamol in der erlaubten Dosierung eine harmlose Substanz.

Fazit: Populistische, unwissenschaftliche Hochrechnungen verängstigen Patienten, verstören Ärzte, zerstören das Vertrauen in die Forschung und führen – last, but not least – auch zu einem erheblichen Ansehensverlust der Verantwortlichen.

4. Arzneimittel des Massenkonsums werden immer für bestimmte Patientenpopulationen problematisch sein, für andere hingegen können sie große Vorteile aufweisen. Dieses gilt auch für die Cyclooxygenase-2-Hemmer. Zusätzlich zu den bereits genannten, grund-

sätzlichen Vorteilen schwören einige Patienten auf die besondere Wirksamkeit und Verträglichkeit einzelner Wirkstoffe. Ähnliches wurde auch früher schon bei den konventionellen Wirkstoffen beobachtet. Warum, bleibt zunächst unerklärt. Andererseits gilt natürlich auch, dass neue Wirkstoffe ihre Risikopopulationen finden. Sie sind aus präklinischen Analysen wegen der Ausschlusskriterien kaum je zu definieren, und es bedarf einer erhöhten Pharmakovigilanz, um sie zu erkennen und in Zukunft zu vermeiden.

Fazit: Bei akzeptablem Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofil sollten neue Wirkstoffe zugelassen werden, weil sie sich oft erst im Massengebrauch für einzelne Patientengruppen als nützlich herausstellen. Sie müssen vom Markt zurückgenommen werden, wenn das Nutzen-Risikoprofil generell negativ bewertet werden muss. Um hier willkürliche Maßnahmen zu verhindern, muss ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem etabliert werden.

Nach wie vor verfügen wir über keine ausreichende Pharmakovigilanz. Nach wie vor ist die Versuchung für die Presse groß, Arzneistoffe des Massenkonsums mit einem Arzneimittelskandal in Verbindung zu bringen – genauso, wie die Versuchung für die Industrie besonders hoch ist, durch intensives Marketing gerade diese Wirkstoffe in den Markt zu drücken. Gegenseitige Schuldzuweisung und Polarisierung sind attraktiv für die Medien, aber wenig sachdienlich.

Im Übrigen gelten die Empfehlungen der EMEA zum Gebrauch von Coxiben (s. auch <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>), die sich mit unseren Empfehlungen vom Januar dieses Jahres (2) weitgehend decken:

- Coxibe sollen für die kürzest mögliche Zeit in der niedrigst sinnvollen Dosierung verwendet werden.
- Coxibe sind kontraindiziert bei Patienten mit ischämischer Herzkrankung und/oder nach Schlaganfällen und/oder schweren, periphe-

ren, arteriellen Durchblutungsstörungen.

- Die Anwendung bei Risikopatienten, d.h. mit Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes, soll nur unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.
- Zusätzlich müssen substanzspezifisch die Fachinformationen überarbeitet werden.

Literatur

1. American College of Rheumatology: The safety of COX-2 Inhibitors: Deliberations from the February 16–18, 2005, FDA Meeting (<http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0305NSAIDS.asp>). Zuletzt geprüft: 08/2005.

2. Brune K, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U: Hinweise zur Risikominde- rung bei Anwendung von Cyclooxy- genase-2-Hemmern (Coxiben). Arznei- verordnung in der Praxis 2005; 32: 3–8.

3. Hippisley-Cox J, Coupland C: Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conven- tional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case- control analysis. BMJ 2005; 330: 1366.

4. Juni P, Reichenbach S, Egger M: COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the heart. BMJ 2005; 330: 1342–1343.

5. Oberholzer-Gee F, Inamdar SN: Merck's recall of rofecoxib--a strategic perspective. N Engl J Med 2004; 351: 2147–2149.

6. Olsen NJ: Tailoring arthritis therapy in the wake of the NSAID crisis. N Engl J Med 2005; 352: 2578–2580.

7. Waxman HA: The lessons of Vioxx-- drug safety and sales. N Engl J Med 2005; 352: 2576–2578.

8. Woloshin S, Schwartz LM, Tremmel J, Welch HG: Direct-to-consumer adverti- sements for prescription drugs: what are Americans being sold? Lancet 2001; 358: 1141–1146.

*Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Brune,
Erlangen
brune@pharmakologie.uni-erlangen.de*

Therapie aktuell

Grippeimpfung zur Senkung der Mortalität bei koronarer Herzkrankheit

Nach den Angaben der Arbeitsgemein- schaft Influenza unter der Federführung des Robert-Koch-Institutes lag in der Saison 2003/04 die Morbidität aufgrund akuter respiratorischer Erkrankungen bei etwa 1,1 bis 1,4 Millionen geschätz- ten Influenza-assoziierten Konsultatio- nen. Die Wirksamkeit der Influenzaimp- fung zur Reduktion von Pneumonie und Sterblichkeit ist insbesondere bei älte- ren Menschen eindeutig belegt. Mit der Grippeimpfung steht eine breit einsetz- bare präventive Maßnahme zur Verfü- gung, die Impfstoff-Effektivität wird bei medizinischem Personal mit 88 % für Influenza A und 89 % für Influenza B an- gegeben.

In der Zeit von Influenza-Epidemien wird eine Steigerung der Zahl von Kran- kenhausaufnahmen aus kardiovaskulä- rer und zerebrovaskulärer Indikation re- gistriert. Respiratorische Infektionen er- höhen möglicherweise das Risiko eines akuten Koronarsyndromes. Große Be- obachtungsstudien zeigen, dass ältere Menschen (> 65 Jahre), die gegen Grippe

geimpft wurden, einen signifikanten Vorteil nicht nur in Bezug auf Sterblich- keit und respiratorische Erkrankungen aufwiesen, sondern interessanterweise auch deutlich seltener wegen einer kar- diovaskulären Erkrankung oder einer zerebrovaskulären Erkrankung sta- tionär behandelt werden mussten. In kleineren observierenden Studien war die Grippeimpfung mit einer Reduktion des Risikos eines plötzlichen Herztodes sowie von kardialen und zerebralen Re- Infarkten um jeweils die Hälfte assozi- iert. Diese Daten weisen darauf hin, dass Patienten mit kardiovaskulären Erkran- kungen besonders von der Grippeimp- fung profitieren können.

Die bislang einzige prospektive Untersu- chung zur kardiovaskulären Prävention durch Grippeimpfung ist die FLUVACS Studie (FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes Study). In dieser offenen, prospektiven und kontrollierten Studie wurden 200 Patienten mit akutem Myo- kardinfarkt randomisiert. Weiterhin wur- den 101 Patienten mit stabiler KHK und

Indikation zu einer Angioplastie ohne Zeichen einer Myokardnekrose einge- schlossen. Die Patienten wurden zusätz- lich zu einer medikamentösen und in- terventionellen Standardbehandlung in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne Grippeimpfung randomisiert. Nach einem Jahr trat der primäre Endpunkt, kardiovaskulärer Tod, in 6 % der Geimpf- ten und 17 % der Nicht-Geimpften auf (ARR: 11 %, $p = 0,002$). Der protektive Ef- fekt der Grippeimpfung war vor allem bei den Patienten mit Myokardinfarkt (ARR: 17 %) und den Patienten mit höheren TIMI-Scores zu beobachten.

Mögliche Wirkmechanismen: Im Tier- modell der ApoE^{-/-}-Maus führt eine In- fluenza-Infektion zu einer Steigerung der vaskulären Inflammation und Pro- gression der Arteriosklerose. Weitere ex- perimentelle Befunde weisen darauf hin, dass eine Infektion mit Influenza die antiinflammatorische Wirkung von HDL-Cholesterin aufheben und die Infil- tration der Gefäßwand mit Makrophagen steigern könnte. Neben der Hypo-

Tabelle 1: Vergleichende Darstellung der ungefähren aktuellen Therapiekosten (Generikum) mit der Größenordnung der beschriebenen Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. RRR, relative Risikoreduktion, ARR, absolute Risikoreduktion.

Präparat (Dosis)	Ungefähre Therapiekosten pro Tag (Euro)	Ungefähre Therapiekosten pro Jahr (Euro)	Studie	RRR	ARR	Dauer der Studie (Jahre)	Ungefähre Kosten pro 1% RRR pro Jahr (Euro)
Influenza-Impfung	0,02	9	FLUVACS	66 %	11 %	1	0,14
ASS (100 mg)	0,035	12,80	SAPAT	34 %	4 %	4,2	1,55
Simvastatin (40 mg)	0,80	202	4S	30 %	3,5 %	5,4	52,50
Ramipril (10 mg)	0,50	182,50	HOPE	22 %	3,8 %	5	41,50

these einer direkten vaskulären Wirkung des Virus sind sekundäre kardiovaskuläre Effekte im Rahmen einer Grippe zu beobachten. Eine Influenza-Infektion ist mit erhöhten Katecholamin-Spiegeln und Tachykardie, Dehydratation und Hämokonzentration sowie Hypoxämie assoziiert. Es ist wahrscheinlich, dass die Kombination dieser Faktoren wesentlich zu der kardiovaskulären Morbidität im Rahmen einer Virusgrippe beiträgt.

Die Kosten für den Influenza-Impfstoff lagen Ende 2004 unter 10 Euro. In der Tabelle 1 sind beispielhaft die Tagestherapiekosten von Wirkstoffen dargestellt, die zur Behandlung von Patienten mit chronischen KHK eingesetzt werden. Selbstverständlich liegen keine direkten vergleichenden Studien vor, und die aufgeführten Untersuchungen unterscheiden sich erheblich in Bezug auf das un-

tersuchte Kollektiv und ihr Design. Bei allen Limitationen einer solchen Analyse bleibt jedoch festzuhalten: selbst wenn sich auch nur ein Teil der Ergebnisse der FLUVACS Studie und der epidemiologischen Untersuchungen in weiteren Studien bestätigen sollte, liegt mit der Grippeimpfung die kosteneffektivste pharmakologische präventive Maßnahme zur Behandlung von Patienten mit KHK zur Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit vor.

In den USA werden aktuell nur etwa 30 % der Patienten mit koronarer Herzkrankheit gegen Grippe geimpft, die Zahlen in Deutschland dürften kaum besser sein. Auf dem Boden der vorliegenden Daten ist es jedoch empfehlenswert, allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Herbst die Impfung gegen Influenza anzubieten.

Literatur

Eine umfangreiche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

PD Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg/Saar
ulrich@laufs.com

FAZIT

Die Impfung gegen Influenza reduziert die Häufigkeit respiratorischer Erkrankungen und die Gesamtsterblichkeit. Darüber hinaus ist die Grippeimpfung mit einer signifikanten Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit assoziiert. Hieraus leitet sich ein erhebliches präventives Potenzial für alle Patienten mit chronischen Herz-Kreislaufkrankungen ab. Die Grippeimpfung stellt daher eine kosteneffektive pharmakologische Maßnahme zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse dar.

Immunprophylaxe der Hepatitis-B-Virus-Infektion

Die Hepatitis B ist mit weltweit mehr als 350 Millionen Infizierter die häufigste chronische Virusinfektion. Die Prävalenz der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion liegt unter 1 % in Mitteleuropa und Nordamerika, aber bei 1–8 % in Mittelmeerländern und Osteuropa und > 8 % in Afrika und Asien. In den Endemiegebieten ist die perinatale Infektion der häufigste Übertragungsweg und führt in 90 % der Fälle zu einer chronischen Infektion, während in Europa und Nordamerika sexueller Kontakt und gemeinsame Nutzung von Injektionsnadeln bei Drogenabhängigen die wichtigsten Infektionsquellen darstellen. Die Neuinfektionsrate für Hepatitis B liegt in

Deutschland bei geschätzten 5.000–10.000 Fällen/Jahr (1). Die chronische Verlaufsform (ca. 5 % bei Infektion im Erwachsenenalter) kann in etwa 30 % der Fälle zur Leberzirrhose mit Komplikationen wie portaler Hypertension oder Dekompensation der Leberfunktion sowie zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms führen (2).

Indikationen der Hepatitis-B-Impfung

Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen der chronischen HBV-Infektion und Schwierigkeiten in der Therapie kommt der Prävention der

HBV-Infektion oberste Priorität zu. Daher wird von Experten die aktive Schutzimpfung gegen HBV für die gesamte Bevölkerung empfohlen, die WHO empfiehlt die HBV-Impfung für alle Neugeborenen und alle Nichtgeimpften vor Erreichen der Pubertät (3). Die ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut (STIKO) empfiehlt die Aktivimpfung für Säuglinge ab dem dritten Lebensmonat und Kinder sowie alle Personengruppen mit erhöhtem Risiko (d.h. Personal im Gesundheitswesen/Fürsorgeeinrichtungen, Empfänger von Blut-/Plasma-Produkten, Drogenabhängige, Reisende in Endemiegebiete, Angehörige HBsAg-positiver Patienten, Dialysepatienten).

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die anti-HBc-negativ sind, sollten ebenfalls immunisiert werden. Da Hämodialysepatienten schlecht auf die Impfung ansprechen, sollten ebenfalls alle Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung möglichst frühzeitig geimpft werden, falls eine spätere Dialysebehandlung oder Transplantation anzunehmen ist. Da das Virus sehr infektiös ist und neben Blut, perinatal oder sexuell auch durch engen Kontakt übertragen werden kann, sollte die Impfindikation im Zweifelsfall großzügig gestellt werden und z. B. auch durch Kontakt mit HbsAg-Trägern gefährdete Personen im Haushalt oder in einer Gemeinschaft (z. B. Kindergärten, Schulklassen, Pflegestätten) einschließen. Wichtig ist ebenfalls, dass alle im medizinischen Bereich tätigen Personen (inkl. Helferinnen, Studierende, Reinigungspersonal) vor Aufnahme ihrer Tätigkeit einen vollständigen Impfschutz aufweisen (1; 3).

Aktive Hepatitis-B-Impfung

Die heute in Deutschland gängigen Impfstoffe (siehe Tabelle 1) enthalten rekombinant hergestellte HBsAg-Partikel (small HBsAg, virales Hüllprotein) sowie Aluminiumhydroxid als Adjuvanz. Neben den Einzelimpfstoffen gibt es auch Kombinationspräparate, z. B. für die kombinierte Hepatitis-A- und -B-Impfung (Tabelle 1). Die Grundimmunisierung besteht aus drei intramuskulären Injektionen zum Zeitpunkt 0, nach 1 und 6 Monaten. Eine Testung auf anti-HBc vor der Impfung ist aus medizinischen Gründen nicht notwendig, kann aber bei Angehörigen von Risikogruppen oder Immigranten aus Endemiegebieten sinnvoll sein, wenn das erhöhte Risiko schon seit vielen Jahren besteht (1).

Der Erfolg der Immunisierung kann durch Kontrolle der anti-HBs-Titer überprüft werden. Bei Impfungen, die keiner spezifischen Risikogruppe angehören, gesund und jünger als 40 Jahre sind (d. h. im Allgemeinen gesunde Kinder und Jugendliche nach der Grundimmunisierung), ist eine Testung nach derzeitigem Konsens nicht notwendig (1); bei allen übrigen sollte der Impferfolg kontrolliert werden. Wird durch die Impfung ein anti-HBs-

Titer > 100 IU/ml erreicht, ist von einem Schutz für mindestens 10 Jahre auszugehen, bei Titern zwischen 10–100 IU/ml sollte eine Auffrischung innerhalb eines Jahres mit anschließender Kontrolle erfolgen, bei anti-HBs < 10 IU/ml sollte sofort nachgeimpft werden. Möglicherweise werden diese Empfehlungen in naher Zukunft überdacht werden, da bei Immunkompetenten höchstwahrscheinlich nach erfolgreicher Grundimmunisierung ein längerer (lebenslanger?) Schutz durch Memory-T-Zellen auch bei Abfallen der anti-HBs-Titer sichergestellt wird und Auffrischimpfungen eventuell nicht erforderlich sind (4; 5).

Die rekombinant hergestellten Impfstoffe haben nur sehr selten Nebenwirkungen. Neben lokalen Impfreaktionen an der Einstichstelle können unspezifische, aber harmlose Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Myalgien oder Fieber auftreten. Daneben existieren vereinzelt Fallberichte, die eine Verbindung zwischen HBV-Impfung und autoimmunen oder anderen Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, chronisches Erschöpfungssyndrom, lymphoblastische Leukämie) vermuten ließen. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnten solche Assoziationen in großen Studien und nach Revision durch unabhängige Expertenkommissionen nicht belegt werden (1; 3).

Vorgehen bei Impfversagern

Trotz der insgesamt sehr guten Ansprechraten auf die HBV-Impfung bilden 5–10 % der Geimpften keine oder nur geringe Titer protektiver Antikörper. Die Gründe hierfür sind weitgehend unbekannt. Zurzeit gilt die Empfehlung, erneut nachzuimpfen, evtl. auch in höherer Impfstoff-Dosierung (meist doppelte Impfdosis), und nach 4–8 Wochen erneut die anti-HBs-Konzentration zu bestimmen. Bei Immunsupprimierten (HIV-Infektion, Dialysepatienten) ist die initiale Gabe einer erhöhten Impfdosis („Dialysedosis“) sinnvoll (1).

In Erprobung sind neue Impfstoffe mit Kombinationen aus herkömmlichem Impfstoff und verbesserten Adjuvanzen

sowie neue Vakzine, die neben dem small-HBs auch preS1- und preS2-Hüllprotein-Bestandteile enthalten und offensichtlich gerade bei „Impfversagern“ noch einen Schutz hervorrufen können sowie evtl. eine schnellere Protektion bei bestimmten Risikogruppen bewirken. An kleinen Kollektiven wurde auch die adjuvante Gabe von GM-CSF getestet. Ebenfalls in der Prüfphase sind oral applizierbare Impfstoffe oder DNA-Vakzine, die keine viralen Proteine, sondern nur noch einen Teil der genetischen Information tragen. Eventuell kann auch eine intradermale gegenüber der intramuskulären Injektion eine verbesserte Immunantwort induzieren, doch die Studienlage ist derzeit widersprüchlich. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind daher weder andere Impfstoffe, Adjuvanzen oder noch andere Applikationsformen zugelassen (1).

Postexpositionsprophylaxe und Reinfektionsprophylaxe

Neben der aktiven HBV-Impfung steht auch ein Anti-B-Hyperimmuneserum (polyklonales anti-HBs-Immunglobulin, HBIG, z. B. Hepatect®) zur passiven Immunisierung zur Verfügung. In der Praxis hat dies für die Postexpositionsprophylaxe, z. B. nach Sexualkontakt, nach Nadelstichverletzungen oder in der vertikalen Übertragung (Mutter-Kind), große Bedeutung. Bei Ungeimpften bzw. einem anti-HBs-Titer < 10 IU/ml sollte frühestmöglich (möglichst innerhalb von 6 Stunden, auf jeden Fall innerhalb von 48 Stunden) nach entsprechendem Kontakt eine simultane aktiv/passive Immunisierung erfolgen. Zur passiven Immunisierung wird üblicherweise eine Dosierung von 0,06 ml/kg i.m. bzw. 0,12–0,20 ml/kg i.v. empfohlen (Neugeborene: 1 ml i.m. oder 2 ml i.v.). Wird gleichzeitig aktiv immunisiert, soll HBIG einen passiven Schutz für ca. drei Monate verleihen (1).

Ein besonderes Problem in der modernen Gastroenterologie stellt die Reinfektionsprophylaxe von Patienten mit chronischer Hepatitis B nach Lebertransplantation dar (6). Bis Anfang der 90er Jahre war die Indikation zur Lebertransplantation bei HBV-induzierter Leberzirrhose um-

stritten, weil eine HBV-Reinfektion regelmäßig auftrat und diese mit einer deutlich verschlechterten Prognose unter immunsuppressiver Therapie einherging. Fortschritte wurden zwar durch Modifikationen der Immunsuppression, insbesondere die Reduktion von Steroiden, erreicht, doch den Durchbruch brachte die Langzeitprophylaxe mit HBIG. In der anhepatischen Phase und in den ersten Tagen nach Transplantation wird mit hohen Dosen anti-HBs-Immunglobulinen begonnen (10.000 IU/Tag i.v.), langfristig werden hohe anti-HBs-Titer > 100 IU/ml zur Reinfektionsprophylaxe aufrechterhalten. In den letzten Jahren hat sich zusätzlich zu anti-HBs-Immunglobulin die Gabe eines oralen Nukleosidanalogs – aktuell in der Regel Lamivudin – fest etabliert. Durch die aktuellen Therapie-schemata aus einer Kombination von HBIG und Lamivudin (evtl. Adefovir) zur Reinfektionsprophylaxe nach Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis B konnten die Reinfektionsraten auf weniger als 10 % im Langzeit-Überleben reduziert und dadurch die Prognose der Patienten verbessert werden (6). Auch wenn die HBV-Prophylaxe lebertransplanterter Patienten meist von den Ambulanzen der Transplantationszentren koordiniert wird, so ist es in der haus- und fachärztlichen Betreuung von enormer Bedeutung, die anti-HBs-Titer regelmäßig zu kontrollieren und bei Abfall unter < 100 IU/ml gegebenenfalls intravenös HBIG zu verabreichen.

Aktuelle Impf- oder Therapieempfehlungen sowie Informationen über laufende Studien sind im Internet über das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) unter der Adresse www.kompetenznetz-hepatitis.de abrufbar.

Literatur

1. Manns MP, Wedemeyer H, Meyer S et al.: Diagnosis, progression and therapy of hepatitis-B-virus infection--results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 677–678.

Tabelle 1: Aktive Hepatitis-B-Impfung

Aktive Schutzimpfung rekombinantes HBsAg (Hüllprotein)	u. a. Engerix®-B (GlaxoSmithKline), HBVAXPRO® (Aventis Pasteur MSD); Twinrix® (Glaxo, Hep.A+B); Infanrix® hexa (Glaxo, DPT+Polio+Hib+Hep.B)
Indikation	alle Neugeborenen und Kinder beruflich Exponierte (s. Text) Risikogruppen (s. Text) Patienten mit chronischen Lebererkrankungen Patienten mit progredienten chron. Nierenerkrankungen
Grundimmunisierung	Erstimpfung (Monat 0) + nach 1 + nach 6 Monaten
Auffrischimpfung	nach anti-HBs-Titer (4–8 Wochen nach Grundimmunisierung) < 10 IU/ml: sofort und erneute Kontrolle* 10–100 IU/ml: innerhalb eines Jahres und Kontrolle > 100 IU/ml: Auffrischimpfung nach 10 Jahren (?)
Kontraindikation	Allergie gegen Impfstoffkomponente (selten) keine Impfung, wenn HBsAg positiv (HBV-Infektion)
Nebenwirkungen	Lokale Reaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz, Verhärtung), selten Allgemeinreaktionen (Fieber, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl); bislang kein Nachweis von Assoziation mit Autoimmunerkrankungen oder ALL
Kosten	ca. 150–180 € für 3 Impfdosen (Erwachsene)

* Geimpfte mit anti-HBs < 10 IU/ml 4–8 Wochen nach Grundimmunisierung gelten als Non-Responder und sollten sofort nachgeimpft und vier Wochen später kontrolliert werden. Insgesamt sind bis zu drei zusätzliche Impfungen in 1–3 Monaten, evtl. in doppelter Dosis („Dialysedosis“), sinnvoll.

2. Trautwein C, Tacke F: Therapie der Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 87–89.

3. Poland GA, Jacobson RM: Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351: 2832–2838.

4. Banatvala JE, Van DP: Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10: 1–6.

5. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM et al.: Antibody levels and protection

after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142: 333–341.

6. Trautwein C: Mechanisms of hepatitis B virus graft reinfection and graft damage after liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 41: 362–369.

Dr. med. Frank Tacke, PhD, Hannover
Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Aachen
ctrtrautwein@ukaachen.de

FAZIT

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) wird parenteral übertragen, die chronische HBV-Infektion stellt ein großes Risiko für eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom dar. Daher wird die aktive Schutzimpfung aller Neugeborenen sowie von Risikogruppen empfohlen, die mit rekombinant hergestelltem Hüllprotein (HBsAg) durchgeführt wird und gut verträglich ist. Der Erfolg der Vakzinierung wird durch Testung des anti-HBs-Titers überprüft. In der Postexpositionsprophylaxe wird die kombinierte aktive

und passive (anti-HBs-Immunglobulin, HBIG) Impfung zum frühestmöglichen Zeitpunkt empfohlen. Klinische Problemfälle sind Angehörige von Risikogruppen, die keinen Impfschutz ausbilden und für die neue Vakzine in der Entwicklung sind, sowie die Reinfektionsprophylaxe nach Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis B, die heutzutage mit der hochdosierten Gabe von HBIG sowie oralen Nukleosidanaloga (meist Lamivudin, evtl. Adefovir) durchgeführt wird.

Therapie der pulmonalen Hypertonie

Bei der chronischen pulmonalen Hypertonie beträgt definitionsgemäß der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) > 25 mmHg in Ruhe und > 30 mmHg unter körperlicher Belastung. Die pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung wird vor allem durch eine Vasokonstriktion, einen chronischen Gefäßwandumbau oder eine Thrombosierung hervorgerufen. Im Falle der primären pulmonalen Hypertonie werden genetische Aberrationen beschrieben.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden fünf Gruppen der chronischen pulmonalen Hypertonie unterschieden:

- Gruppe 1 **Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)**
 - idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)
 - assoziiert mit Kollagenosen
 - assoziiert mit HIV-Infektion
 - assoziiert mit Einnahme von Appetitzüglern
 - als Folge angeborener Herzfehler
 - portopulmonale Hypertonie
- Gruppe 2 **Pulmonale Hypertonie im Gefolge linkskardialer Erkrankungen**
- Gruppe 3 **Pulmonale Hypertonie assoziiert mit chronischen Lungenerkrankungen**
- Gruppe 4 **Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)**
- Gruppe 5 **Seltene Erkrankungen mit direkter Beteiligung der Lungengefäße, z.B. Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangiomatose etc.**

Die sog. primäre pulmonale Hypertonie (PPH) wurde in idiopathische pulmo-

nalarterielle Hypertonie (IPAH) umbenannt.

Die Basistherapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) besteht aus der Gabe von Sauerstoff und Diuretika. Bei ca. 10–15 % der Patienten mit PAH können Kalziumantagonisten in relativ hoher Dosierung einen therapeutischen Nutzen bieten. Neue Therapiestrategien wurden vor allem für die Gruppe 1 – pulmonalarterielle Hypertonie – entwickelt. Als Funktionsparameter dient der 6-Minuten-Gehtest, ein submaximaler Belastungstest, welcher als aussagekräftiger Surrogatmarker für die Mortalität angesehen wird.

Die intravenöse Dauerinfusion von Prostazyklin (Epoprostenol, in Deutschland nicht verfügbar) über 12 Wochen verbessert das Überleben von Patienten mit IPAH der NYHA Klasse III/IV, wie in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt wurde (1). Eine vergleichbare Wirksamkeit besteht auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei Kollagenosen, hauptsächlich CREST-Syndrom. Das chemisch stabile Analogon Iloprost (Ilomedin®, Ventavis®) besitzt im Vergleich zu Epoprostenol eine längere Halbwertszeit und wahrscheinlich eine vergleichbare Wirksamkeit.

Die inhalative Applikation von Iloprost erfolgt mit dem Ziel einer selektiven pulmonalen Vasodilatation. Das Ausmaß der mit inhalativem Iloprost erzielbaren pulmonalen Vasodilatation ist vergleichbar mit derjenigen der i.v.-Dauerinfusion von Prostazyklin (2). Aufgrund der relativ kurzen Wirkdauer ist eine 6–12-mal/Tag durchgeführte Inhalation von Iloprost von jeweils < 4 Min. unter Verwendung spezieller Aerosolgeräte notwendig. In Deutschland ist inhalatives Iloprost (Ventavis®) für die Behandlung von Patienten mit primär pulmonaler Hypertonie in der funktionellen Klasse NYHA III zugelassen.

Die Wirksamkeit des oral applizierten nicht-selektiven Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan (Tracleer®)

wurde in einer randomisierten Studie bei Patienten mit PAH und solchen mit isolierter pulmonaler Hypertonie bei Kollagenosen nachgewiesen (3). Sowohl die 6-Minuten-Gehstrecke (+ 44 m) als auch die Dauer des komplikationsfreien Überlebens wurde durch Bosentan signifikant verbessert. Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass bei Patienten mit NYHA Klasse III überwiegend i.v.-Prostazyklin – nicht Bosentan – als Therapie der ersten Wahl angesehen wird (4;5). Bei bis zu 10 % der Patienten war aufgrund einer Leberunverträglichkeit (Anstieg der Leberwerte im Serum) eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Bosentan notwendig. In mehrjährigen Beobachtungsstudien bewirkte Bosentan eine Verlängerung der mittleren Lebenserwartung im Vergleich zu einem vor mehr als 20 Jahren definierten historischen Kollektiv (6). In Deutschland ist Bosentan zur Therapie der PAH in NYHA Klasse III zugelassen.

Hervorzuheben ist, dass die überwiegende Zahl der Studien zur Medikamentenwirksamkeit bei Patienten mit IPAH durchgeführt wurde. Inwieweit diese Ergebnisse auf andere Formen der pulmonalen Hypertonie extrapoliert werden können, ist unklar.

Weitere Therapieoptionen ergeben sich aus der Kombination von Medikamenten mit unterschiedlichen Angriffspunkten, z.B. Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 (PDE5). Dieses Isoenzym ist verantwortlich für den Metabolismus des cGMP, welches als second messenger für Stickstoffmonoxid (NO) fungiert. Der PDE5-Inhibitor Sildenafil (Viagra®) führte bei Patienten mit PAH und bei solchen mit chronisch thromboembolisch bedingter pulmonaler Hypertonie zu einer signifikanten dosisabhängigen pulmonalen Vasodilatation. Kurzzeitstudien ergaben, dass die Kombination aus oral appliziertem Sildenafil und inhaliertem Iloprost die pulmonale Hämodynamik verbesserte. Bemerkenswerterweise wird hierbei nicht über UAW

im Genitalbereich z.B. Priapismus berichtet. Sildenafil ist in dieser Indikation bisher nicht zugelassen. Bei Patienten der NYHA Klasse IV, welche sich unter einer chronischen Iloprost-Therapie klinisch verschlechterten, wurde eine Langzeit-Kombinationstherapie mit oralem Sildenafil als sog. Rescue-Therapie eingesetzt. Unter dieser Kombinationstherapie verbesserten sich die Patienten durchschnittlich um eine funktionelle NYHA-Klasse, objektivierbar durch die Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, der Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes und der Besserung weiterer hämodynamischer Variablen (7).

Auch für die Kombinationstherapie fehlen qualifizierte Langzeitstudien. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass anscheinend die Erfahrungen mit Sildenafil in der Kombinationstherapie nicht ohne weiteres auf andere PDE5-Inhibitoren, insbesondere den mit der längsten Wirkdauer, Tadalafil (Cialis®), ausgedehnt werden können, da hier Studien fehlen.

Andere Optionen der Kombinationstherapie beinhalten die Kombination aus inhalativem Iloprost und Bosentan oder aus einem intravenösen Prostanoid und Bosentan. Ergebnisse aus kontrollierten Studien hierzu werden in Kürze verfügbar sein.

Literatur

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.
2. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al.: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
3. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
4. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS et al.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S–62S.
5. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.
6. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al.: Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
7. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al.: Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164.

*Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Bremen
dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de*

FAZIT

Das Angebot an Therapieoptionen zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie wird zunehmend größer. Mit Ausnahme der prolongierten intravenösen Prosta-zyklin-Therapie und der oralen Bosen-tan-Therapie sind die Langzeiteffekte der neuen Therapiemodalitäten jedoch noch nicht durch gute Arbeiten gesichert. Aus diesem Grunde sind kontrol-lierte Langzeitstudien, welche die ver-schiedenen Therapieoptionen und ihre Kombination hinsichtlich Wirksamkeit,

Überlebenszeit, Arzneimittelsicherheit, Lebensqualität und Therapiekosten ver-gleichen, dringend notwendig.

Gegenwärtig muss die individuell beste Therapie aufgrund der Erfahrung des behandelnden Arztes herausgefunden werden. Die Betreuung dieser Patienten in spezialisierten Zentren ist sinnvoll, insbesondere unter dem Aspekt, dass die Patienten im Rahmen klinischer Studien betreut werden können.

Therapie der HIV-Infektion im Jahr 2005¹⁾

Einführung und Therapieziel

Seit Ende 1995 steht die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung. Damit ist es zu einer wesentlichen Verbesserung der Prognose HIV-infizierter Patienten und einem dramatischen Rückgang an HIV-assoziiierter Morbidität und Mortalität gekommen. Ziel der HIV-Therapie ist es, die Viruslast (HIV-RNA) anhaltend unter die Nachweisgrenze der gängigen ultrasensitiven Detektionsverfahren zu senken (HIV-RNA < 20–50 Kopien/ml). Als Folge der dauerhaften Suppression der Virusvermehrung kommt es zu einer Immunrekonstitution, messbar als Anstieg der CD4-T-Helferzellen.

Wann sollte mit einer HAART begonnen werden?

Eine HAART ist nicht in allen Fällen unbedingt erforderlich. Bei kompensiertem Immunstatus wird heute mit dem Beginn der Therapie abgewartet und die Surrogatmarker der HIV-Infektion, HIV-RNA und CD4-Zellen, in regelmäßigen Abständen kontrolliert (ca. alle 3 Monate). Die Empfehlungen für den Beginn einer HAART sind international nicht einheitlich und unterliegen mit dem wachsenden Wissen über die HIV-Infektion einem ständigen Wandel. Bei Symptomen einer Immundefizienz sollte auf jeden Fall eine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden. Solche Symptome sind das Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung (z.B. zerebrale Toxoplasmose, Pneumocystis-Pneumonie, Soorösophagitis, Kaposi-Sarkom), eine HIV-assoziierte Thrombopenie, gehäufte Virusinfekte wie Herpes simplex genitalis sive oralis oder oraler Soor. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/µl sollte unabhängig von der klinischen Symptomatik ebenfalls in jedem Fall eine HAART begonnen werden, da hier das Risiko opportunistischer Infektionen deutlich erhöht ist. Bei einer CD4-Zellzahl zwi-

schen 200 und 350/µl ist eine Therapie im Allgemeinen ratsam. In die Entscheidung für einen Beginn der Therapie fließen hier der bisherige Verlauf der Infektion, der Lebenshintergrund und die Therapiemotivation des Patienten ein. Bei Patienten mit mehr als 350 Helferzellen/µl und stabilem Verlauf wird zur Zeit Zurückhaltung bezüglich eines Therapiebeginns empfohlen. Gründe dafür sind die zu erwartende Langzeittoxizität der antiretroviralen Medikamente und die Gefahr eines vorzeitigen Therapieversagens, obwohl aus immunologischer Sicht noch keine Therapie erforderlich ist. Trotz kompensiertem Immunstatus wird bei Patienten mit einer anhaltend hohen Virusreplikation (Viruslast > 100.000 Kopien/ml) ein Beginn mit HAART empfohlen, da hier die Gefahr einer raschen Krankheitsprogression besteht.

Auswahl der antiretroviralen Medikamente und Therapiekontrolle

Eine antiretrovirale Therapie wird in der Regel nur als Kombinationstherapie verschiedener Medikamente verabreicht, die bevorzugt aus verschiedenen Klassen stammen sollten, d.h. den Vermehrungszyklus von HIV an verschiedenen Stellen unterbrechen. Für die Kombination stehen im Jahre 2005 vier verschiedene Medikamentenklassen zur Verfügung. Die wichtigsten Medikamente sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Zahlreiche weitere Medikamente und auch neue Substanzklassen sind in klinischer Erprobung (z.B. CCR5-Inhibitoren, Integrasehemmer). Zurzeit werden für die Initialtherapie bevorzugt zwei Kombinationen empfohlen:

- 2 NRTI + 1 PI (geboostert*)
- 2 NRTI + 1 NNRTI

*geboostert bedeutet, dass ein Proteasehemmer durch die gleichzeitige Gabe von Ritonavir in virologisch nicht aktiver Dosierung („Babydosis“, in der Regel 100 mg) in seinem Abbau verlangsamt wird, sodass höhere und länger anhaltende Plasmaspiegel erreicht werden. Die Hemmung des Abbaus beruht auf einer Inhibition des Cytochrom-P450-Systems durch Ritonavir.

Die konkrete Auswahl der Medikamente richtet sich nach verschiedenen Faktoren, die eine Anpassung an die individuelle Situation des Patienten ermöglichen sollen. Dazu gehören neben dem klinischen Stadium vorwiegend das zu erwartende Nebenwirkungsprofil, zu erwartende Interaktionen mit anderen Medikamenten, die der Patient einnehmen muss, Begleiterkrankungen (z.B. Tuberkulose, Hepatitis C) und persönliche Lebensumstände (z.B. Schichtdienst). Eine vollständige Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze sollte nach spätestens sechs Monaten erreicht sein. Bei guten Werten sind dann dreimonatige Verlaufskontrollen ausreichend.

Wenn die Viruslast nicht ausreichend abnimmt, sollte an Primärresistenzen (Infektion durch Viren mit bereits vorhandenen Resistenzmutationen), Adhärenzschwierigkeiten, Absorptionsprobleme, mangelnde Tabletteneinnahme oder mögliche Interaktionen gedacht werden. Zur Steuerung der Therapie, insbesondere bei Wechselwirkungen (beispielsweise mit Tuberkulostatika), können Spiegelbestimmungen vorwiegend der Proteaseinhibitoren und NNRTI eingesetzt werden.

Bei den Verlaufskontrollen muss neben der Wirksamkeit und möglichen Begleiterkrankungen vor allen Dingen auf die Verträglichkeit der Therapie geachtet werden. Neben den in der Tabelle 1 genannten unerwünschten Wirkungen bedarf insbesondere die Langzeittoxizität einer sorgfältigen Überwachung. Langzeitnebenwirkungen sind Umverteilungsstörungen des Körperfetts (Lipatrophy im Gesicht und an den Extremitäten, Lipakkumulation abdominal und nuchal), Hypertriglyzerdiämie und Hypercholesterinämie sowie eine diabetische Stoffwechsellage.

Für einen langfristigen Therapieerfolg ist eine regelmäßige Einnahme der Medikamente unabdingbar. Je mehr die antiretrovirale Therapie die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt,

¹⁾ Wir wissen, dass die Behandlung in Händen von Spezialisten liegt, gehen aber davon aus, dass unsere Leser gelegentlich mit HIV-Patienten konfrontiert sind und die Grundzüge der Therapie kennen möchten. Die Redaktion

Tabelle 1: Wichtigste Medikamente für die antiretrovirale Therapie

Substanz	Tagesdosierung	Wichtige Nebenwirkungen
Nukleosidale reverse Transkriptaseinhibitoren (NRTI)		
Abacavir (Ziagen®)	2 x 1 Tbl à 300 mg	Übelkeit, Durchfall, Hypersensitivitätsreaktion
Zidovudin (AZT) (Retrovir®)	2 x 1 Kps à 250 mg	Übelkeit, Magendruck, Anämie, Leukopenie, Myositis
Lamivudin (3TC) (Epivir®)	2 x 1 Tbl à 150 mg oder 1 x 1 Tbl à 300 mg	Meteorismus, Durchfall
Abacavir/3TC (Kivexa®)	1 x 1 Tbl à 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC	wie bei Abacavir und 3TC
AZT/3TC (Combivir®)	2 x 1 Tbl à 300 mg AZT + 150 mg 3TC	wie bei AZT und 3TC
AZT/3TC/Abacavir (Trizivir®)	2 x 1 Tbl à 300 mg AZT + 150 mg 3TC + 300 mg Abacavir	wie bei AZT, 3TC und Abacavir
Didanosin (DDI) (Videx®)	< 60 kg: 2 x 125 mg oder 1 x 250 mg > 60 kg: 1 x 400 mg oder 2 x 200 mg	Durchfall, Polyneuropathie, Pankreatitis
Stavudin (D4T) (Zerit®)	< 60 kg: 2 x 1 Kps. à 30 mg > 60 kg: 2 x 1Kps. à 40 mg	Polyneuropathie, Schlafstörungen, Transaminasenerhöhungen, Myalgien, Lipotrophie, Lipidstoffwechselstörungen
Emtricitabin (FTC) (Emtriva®)	1 x 1 Kps. à 200 mg	Durchfall, Kopfschmerzen
Nukleotidische reverse Transkriptaseinhibitoren		
Tenofovir (Viread®)	1 x 1 Tbl. à 245 mg	Durchfall, Nephrotoxizität
Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®)	1 x 1 Tbl. à 245 mg Tenofovir + 200 mg Emtricitabin	wie bei Tenofovir und Emtricitabin
Nicht-nukleosidale reverse Transkriptaseinhibitoren (NNRTI)		
Nevirapin (Viramune®)	14 Tage 1 x 1 Tbl., dann 2 x 1 Tbl. à 200 mg	Exanthem, Fieber, Transaminasenanstieg
Efavirenz (Sustiva®)	1 x 3 Kps. à 200 mg zur Nacht oder 1 x 1 Tbl. à 600 mg z.N.	ZNS-Nebenwirkungen, Angstträume, Halluzinationen, Exantheme
Proteaseinhibitoren (PI) – geboostert¹		
Saquinavir (Invirase®, Fortovase®)	2 x 2 Tbl. à 500 mg Saquinavir (bevorzugt Invirase® da weniger Nebenwirkungen) gemeinsam mit 2 x 1 Kps. Ritonavir à 100 mg	Durchfall, Übelkeit, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Lipodystrophie, Fettstoffwechselstörung
Nelfinavir (Viracept®)	2 x 5 Tbl. à 250 mg (keine Boosterung möglich)	Durchfall, Exanthem, Meteorismus, Lipodystrophie, Fettstoffwechselstörung
Fosamprenavir (Telzir®)	2 x 1 Tbl. à 700 mg gemeinsam mit 2 x 1 Kps. Ritonavir à 100 mg ODER 1 x 2 Tbl. à 700 mg gemeinsam mit 1 x 2 Kps. Ritonavir à 100 mg ²	Exanthem, Durchfall
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)	2 x 3 Kps. à 133/33 mg (fixe Kombination)	Durchfall, Lipodystrophie, Fettstoffwechselstörung
Atazanavir (Reyataz®)	1 x 2 Kps. à 150 mg gemeinsam mit 1 x 1 Kps. Ritonavir à 100 mg ³	Durchfall, Hyperbilirubinämie
Fusionsinhibitoren		
Enfuvirtid (T20) (Fuzeon®)	2 subkutane Injektionen à 90 mg/Tag	Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypersensitivität

¹ die Dosierungen in nicht geboosteter Form können den jeweiligen Fachinformationen entnommen werden

² die einmal tägliche Gabe ist nur in den USA zugelassen

³ in Europa bislang nur bei vorbehandelten Patienten zugelassen

desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer langfristig erfolgreichen Behandlung der HIV-Infektion. Aufgrund der Komplexität der HIV-Therapie sollte die Verantwortlichkeit bei einem in der Behandlung der HIV-Infektion erfahrenen Arzt liegen.

Wechsel der Therapie und Therapiepausen

Ein Wechsel der Medikamentenkombi-

nation ist in erster Linie in zwei Situationen erforderlich: entweder Unverträglichkeit der aktuell eingenommenen Medikamente oder Versagen der HAART. Als Versagen der HAART ist ein anhaltender Anstieg der HIV-RNA über 400 Kopien/ml definiert. Bei andauernder Virusreplikation kann es zu Resistenzmutationen von HIV kommen, die die weiteren Therapieoptionen erheblich einschränken, zumal es innerhalb der einzelnen Substanzklassen teilweise erhebliche Kreuzresisten-

zen gibt. Zum Standard bei Therapieversagen gehört daher heute neben der detaillierten Medikamentenanamnese die Durchführung einer Resistenzanalyse, mit der bestimmt werden kann, welche Medikamente noch aktiv sind. Nach Möglichkeit sollten bei einer Therapieumstellung wegen Versagens der HAART mindestens zwei, besser drei neue Medikamente, davon wenigstens eins aus einer neuen Klasse in die Therapie eingeführt werden.

Nach derzeitigem Kenntnisstand muss eine HAART lebenslang durchgeführt werden. Bisherige Versuche mit Therapiepausen haben keine verbesserte Kontrolle der HIV-Infektion erbracht. Möglicherweise könnten kontrollierte Therapiepausen zu einer Reduktion der Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie beitragen. Solche Therapiepausen sollten aber nur im Rah-

men klinischer Studien durchgeführt werden.

*Dr. med. J.-C. Wasmuth, Bonn
j-c.wasmuth@uni-bonn.de*

*Prof. Dr. med. J.K. Rockstroh, Bonn
Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de*

FAZIT

Die HIV-Infektion hat sich seit Einführung der antiretroviralen Therapie zu einer behandelbaren, chronischen Infektionserkrankung gewandelt. Die Behandlung ist außerordentlich komplex und sollte bevorzugt von Spezialisten verantwortet werden.

Typische Fehler bei der Behandlung mit Psychopharmaka

Wer handelt macht Fehler. Selbst wer nicht handelt, kann (dadurch) Fehler machen. Ärztliche Fehler sollten nicht als zu verschweigendes persönliches Versagen begriffen werden, sondern als Chance, zu lernen und die Güte der eigenen Behandlung zu verbessern. Vgl.(1). Diese Sichtweise wird auch vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (www.aezq.de) vertreten. Im Folgenden werden einige häufiger zu beobachtende Fehler in der Behandlung mit Psychopharmaka dargestellt.

Unterdosierung

Häufig unterdosiert werden Antidepressiva. Da alle Antidepressiva eine Wirklatenz von mehreren Wochen und auch bei adäquater Dosierung eine Non-Responder-Quote von bis zu 50 Prozent aufweisen, fehlt im therapeutischen Alltag die Möglichkeit, direkt aus der unmittelbaren klinischen Wirkung zu erkennen, ob die Therapie angemessen ist. Mithin muss von Beginn an bedacht werden, dass die Wirksamkeit von NSMRI (tricyklische Antidepressiva, z.B. Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin) nur für eine Tagesdosis von mindestens 150 mg sicher belegt ist. Noch besser als die Orientierung an starren Dosierungen ist bei den NSMRI die Anpassung der Dosis nach dem Serumspiegel. Für alle gängigen NSMRI sind therapeutische Serumspiegelbereiche etabliert (2;3). Venlafaxin (Trevilor®) entfaltet seine volle Wirkung, nämlich die zusätzliche Hemmung der Noradre-

nalinn-Wiederaufnahme neben der bereits bei niedrigen Dosierungen gegebenen Hemmung der Serotoninwiederaufnahme, erst ab einer Tagesdosierung von ca. 225 mg (obere Dosisgrenze ca. 375 mg). Auch beim irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin (Jatrosom® N) besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) hingegen sind therapeutische Serumspiegelbereiche nicht gut belegt, sodass die Bestimmung nur in Ausnahmefällen sinnvoll ist. Zudem bestehen Zweifel daran, dass eine Steigerung über die Standarddosis hinaus (Sertralin, Fluvoxamin: 50–100 mg/Tag; Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram: 20 mg/Tag; Escitalopram: 10 mg/Tag) zusätzlichen Nutzen bringt. Eine doppelblinde Vergleichsstudie zeigte sogar eine signifikant schlechtere antidepressive Wirksamkeit von 200 mg Sertralin/Tag im Vergleich zu 100 mg/Tag (4).

Lithium ist bewährt in der Behandlung der akuten Manie, der Prophylaxe der uni- und der bipolar affektiven Krankheit. Es wird auch erfolgreich verwandt, um in der Behandlung der akuten Depression bei mangelhaftem Ansprechen auf eine Antidepressiva-Monotherapie durch additive Lithiumgabe doch noch eine Response zu erreichen (sog. „Lithiumaugmentation“). Aufgrund seines schmalen therapeutischen Bereichs muss es immer nach dem Serumspiegel

dosiert werden. Irrtümlich wird öfter angenommen, dass der Serumspiegelbereich (ca. 0,6–1,0 mmol/l) wie der Normbereich von Natrium oder Kalium interpretiert werden kann, ein knappes Überschreiten der Untergrenze also in jedem Falle als bereits suffiziente Behandlung anzusehen sei. Ist aber der therapeutische Effekt unzureichend, ist die Therapieempfehlung der ersten Wahl, bei gegebener Verträglichkeit, den Lithiumspiegel in den oberen therapeutischen Bereich anzuheben.

Überdosierung

Überdosierung betrifft eher die klassischen Neuroleptika wie z.B. Haloperidol. In adäquater, d.h. eher niedriger Dosierung hat diese Substanzgruppe aufgrund gut belegter Wirksamkeit und der umfangreichen Behandlungserfahrung auch heute noch ihren Stellenwert (5). Die typischen, den Patienten sehr belastenden extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen sind oft ohne Wirksamkeitsverlust durch eine niedrigere Dosis (5 mg bis max. 10 mg Haloperidol/Tag) zu vermeiden. Bei gerontopsychiatrischen Patienten ist zumeist eine Tagesdosis von 1–3 mg völlig ausreichend.

Ungeduld

Die meisten Psychopharmaka haben eine – unterschiedlich lange – Wirklatenz, die der Therapeut kennen und abwarten muss, damit der Therapieerfolg beurteilt werden kann. Bei den Antide-

pressiva kann relativ einheitlich von zwei bis vier Wochen ausgegangen werden. Zwar zeigen doppelblinde Studien auch noch nach längerer Zeit eine weitere Zunahme der Ansprechquoten im Vergleich zu Placebo, jedoch konnte andererseits belegt werden, dass ein Therapieerfolg mit einem Antidepressivum sehr unwahrscheinlich wird, wenn sich in den ersten zwei (bis vier) Wochen nicht zumindest eine Teilbesserung ergeben hat. Um ein solches partielles Ansprechen auf die Therapie nicht zu übersehen, ist es sehr ratsam, das Ausmaß des depressiven Syndroms zu Beginn und im Verlauf der Behandlung mit operationalisierten Skalen zu quantifizieren. Solche Skalen umfassen weniger als 20 Unterpunkte und stehen als Fremdbeurteilungs- (z.B. Hamilton-Depressionsskala) oder Selbstbeurteilungsinstrumente (z.B. Beck-Depressions-Inventar) zur Verfügung. Die Sinnhaftigkeit solchen Vorgehens ergibt sich aus der Studie von Adli et al. (6): Es wurden 148 hospitalisierte Patienten mit akut behandlungsbedürftiger Depression randomisiert. Die eine Gruppe wurde nach einem strikt strukturierten Vorgehen („Stufenplan“) behandelt, bei dem in jeder Behandlungsstufe die erforderliche Wirklatenz abgewartet werden musste. Bei der Vergleichsgruppe konnte der Arzt frei entscheiden. Es zeigte sich, dass nicht nur signifikant mehr der nach Stufenplan behandelten Patienten eine Remission erlebten, sondern auch, dass dies schneller und im Mittel mit signifikant weniger (!) Psychopharmaka (Stufenplangruppe: 1,8 verschiedene Psychopharmaka; Kontrollgruppe: 3,0) erreicht wurde. Die Behandlung in der freien Gruppe war also offensichtlich zum Nachteil der Patienten von zuviel Ungeduld und vorschnellem Wechsel oder Komedikation geprägt.

Wenn es unter der Behandlung mit einem Antidepressivum zur Remission der depressiven Symptomatik kommt, muss das Medikament im Sinne einer Erhaltungstherapie für mindestens sechs Monate in unveränderter Dosierung fortgeführt werden. Zahlreiche Untersuchungen haben übereinstimmend gezeigt, dass in diesem Zeitraum ein deutlich erhöhtes Risiko für ein frühes

Rezidiv besteht. Bei Medikamenten zur Phasenprophylaxe rezidivierender affektiver Erkrankungen, z.B. Lithiumsalzen, muss wegen des schwer prognostizierbaren Spontanverlaufs in der Regel mindestens zwei Jahre beobachtet werden, bis eine Beurteilung des Prophylaxeerfolges und damit eine Entscheidung über Fortführung oder Umsetzen der Behandlung möglich ist. Auch hier gibt es mutmaßlich eine Wirklatenz von circa sechs Monaten, sodass insbesondere ein erneutes Rezidiv im ersten halben Jahr nicht zum Absetzen des Phasenprophylaktikums führen sollte. Der Patient sollte, analog z.B. zum Anfallskalender in der Epilepsiebehandlung, einen Stimmungskalender führen.

Acamprosat (Campral®), ein Arzneimittel, das zusätzlich zu einer konsequenten Nachsorge gegeben, die Chance auf anhaltende Abstinenz bei alkoholkranken Patienten signifikant verbessert (7), soll grundsätzlich für die Dauer von zwölf Monaten verordnet werden, und auch im Falle eines zunächst auftretenden Trinkrezidivs fortgeführt werden. Kontraindikationen sind u. a. Leberinsuffizienz und Alter über 65 Jahre.

Die Dauer der Behandlung mit Antidepressiva soll bei Ersteinstellung 12 bis 24 Wochen betragen. Diese Empfehlung ergibt sich aus der üblichen Dauer der hierzu durchgeführten Therapiestudien. Danach muss mit Patient, Angehörigen und ggf. Pflegedienst eine Analyse von kognitiven und Verhaltensstörungen und im Falle fehlender erkennbarer Wirkung eine Beendigung der Verordnung veranlasst werden (8). Auch hier hilft zur Beurteilung die wiederholte Anwendung eines standardisierten Beurteilungsverfahrens wie des Mini-Mental-Tests.

Passivität aus Arbeitsüberlastung

Ebenso verkehrt wie das zu hektische Wechseln der medikamentösen Strategie ohne Abwarten der Wirklatenz ist das ebenfalls gelegentlich anzutreffende Festhalten an einer wirkungslosen Pharmakotherapie weit über die oben empfohlenen Beobachtungszeiträume hinaus.

Ein aus dem arbeitsüberlasteten Alltag heraus gut nachvollziehbares, aber letztlich dem Patienten schadenes Vorgehen wäre, auf eine eigentlich (z.B. nach Behandlungsleitlinien) indizierte Behandlung deswegen zu verzichten, weil sie aufwändig ist. Beispiele: die Therapie mit Lithium, die Blutspiegelkontrollen erfordert, oder die Verordnung von Tranylcypromin (Jatrosom® N), bei der eine tyraminarme Diät eingehalten werden muss, oder die Gabe von Clozapin (z.B. Leponex®), die regelmäßige Blutbildkontrollen erfordert. In allen genannten Fällen sind ein Mehraufwand an Aufklärung und Schulung des Patienten oder Vor- und Kontrolluntersuchungen erforderlich. Auch das vorschnelle Verschreiben von Hypnotika bei einem über Schlafstörungen klagenden Patienten an Stelle einer sorgfältigen Diagnostik und Analyse der Symptomatik und einer zunächst nicht-medikamentösen Behandlung (Übersicht: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: www.dgsm.de) könnte unter das Stichwort „Patientenschädigung durch Bequemlichkeit“ fallen. Maßnahmen der Schlafhygiene oder schlafinduzierende Audio-CDs haben oft einen überraschend guten und auch den Patienten überzeugenden Effekt.

Missachtung des Abhängigkeitspotenzials und falsche Furcht vor Abhängigkeit

Süchtige oder suchtgefährdete Patienten verdrängen oder verleugnen häufig das Abhängigkeitsrisiko bestimmter Psychopharmaka. Umgekehrt besteht bei vielen anderen Patienten die Überzeugung, alle Psychopharmaka machten abhängig, sodass sie sie ablehnen. Hier ist eine oft mühselige, wiederholte Aufklärung erforderlich. Eine Abhängigkeitsentwicklung mit Dosissteigerung, Toleranzentwicklung, Unfähigkeit zum Absetzen, heimlicher Einnahme oder Bezug über einen Schwarzmarkt tritt bei Antidepressiva und Neuroleptika nicht auf. Ein nicht zu unterschätzendes Suchtpotenzial hingegen haben insbesondere die Pharmaka, die den GABA-Rezeptor beeinflussen. Dies gilt neben den kaum noch gebräuchlichen Barbituraten für die Benzodiazepine und, wenn

auch in geringerem Maße, für die neuen Hypnotika, nämlich die so genannten Benzodiazepinanaloga oder Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon). Von wenigen, sehr genau zu begründenden Ausnahmen abgesehen, sollten diese Substanzen nur für einen begrenzten Zeitraum von wenigen Wochen verordnet werden. Bei Patienten mit Abhängigkeitssyndromen sollte man sie ganz meiden. Auch gibt es kaum je eine Indikation, mehrere den GABA-Rezeptor beeinflussende Substanzen gleichzeitig zu geben. Unverzichtbar ist es, die Menge des rezeptierten Medikamentes genau im Blick zu behalten und gegen die bei verordnungsgemäßer Einnahme verbrauchten Einheiten aufzurechnen. Soweit möglich sollten parallel arbeitende Verordner sich gegenseitig über ihre Verordnungen informieren.

Literatur

1. Müller-Oerlinghausen B: Patientensicherheit: Schluss mit handgeschriebenen Rezepten! Arzneiverordnung in der Praxis 2005; 32: 70–71.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Depression. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2005; im Druck.

3. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 243–265.

4. Licht RW, Qvitzau S: Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. Psychopharmacology (Berl) 2002; 161: 143–151.

5. Dose M: Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis? Arzneiverordnung in der Praxis 2003; 30: 5–6.

6. Adli M, Rush AJ, Möller HJ, Bauer M: Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. Pharmacopsychiatry 2003; 36 Suppl 3: S222–S229.

7. Müller-Oerlinghausen B: Kongressbericht: Abhängigkeit und Missbrauch von Substanzen. Dtsch Ärztebl 2001; 98: A 1625–1627.

8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz 3. Auflage. Arznei-

verordnung in der Praxis (Sonderheft) 2004; 31.

*Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
bschor@jkb-online.de*

*Dr. med. Ute Lewitzka, Dresden
ul3@rcs.urz.tu-dresden.de*

FAZIT

Richtig angewendet bergen Psychopharmaka ein großes therapeutisches Potenzial. In der Praxis werden Antidepressiva eher zu kurz und zu niedrig dosiert verordnet, während konventionelle Neuroleptika eher überdosiert werden. Bestimmte Arzneimittel mit einem einzigartigen Wirkprofil wie Lithium, Clozapin oder Tranylcypromin sollten nicht deshalb dem Patienten vorenthalten werden, weil sie einen zusätzlichen Aufwand an Aufklärung und Kontrolluntersuchungen erfordern. Auch bei Schlafstörungen muss zunächst die Mühe einer genauen Diagnostik und einer Behandlung mit Maßnahmen der Schlafhygiene erbracht werden, bevor – für einen begrenzten Zeitraum – zu einer Hypnotikaverordnung gegriffen wird.

Atypische Depot-Neuroleptika: Verbesserung von Compliance und Verträglichkeit?

Mit Risperidon (Risperdal® Consta®) ist seit dem Jahre 2002 das erste so genannte atypische Depot-Neuroleptikum zur intramuskulären Injektion verfügbar. Zu den Hauptproblemen der erforderlichen Langzeittherapie bzw. Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen gehört die häufige Non-Compliance, die in mindestens 30–50% der Fälle vorliegt (1). Hierbei können bewusste und unbewusste Faktoren im Spiel sein: Patienten können die Einnahme einfach vergessen, absichtlich die Dosierung bzw. die Einnahmeintervalle ändern oder auch zum Beispiel im Rahmen mangelnder Krank-

heitseinsicht oder fehlenden Krankheitsgefühls die Medikation eigenmächtig absetzen. Bei älteren Patienten können eine partielle Non-Compliance durch die erhöhte Nebenwirkungsempfindlichkeit, kognitive Einbußen (z.B. Gedächtnisstörungen) und die erforderliche Einnahme weiterer Medikamente infolge Komorbidität ein besonderes Problem darstellen (2).

Injizierbare Depot-Neuroleptika wurden ursprünglich entwickelt, um die Compliance schizophrener Patienten zu verbessern (2). Nach einigen Studien verrin-

gern sie im Vergleich zur oralen Medikation die Rückfall- und die Rehospitalisierungsraten (3). Als weiterer Vorteil gilt, dass Non-Compliance-Patienten leicht identifiziert werden können und aus pharmakologischer Sicht stabile Plasmakonzentrationen erreicht werden (2).

Allerdings ist die Einstellung der Patienten gegenüber Injektionen zum Teil negativ und macht Überzeugungsarbeit des Arztes nötig (2).

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung extrapyramidal-

motorischer Störungen. Das Risiko der Entwicklung von Spätdyskinesien unter konventionellen Neuroleptika ist bei älteren Patienten größer als bei jüngeren (4). Wegen ungünstiger Nebenwirkungen sollte der Einsatz von Anticholinergika bei Älteren vermieden werden.

Für das atypische Neuroleptikum Risperidon konnte eine Vergleichsstudie mit Haloperidol eine geringere Rückfallrate zeigen (5). In dieser doppelblinden Ein-Jahres-Studie erlitten 25,4% der Patienten aus der Risperidon-Gruppe und 39,9% aus der Haloperidol-Gruppe einen Rückfall. Für die neu verfügbare Depotform liegen insbesondere für ältere Patienten allerdings kaum Studiendaten vor (2). Umstellungsstudien von konventionellen Neuroleptika (oral und Depot) sowie von oralen Atypika konnten eine gewisse weitere Verbesserung des psychopathologischen Befundes unter Risperidon-Depot zeigen (6). Von ca. 1800 eingeschlossenen Patienten zeigten sechs Monate nach Direktumstellung 38% eine Verbesserung im PANSS-Gesamtscore (Positive and Negative Syndrome Scale) von über 20%, der Mittelwert sank signifikant von 73,4 auf 63,1.

Als Dosis werden initial 25 mg 14-tägig empfohlen, je nach Schweregrad der Psychose können 37,5 mg oder auch 50 mg erforderlich sein. Bei älteren Patienten wird eine Reduzierung der Erhaltungsdosis um 25–50% empfohlen, wie dies in Anbetracht altersbedingter pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Änderungen üblicherweise gilt (2). Des Weiteren sind organische Risikofaktoren und Krankheiten sowie Komedikationen zu beachten (7). Die Tagestherapiekosten betragen ca. 10 Euro (Vergleich: Risperidon oral ca. 5 Euro, Olanzapin ca. 10 Euro).

Die Einstellung auf dieses atypische Depot-Neuroleptikum muss überlap-pend geschehen, d. h. die orale Medikation muss bis zum Erreichen der notwendigen Depot-Plasmaspiegel für mindestens drei Wochen fortgesetzt werden. Als Strategie zur Erreichung der optimalen Dosis kann Folgendes empfohlen werden: Allmähliche Dosisreduktion bis Prodromalsymptome wieder auftreten.

Bei Patienten, die nicht reagieren, Nebenwirkungen entwickeln oder Komedikation erhalten empfiehlt sich ein therapeutisches Drug-Monitoring (Bestimmung der Plasmakonzentrationen) (3).

Die bislang vorliegenden Erfahrungen sprechen für eine insgesamt gute Verträglichkeit von Risperidon-Depot bei älteren Schizophrenen. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Schlafstörungen, Obstipation und Bronchitis in ca. 11–12% der Fälle registriert. Hinsichtlich EKG, Vitalfunktionen, klinisch signifikanten Gewichtsveränderungen oder Spätdyskinesien liegen keine Berichte vor (2). Die EPMS-Raten unter zweiwöchiger Injektion betragen in einer Studie 4%, 8% bzw. 10% (Dosierung 25, 50 bzw. 75 mg) im Vergleich zu 3% unter Plazebo (8).

Hinweis:

Der referierte Artikel bezieht sich auf die Behandlung älterer schizophrener Patienten. Die Behandlung psychotischer Symptome und gravierender Verhaltensstörungen bei Demenzen mit Neuroleptika und insbesondere atypischen Neuroleptika wie Risperidon ist wegen des erhöhten Risikos des Auftretens zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfälle, TIAs) aktuell in der Diskussion.

Literatur

1. Vergouwen AC, Bakker A, Koerselman F: Adherence to medication for chronic psychiatric diseases: Determining the optimum frequency and form of administration. *AM J Drug Deliv* 2003; 1: 267–273.
2. Masand PS, Gupta S: Long-acting injectable antipsychotics in the elderly: guidelines for effective use. *Drugs Aging* 2003; 20: 1099–1110.
3. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC et al.: Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. Eur Neuro-psychopharmacol* 1998; 8: 55–66.

4. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS et al.: Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 756–765.

5. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R: A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346: 16–22.

6. Möller HJ, Llorca PM, Sacchetti E et al.: Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 121–130.

7. Masand PS: Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 8: 43–49.

8. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP et al.: Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1125–1132.

*Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. G. Laux, Wasserburg-Gaberssee/München
g.laux.bzk-gaberssee@t-online.de*

FAZIT

Bei schizophrenen Psychosen können zur Rückfallverhütung insbesondere beim Vorliegen unsicherer Patienten-Compliance Depot-Neuroleptika eingesetzt werden. Das erste verfügbare atypische Depot-Neuroleptikum Risperidon erweist sich nach ersten Erfahrungen und Daten als gut wirksam und verträglich. Bei älteren Patienten sind die unter Atypika selteneren extrapyramidal-motorischen und kognitiven Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung. Bei Depoteinstellung sind orale Übergangsmedikation und individuelle Dosisadaptation zu beachten. Studien müssen zeigen, ob der deutlich höhere Preis für die Depotapplikation durch die Compliance-Verbesserung oder die Senkung der Rezidivrate pharmakoökonomisch zu vertreten ist.

Amiodaron oder Sotalol gegen Vorhofflimmern?

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die optimale Pharmakotherapie zur Wiederherstellung und Erhaltung eines Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern wird nach wie vor kontrovers beurteilt. In der doppelblinden, plazebo-kontrollierten SAFE-T-Studie wurde jetzt bei 665 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (≥ 72 Std.) randomisiert Amiodaron, Sotalol und Plazebo verglichen (1). Alle Patienten wurden systemisch antikoaguliert. Für 28 Tage wurde abgewartet, ob eine medikamentöse Konversion in einen Sinusrhythmus erfolgte. War dies nicht der Fall, wurde eine elektrische Kardioversion durchgeführt.

Eine spontane Konversion in einen Sinusrhythmus trat unter Amiodaron in 27,1 %, unter Sotalol in 24,2 % und unter Plazebo in 0,8 % auf. Die verbleibenden Patienten wurden elektrisch kardiovertiert, was jedoch bei 27,7 % unter Amiodaron, 26,5 % unter Sotalol und 32,1 % unter Plazebo erfolglos blieb. Somit waren Amiodaron (79,8 %) und Sotalol (79,9 %) gleich effektiv bei der Wiederherstellung eines Sinusrhythmus und der Plazebogruppe (68,2 %) signifikant überlegen. Durch Amiodaron konnte ein Sinusrhythmus im Mittel über 487 Tage erhalten werden. Dies war signifikant länger als unter Sotalol (74 Tage) oder Plazebo (6 Tage). Lediglich in der Subgruppe von Patienten mit koronarer Herzerkrankung fand sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,53$) zwischen Amiodaron (569 Tage) und Sotalol (428 Tage). Die Wiederherstellung und die Erhaltung eines Sinusrhythmus verbesserte bei allen Patienten signifikant die Lebensqualität und Belastungstoleranz. Es fand sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich schwerwiegender Komplikationen in den drei Gruppen. Die Studie ist jedoch nicht dafür angelegt, die Überlebenswahrscheinlichkeit in den drei Therapiearmen zu beurteilen.

Insgesamt bestätigt die SAFE-T-Studie, dass Amiodaron und Sotalol effektiver

als Plazebo sind, eine Kardioversion in einen Sinusrhythmus zu erzielen. Auch die Überlegenheit von Amiodaron in der Gesamtpopulation, den Sinusrhythmus am längsten zu erhalten, bestätigt frühere Studienergebnisse (2). Überraschend hingegen ist der Befund, dass Amiodaron und Sotalol bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung gleich effektiv waren. Dies sollte jedoch durch eine zweite Untersuchung bestätigt werden.

Ganz wesentlich für die klinische Praxis ist jedoch, dass die Patienten in der SAFE-T-Studie eine mittlere Ejektionsfraktion von 50 % hatten. Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV sowie mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/Min) wurden von der Studie ausgeschlossen. Auf diese Patienten, die im klinischen Alltag häufig sind, können somit die Ergebnisse nicht übertragen werden. Dies erscheint klinisch relevant, da Hinweise auf ein erhöhtes Proarrhythmierisiko von Sotalol bei systolischer Dysfunktion vorliegen. Darüber hinaus ist ganz wesentlich, dass während der Studie regelmäßig die QT-Intervalle im Oberflächen-EKG und die Nierenfunktion überprüft wurden, was zwingend ist, um Torsade-de-pointes-Tachykardien besonders unter Sotalol (in früheren Studien 2–4 % unter Sotalol; $\leq 0,5$ % unter Amiodaron) zu vermeiden. Zudem wurden zu 99 % Männer in der Studie eingeschlossen, die ein niedrigeres Torsade-de-pointes-Risiko als Frauen aufweisen. Die Studienergebnisse sollten nicht dazu führen, das Proarrhythmierisiko von Sotalol zu unterschätzen. Im klinischen Alltag ist es oft schwierig, wie in der vorliegenden Studie eine engmaschige QT-Dauer-Kontrolle durchzuführen, und viele Patienten haben auch eine Einschränkung der Nierenfunktion. Sotalol wird fälschlicherweise häufig als „harmloser“ Betablocker angesehen, stellt aber primär ein Klasse-III-Antiarrhythmikum (mit zusätzlich betablockierender Wirkung) dar, das häufiger zu malignen Arrhythmien als Amiodaron führt.

Literatur

1. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al.: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
2. Roy D, Talajic M, Dorian P et al.: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.

Prof. Dr. med. Uta C. Hoppe, Köln
E-mail: Uta.Hoppe@uni-koeln.de

FAZIT

Amiodaron und Sotalol sind gleichermaßen Plazebo überlegen, Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. Amiodaron ist am wirksamsten, einen Sinusrhythmus zu stabilisieren, bei koronarer Herzerkrankung erscheinen jedoch beide Medikamente gleich effektiv. Dies gilt nur für Patienten ohne höhergradige Herzinsuffizienz mit erhaltener Nierenfunktion (Cave: Nebenwirkungen von Sotalol). Vor der Wahl eines dieser Antiarrhythmika sollten individuell nicht nur das Nebenwirkungsprofil von Amiodaron sondern besonders auch das im klinischen Alltag höhere Proarrhythmierisiko von Sotalol berücksichtigt werden.

VEGF-Antagonist Pegaptanib – ein weiterer medikamentöser Ansatz bei der neovaskulären exsudativen Form der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

Wegen der herausragenden Bedeutung der AMD als Erblindungsursache haben wir in den letzten beiden Jahren wiederholt zu dieser Erkrankung berichtet (1; 2). Bei 90% der Patienten mit den schwersten Seheindebußen ist das entscheidende Glied in der Kausalkette die Zerstörung der Photorezeptoren durch das Einwachsen chorioidaler Gefäße in den subretinalen Raum mit nachfolgender Exsudation und Einblutung. Der Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) ist dabei ein äußerst wirksamer Auslöser der Gefäßleckage mit einer extrem hohen permeabilitätssteigernden Potenz.

Verschiedene VEGF-Antagonisten wurden bisher tierexperimentell und klinisch getestet. Von großem Interesse sind die Ergebnisse einer multizentrischen klinischen Phase-III-Studie (3) mit dem bereits durch die Federal Drug Administration (FDA) zugelassenen Medikament Pegaptanib (Macugen®, Pfizer, Eye-Tech). Da sich hier eine neue Therapiechance ergibt, berichten wir schon jetzt, obwohl bis zur Etablierung des Verfahrens und dessen Zulassung bei uns noch Zeit vergehen dürfte.

Wirkungsweise

Pegaptanib ist ein lösliches modifiziertes Rezeptormolekül (VEGF-Aptamer), das bioaktiven extrazellulären VEGF mit hoher Affinität bindet und damit abfängt.

Ergebnisse der Pegaptanib-Studie

In diese randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, dosis-variiierende, multizentrische Vergleichsstudie in Parallelgruppen zur Evaluierung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Glaskörper-

injektionen (intravitreal) des Pegaptanib wurden 1208 Patienten (586 in den USA und Kanada und 622 weltweit) eingeschlossen. In den vier Patientengruppen wurden entweder jeweils alle 6 Wochen in einem Zeitraum von 48 Wochen eine Injektion simuliert oder 0,3 mg, 1,0 mg oder 3,0 mg Pegaptanib in ein Auge intravitreal injiziert. Die Behandlung erfolgte gegebenenfalls in Kombination mit photodynamischer Therapie. Als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit des Medikamentes galt es, wenn eine Verlangsamung der Reduzierung der Sehschärfe nach 54 Wochen nachgewiesen werden konnte. In allen drei Verumgruppen zeigte sich unabhängig von der gewählten Dosis eine eindeutige Wirksamkeit im Vergleich zur Placebogruppe. Dosisabhängige Wirksamkeitsunterschiede ließen sich nicht nachweisen. Als schwerwiegendste Nebenwirkung in Verbindung mit der intravitrealen Injektion erwies sich die Endophthalmitis bei 12 (1,3%) Patienten. Sie führte bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Herabsetzung der Sehschärfe.

Bewertung der Pegaptanib-Studie

Die Studie konnte anhand der Funktionskontrollen und der angiographischen Messungen zeigen, dass in dem Beobachtungszeitraum von 54 Wochen durch das VEGF-Aptamer Pegaptanib die Progression der AMD verlangsamt wurde. Hinsichtlich der bis zum Faktor 10 differierenden intravitrealen Dosis ließen sich keine Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie verifizieren, sodass eine Erhöhung der Konzentration offenbar keine Verbesserung bringt. Ein Einfluss der teilweise notwendigen Kombination mit der photodynamischen Therapie ist wegen der eher gleichmäßigen Verteilung auf die 4 Pati-

entengruppen unwahrscheinlich. Trotzdem stehen für eine vertiefte Bewertung der Nachhaltigkeit einer Aptamer-basierten Therapie der AMD die erforderlichen Langzeitresultate zu Wirksamkeit und Sicherheit noch aus. Sicher wird es eine teure Therapie sein.

Literatur

1. Struck HG: Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) – gibt es eine wirksame medikamentöse Therapie? *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003; 30: 3.
2. Faude F: Die photodynamische Therapie mit Verteporfin bei der exsudativen Makuladegeneration. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31 (2): 38.
3. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr. et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805–2816.

*Prof. Dr. med. H. G. Struck, Halle
hans-gert.struck@medizin.uni-halle.de*

FAZIT

Durch die Einführung von VEGF-Antagonisten in die Therapie der neovaskulären exsudativen Form der AMD wird ein neuer medikamentöser Ansatz klinisch erprobt. Das VEGF-Aptamer Pegaptanib bindet mit hoher Affinität bioaktiven extrazellulären VEGF. In einer multizentrischen klinischen Studie konnte bei intravitrealer Gabe in verschiedenen Dosen ein verlangsamtes Fortschreiten der AMD gesichert werden. Weitere Studien sind für valide Langzeitresultate hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes vonnöten.

Vitamin D – nicht nur gut für Knochen, sondern auch für Muskeln?

Vitamin D und Osteoporose

Bei der häufigsten Form der Osteomalazie ist ein Mangel an Vitamin D der auslösende Faktor – dass bei der so genannten idiopathischen senilen Osteoporose ein latenter Vitamin-D-Mangel recht häufig eine mitverursachende Rolle spielt, wurde ab etwa 1960 zumindest geahnt und bei vielen Therapiestudien berücksichtigt. Beweise hierfür nach höhergradigen EBM-Kriterien (randomisierte Doppelblindstudien) wurden aber erst vor einem Jahrzehnt erbracht.

Adäquate Dosen von Vitamin D, kombiniert mit Calcium, reduzieren bei Älteren (jenseits der 60 und hinauf bis ins Alter um 80 Jahre) das Risiko für osteoporotische Frakturen (1; 2). Damit war ebenso nachträglich bewiesen, dass die so genannte Basistherapie mit Calcium und Vitamin D, wie sie auch die mit Placebo behandelten Patienten in den großen Therapiestudien mit Bisphosphonaten, Calcitoninen, Raloxifen, Teriparatid oder Strontiumranelat erhielten, nicht nur ein ethisches Feigenblatt für die Studiengenehmigung, sondern eine wirksame Behandlung im Sinne einer Minimaltherapie war: das Verum hatte zu beweisen, dass es wirksamer war als die Basistherapie. Zu vermuten ist, dass diese Basistherapie um so wirksamer ist, je größer auch der Vitamin-D- (und Calcium-)Mangel zu Buche schlägt – direkte Beweise hierfür geben die pauschalen Studienergebnisse nicht her, lediglich Anhaltspunkte. Und wenn die Basistherapie bei Patientengruppen mit verhältnismäßig niedrigen Frakturrisiken und unter Studienbedingungen mit offenen Fragen eingesetzt wird, wie jüngst aus England publiziert, kann der Nachweis der Wirksamkeit ausbleiben (3; 4). Eine Zusammenfassung dieser Studien im Deutschen Ärzteblatt (5) lässt dies nicht recht erkennen.

Wie ist die Basistherapie dosiert? Etwas irritierend ist, dass Hersteller einmal die Dezimalskala der internationalen Vitamin-D-Einheiten wählen, z.B. 500 IE in einer 12,5-Mikrogramm-Tablette bzw.

1000 IE in 25 Mikrogramm – die anderen gehen von der Standardisierung 1 mg = 40.000 IE aus und bieten Tabletten zu 400 IE = 10 Mikrogramm bzw. 800 IE = 20 Mikrogramm an. Die eher zufällige Präparatewahl entscheidet dann, welche Zahl bezogen auf welche Studie in Übersichten und Empfehlungen auftaucht. Nachdem Dosierungen um 400 IE = 10 Mikrogramm eher das Minimum mit teilweiser Unwirksamkeit darstellen (6; 7), sollten bei der Indikation der Osteoporose 800 bis 1000 IE pro Tag eingesetzt werden. Ähnliches gilt für das Calcium: in den Studien tauchen Dosen zwischen 500 und 1.200 mg pro Tag auf, je nachdem ob die 500- oder 600-mg-Tabletten eingesetzt wurden. Eine Empfehlung „um 1000 mg“ dürfte in den meisten Fällen adäquat sein.

Nachdem Vitamin D im Körper gespeichert werden kann, tauchen (wieder) Überlegungen zu hochdosierten Vitamin-D-Verabreichungen in längeren Abständen mit dem Ziel der Verbesserung der Compliance auf: 100.000 IE alle 4 Monate (4) entsprechen etwa 830 IE pro Tag, 300.000 IE (diesmal Vitamin D₂) würden theoretisch 1 Jahr mit 800 IE täglich abdecken (8). Die alten Erfahrungen in Deutschland mit dem „Vigantol-Stoß“ von 600.000 IE und dem Risiko zeitweiliger Intoxikationen mahnen hier unbedingt zur Vorsicht (6). Risikofrei und besonders wirtschaftlich sind jedoch z.B. 10.000 IE per os alle 10 Tage. Bei der Osteoporose Typ II (Schenkelhalsfraktur) mit nachgewiesenem deutlichem Mangel an Calcium und Vitamin D mehrten sich Hinweise, dass die Vitamin-D-Dosierung der Basistherapie (800 – 1000 IE pro Tag) zu knapp sein kann: verabreicht werden dann bis zu 4000 IE pro Tag (9; 10).

Und die Muskeln?

Die Osteoporose (besonders Typ II) betrifft eine Lebensphase, in der Muskelmasse und Muskelkraft auch beim Gesunden abnehmen – die Zunahme der Muskelschwäche als Beitrag zu häufigeren Stürzen geht offenbar auch mit dem

ausgeprägter werdenden Vitamin-D-Mangel einher (11). Folgerichtig haben entsprechende Substitutionsstudien bei Menschen jenseits des 70. Lebensjahres überwiegend einen protektiven Effekt von Vitamin D auf Schwankneigung, Fallneigung und Knochenbrüche erbracht. Eine Metaanalyse von fünf statistisch einwandfreien randomisierten klinischen Studien lieferte für die insgesamt 1237 mit Vitamin-D-Wirkstoffen (teils genuines Vitamin D, teils Metaboliten; Zeiträume 2 Monate bis 3 Jahre) behandelten Individuen einen Rückgang des Sturzrisikos um 22%! (12). Dabei war die Vitamin-D-Potenz in den Studien mit Metaboliten mit 0,5 Mikrogramm Calcitriol bzw. 1,0 Mikrogramm 1-alpha-Calcidiol täglich höher dosiert als beim genuinen Vitamin D mit 800 IE pro Tag oder gar nur 400 IE (1 Studie). Die Berechnung der „number needed to treat“ (NNT) ergab mit 15 einen durchaus günstigen Wert.

Die Studienlage erlaubt den Schluss, dass die bei der Osteoporosebehandlung gerechtfertigte Basistherapie mit Vitamin D, sinnvoller Weise kombiniert mit Calcium (ohne dass diese Komponente für die Analysen exakt abgetrennt worden wäre), zum therapeutischen Effekt von weniger Knochenbrüchen eine günstige Wirkung auf die Muskelkraft (und Koordination?) mit dem Ergebnis von weniger Stürzen einfließen lässt. Der Einsatz der Basistherapie als wirtschaftlich tragbare grundsätzliche Prävention von Knochenbrüchen in älteren Risikopopulationen (z.B. ab 70 oder 75 Jahren mit zunehmenden Graden der Gebrechlichkeit) lässt sich so trotz der neueren negativen Studienergebnisse (3; 4) rechtfertigen (12), vorausgesetzt, die Möglichkeit der verbesserten Calcium- und Vitamin-D-Versorgung über die Ernährung und Lebensweise wurde versucht und als unzureichend bzw. nicht gangbar befunden.

Und anderes?

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass ungünstige Auswirkungen eines Vi-

tamin-D-Mangels (relativ oder absolut) und/oder damit das Potenzial eines Nutzens einer Therapie mit Vitamin D bei unterschiedlichen anderen Krankheitskomplexen diskutiert werden (6): Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Hochdruck, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus Typ I, Malignome, insbesondere Kolonkarzinome, multiple Sklerose (13). Konkrete therapeutische Schlussfolgerungen (jenseits der Empfehlung der Vermeidung eines Mangels an Vitamin D) sind jedoch nicht möglich. Der Einsatz hoher Dosen von aktivem Vitamin D wegen seiner potenziell antiproliferativen Wirkung bei undifferenzierten Hämoblastosen hat die Erwartungen nicht erfüllt.

Literatur

1. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–1642.

2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–676.

3. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al.: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621–1628.

4. Porthouse J, Cockayne S, King C et al.: Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.

5. Kein Nutzen von Calcium und Vitamin D für Frakturprophylaxe: *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A1818.

6. Zittermann A: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552–572.

7. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT: Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures

and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.

8. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K et al.: A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33: 45–51.

9. Heaney RP: Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* 2000; 11: 553–555.

10. Rosen CJ, Black DM, Greenspan SL: Vignettes in osteoporosis: a road map to successful therapeutics. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 3–10.

11. Venning G: Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330: 524–526.

12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al.: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.

13. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH: Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1095–1109.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard Ziegler, Heidelberg
Ruz.hd@t-online.de

FAZIT

Der Einsatz von Vitamin D, kombiniert mit Calcium, hat bei der Osteoporosebehandlung als Basistherapie für sich oder als Begleitung anderer spezifischer osteotroper Medikamente einen anerkannten Stellenwert. Dies wird auch nicht durch neuere englische Studien widerlegt. Der therapeutische Effekt, d. h. die Verminderung des Risikos osteoporotischer Frakturen, beruht nicht nur auf einer direkten Verbesserung des Knochens selbst, sondern schließt eine Verminderung des Sturzrisikos via Abnahme von Muskelschwäche und Schwankneigung ein.

Tabelle 1:

Gesichtspunkte bei der Therapie mit Calcium plus Vitamin D bei Osteoporose

Therapeutische Situation	Indikation	Dosierung pro Tag Calcium (mg) Vitamin D ₃ (IE)
Als Prophylaxe einer Osteoporoseentwicklung	empfehlenswert bei wahrscheinlichem* Mangel an Calcium und Vitamin D**	500–1000 800–1000
Als Adjuvans (= Basistherapie) zu Medikamenten wie HRT, SERM, Bisphosphonaten, Calcitonin, Fluoriden, Teriparatid, Strontiumranelat	obligatorisch (d. h. Ausnahmen müssen medizinisch begründet sein)	500–1000 800–1000
Als Therapie der Osteoporose Typ II (mit und ohne Muskelschwäche / Sturzneigung)	Erste Wahl bei nachgewiesenem* Mangel an Calcium und Vitamin D	500–1000 1000–4000

* mittels Ernährungsanamnese sowie ggf. Messung von 25-OH-Vitamin D und Parathormon.

** sofern nicht Optimierung von Ernährung und Lebensweise zur Deckung des Defizits möglich ist.

Die überaktive Blase

Die überaktive Blase (overactive bladder) ist keine Krankheit sui generis, sondern ein Symptom, das durch verschiedene Krankheitszustände verursacht sein kann. Detrusorhyperaktivität oder -hypersensitivität bedingen einen unwillkürlichen, nicht unterdrückbaren Harndrang, der spontan oder durch Provokation auftreten kann (urgency). Tritt hierbei Urinverlust auf (Urgeinkontinenz), spricht man nach neuerer Terminologie von einer Detrusorhyperaktivitäts-Inkontinenz. Liegt der Detrusorhyperaktivität eine neurologische Erkrankung zu Grunde, spricht man von einer Detrusorhyperreflexie. Ist dies nicht der Fall, wird vor allem im angloamerikanischen Schrifttum dafür der Begriff Detrusorinstabilität (detrusorinstability) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein idio-

pathisches Krankheitsbild. Es gibt allerdings eine Reihe verschiedener Krankheitsbilder (z.B. Harnwegsinfekte, Harnblasentumoren, Östrogenmangel u.a.), die mit den Symptomen Pollakisurie und imperativer Harndrang einhergehen können. Diese müssen jedoch von der idiopathischen überaktiven Blase abgegrenzt werden. Bevor die Diagnose „overactive bladder“ gestellt werden darf, muss in jedem Fall das Vorliegen anderer Ursachen, insbesondere eines Harnblasenkarzinoms, abgeklärt werden; es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose.

Am Anfang der Behandlung steht das Blasentraining: der Patient führt ein Miktionsprotokoll, in dem Trinkmenge, der Zeitpunkt der Blasenentleerung

sowie das jeweils entleerte Harnvolumen aufgezeichnet sind, außerdem auch ein eventueller unfreiwilliger Harnabgang. Die Patienten werden so auf ihr eigenes Miktionsverhalten, ihre Trinkgewohnheiten und ihre Blasenaktivität aufmerksam. Durch willkürliche Kontraktion des Beckenbodens, gleichzeitig mit dem Versuch, den Harndrang zu unterdrücken, gelingt es, die drohende Miktion hinauszuschieben und so allmählich die Blasenkapazität zu vergrößern. Der Patient lernt, seine Blase zu beherrschen. Natürlich wird der Praktische Arzt Schwierigkeiten haben, dies zu initiieren und zu begleiten.

Den größten Stellenwert in der Behandlung der overactive bladder hat jedoch die Pharmakotherapie (Übersicht s. Tab. 1).

Tabelle 1: Pharmakotherapie bei überaktiver Blase

Wirkstoff	Präparat	Tagestherapiekosten (Euro)	Dosierung (Einzeldosis)	Anmerkung
Oxybutynin	z.B. Dridase®	0,77	2–3/Tag (5 mg)	Häufiges Präparat der ersten Wahl, zahlreiche Generika
	andere	0,72		
	Kentera™ TDS	2,78	Pflaster wird zweimal pro Woche gewechselt	Seltener UAW im Vergleich zur oralen Applikation
Propiverin	Mictonorm®	1,78	2–3/Tag (15 mg)	Für Kinder zugelassen
	Mictonetten®	1,13	2–3/Tag (5 mg)	
Tolterodin	Detrusitol®	2,0	2/Tag (2 mg)	Höhere Compliance durch einmal tägliche Gabe
	Detrusitol® retard	2,11	1/Tag (4 mg)	
Trospiumchlorid	z. B. Spasmex® andere	1,38 bis 1,62	3/Tag (15 mg)	Häufiges Präparat der ersten Wahl, weitere Generika, andere Dosierungen verfügbar
Solifenacin	Vesikur®	2,34	5–10 mg/Tag	Günstiges UAW-Profil
Imipramin	z. B. Tofranil® 25	1,38	Einschleichende Dosierung mit 25–75 mg/Tag, Steigerung auf 100–150 mg/Tag	Teilweise schwerwiegende UAW, sehr zurückhaltende Indikation
Flavoxat	Spasuret®	1,55	3–4/Tag (200 mg)	Kein Mittel der ersten Wahl, mögliche Indikation bei KI z.B. gegen Anticholinergica
Darifenacin	Emselex®	2,36	1/Tag (15 mg)	Günstiges UAW-Profil

Eine Vielzahl von Substanzen zur Beeinflussung der Sensorik und/oder Motorik der Blase wurde in der Vergangenheit untersucht. In der Praxis haben die Anticholinergika (antimuskarinerge Wirkung) die größte Bedeutung errungen. Da es im Ansprechen auf die einzelnen Wirkstoffe große interindividuelle Unterschiede gibt, ist es durchaus sinnvoll, bei Nichtansprechen auf eine Substanz auch innerhalb der Substanzgruppe ein anderes Präparat probatorisch anzusetzen bzw. verschiedene Substanzgruppen zu kombinieren. Bei der Beurteilung des Therapieerfolges ist ein teilweise erheblicher Placeboeffekt zu berücksichtigen, der in Doppelblindstudien bei bis zu 40% liegt. Eine gute bis sehr gute Unterdrückung der Symptome wird in der Regel bei 60–70% der Patienten erreicht.

Die größten klinischen Erfahrungen mit Anticholinergika existieren für Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin und Trosipiumchlorid. Seit kurzem sind neue Muskarinrezeptorantagonisten wie Solifenacin und Darifenacin verfügbar, die teilweise über ein günstigeres Nebenwirkungsprofil verfügen. So wird bei Solifenacin (Vesikur®) eine geringere Mundtrockenheit im Vergleich zu den anderen aufgeführten Anticholinergika beschrieben. Fast zum selben Zeitpunkt wie Solifenacin wurde Darifenacin (Emselex®) in Deutschland zugelassen (Anfang 2005). Darifenacin zeichnet sich, ebenso wie Solifenacin, durch eine hohe Rezeptor-

selektivität gegen M₃-Muskarinrezeptoren in der Blase aus. Hieraus resultiert ebenfalls ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Ein häufiges Problem bei diesen Substanzen sind die systemischen Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation, Tachykardie und insbesondere Mundtrockenheit. Durch diese meist harmlosen aber störenden Nebenwirkungen kann die Compliance nachteilig beeinflusst werden, sodass nach 12-monatiger Therapie nur noch ca. 20% der Patienten ihre Medikamente einnehmen. Neuerdings steht Oxybutynin als transdermale Applikation (Kentera®) zur Verfügung, für die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil behauptet wird.

Neben der Gruppe der Anticholinergika können noch trizyklische Antidepressiva (Imipramin), Beta₂-Adrenergika, myotrope Spasmolytika (Flavoxat), Kalziumantagonisten und Prostaglandinhibitoren zum Einsatz kommen. Für diese Substanzen gilt, dass in der Regel eine schlechtere klinische Wirksamkeit bei teilweise ungünstigerem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den Anticholinergika vorliegt.

Injektionen von Botulinumtoxin A in den Detrusor sowie die elektrische Reizung von Sakralnerven sind weitere therapeutische Optionen, die aber sicherlich nur in Zentren angewendet werden sollten. Gerade für die Sakralnervstimulation gibt es viel versprechende Ergebnisse.

Literatur

Übersichtsarbeiten zum Thema:

1. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S et al.: Drug therapy of female urinary incontinence. *Urologe A* 2005; 44: 244–255.
2. Ouslander JG: Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004; 350: 786–799.
3. Wein AJ: Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 2003; 62: 20–27.

*Dr. med. Tobias Engl, Frankfurt
Engl@em.uni-frankfurt.de*

FAZIT

Bei den Symptomen einer überaktiven Blase müssen zunächst auslösende Ursachen wie Harnblasentumoren, Steine, Fremdkörper und Infektionen ausgeschlossen werden. Therapeutisch stehen allgemeine Maßnahmen wie Miktionstraining an erster Stelle. Bei der medikamentösen Therapie sind die Anticholinergika Präparate der ersten Wahl, wobei neue Applikationsformen die Nebenwirkungen reduzieren und somit die Compliance erhöhen sollen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vorsicht vor Grapefruitsaft-induzierten Arzneimittelinteraktionen

Wir hatten in AVP 3/2001 über Grapefruitsaft-induzierte Arzneimittelinteraktionen berichtet (1). Allen Arzneimitteln, für die Interaktionen mit Grapefruitsaft beschrieben worden sind, ist gemeinsam, dass sie trotz vollständiger Resorption eine niedrige Bioverfügbarkeit aufweisen und durch Cytochrom P450 3A4/3A5 abgebaut werden. Die niedrige Bioverfügbarkeit dieser Arzneistoffe ist darauf zurück zu führen, dass sie einem

ausgedehnten First-pass-Metabolismus sowohl in der Darmwand als auch in der Leber unterliegen. Die Hemmung des Arzneimittelmetabolismus durch Grapefruitsaft betrifft vornehmlich den Anteil der Dosis, der in der Darmwand metabolisiert wird. Im Grapefruitsaft sind mehrere Inhaltsstoffe aus der Gruppe der Flavonoide und Furanocumarine identifiziert worden, die zu einer deutlichen Abnahme des Cytochrom-3A4-En-

zymgehaltes in den Enterozyten des Darmes führen.

Es wird jetzt über einen US-amerikanischen Patienten aus den Nordstaaten berichtet (2), der 10 mg Atorvastatin (Sortis®) erhielt. Die Dosis musste schrittweise erhöht werden und betrug dann während der nächsten zwei Monate 60 mg/Tag. Hierunter wurden befriedigende Blutfettwerte erreicht. Vier Mona-

te später wurde der Patient noch einmal untersucht, bevor er sich zu einem sechsmonatigen Aufenthalt nach Florida verabschieden wollte. Bei dieser Untersuchung wurde kein wesentlicher pathologischer Befund erhoben.

Zwei Monate später suchte der Patient in Florida den Notarzt auf. Er klagte über einen plötzlichen Beginn von Muskelschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit und Fieber. Der Arzt diagnostizierte eine Rhabdomyolyse und setzte Atorvastatin ab. Der Patient berichtete, dass er hier in Florida nichts anderes eingenommen habe als in seiner Heimat in einem der Nordstaaten und dass er auch keine Selbstmedikation irgendwelcher Art betrieben habe. Nach seinen Lebensgewohnheiten genau befragt, stellte sich heraus, dass er in Florida eine große Menge Grapefruitsaft getrunken hatte. Von einem Baum in seinem Garten pflückte er täglich frische Früchte und presste den Saft aus. Hiervon trank er zwei bis drei Gläser für etwa zwei Monate. Hierdurch kam es offenbar zu einem kontinuierlichen Anstieg des Atorvastatin-Spiegels und dadurch zu der beginnenden Rhabdomyolyse. Der Patient erhielt dann Pravastatin, welches nicht mit Grapefruitsaft interagiert, und der Schaden war behoben.

Die Autoren warnen die „Zugvögel“, also die Amerikaner, die für die Wintermona-

te nach Florida fahren, vor solchen Ereignissen.

Liste mit Medikamenten, für die eine Interaktion mit Grapefruit nachgewiesen ist

α- und β-adrenerger Blocker:
Carvedilol

Androgener Hormonhemmstoff:
Finasterid

Anthelminthikum: Albendazol

Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin

Antibiotika: Clarithromycin, Erythromycin,

Antikoagulans: Warfarin

Antiepilektikum: Carbamazepin

Antimykotikum: Itraconazol

Antihistaminikum: Fexofenadin

Antihyperlipidämika: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Simvastatin

Antineoplastika: Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Tamoxifen, Vinblastin, Vincristin

Antitussivum: Dextromethorphan

Virustatika: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir

Anxiolytika: Alprazolam, Buspiron, Midazolam

Kalziumantagonisten: Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Verapamil

Mittel gegen erektile Dysfunktion: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Mittel für Hormonersatztherapie: Cortisol, Estradiol, Methylprednisolon,

Progesteron, Testosteron

Hypnotika/Sedativa: Triazolam

Immunsuppressiva: Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus

Opioid-Analgetika: Alfentanil, Fentanyl, Sufentanil

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Fluvoxamin, Sertralin

Xanthin: Theophyllin

Literatur

1. Eichelbaum M: Grapefruitsaft-induzierte Arzneimittelinteraktionen. Arzneiverordnung in der Praxis 2001; 12-13.
2. Karch AM: The grapefruit challenge: the juice inhibits a crucial enzyme, with possibly fatal consequences. Am J Nurs 2004; 104: 33-35.

Hö

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir herzlich Herrn Professor Dr. med. Eichelbaum, Dr. Margarete Fischer-Bosch, Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart RED

FAZIT

Da die Liste der Arzneimittel, deren Spiegel durch Grapefruitsaft erhöht werden, lang ist, sollte man Patienten, die regelmäßig Medikamente einnehmen, am besten ganz von Grapefruitsaft abraten. Es gibt andere Obstsaft!

Schmerzmittelabhängigkeit nach Analgetikatherapie

Unter Schmerztherapeuten, auch namhaften, wurde kürzlich konsequent die Ansicht vertreten, Schmerzpatienten würden von den bei ihnen angewandten Analgetika nicht abhängig. In einer kürzlich erschienenen Arbeit zur zertifizierten medizinischen Fortbildung über Tumorschmerz (1) wird die Suchtproblematik mit keinem Wort erwähnt. Hausärztlich tätige Kollegen haben aber solche Patienten oft leidvoll erlebt. Ihre übertriebene Vorsicht in der Furcht vor Missbrauch, vor allem aber vor dem damit zusammenhängenden adminis-

trativen Aufwand und evtl. Ahndungen, haben im Umgang mit Opiaten zur Unterversorgung von Schmerzpatienten mit ausreichend potenten Analgetika beigetragen.

Soyka et al. (2) nehmen dieses Thema auf. Sie berichten über 20 Patienten unter Aufnahmen des Münchener Psychiatrischen Universitätskrankenhauses, die wegen nicht-karzinomatös bedingter Schmerzen mit Tramadol behandelt worden waren. Von ihnen waren 17 (60,0 %) im Verlauf der Behandlung ab-

hängig geworden. Diese Ergebnisse gehen leider nicht auf Details des Hintergrundes ein, auf dem die berichtete Abhängigkeit von Tramadol entstanden ist. Unter wie vielen Schmerzpatienten sind diese Probanden gefunden worden? Wie ordnet sich Tramadol unter anderen Analgetika ein usw.?

FWS-Daten

In unserem epidemiologischen Erfassungssystem Suchtkranker, dem „Frühwarnsystem zur Erfassung von

Veränderungen der Missbrauchsmuster ... (FWS)“ (3;4) sind erste Meldungen über die Entstehung von Abhängigkeit als Folge einer Analgetikatherapie schon 1976 erfolgt (3). Relevante Zahlen darüber waren dann 1988 verfügbar (5), sodass wir warnen mussten: „Wir verfügen über zahlreiche Fälle, bei denen im Laufe einer langfristigen analgetischen Therapie eine Abhängigkeit entstand und, nach Beseitigung des Schmerzsyndroms, fortgesetzt wurde“ (6). Das Postulat, Analgetikamissbrauch komme bei Schmerzpatienten praktisch nicht vor, erwies sich als unhaltbar. Ausreichende Fallzahlen waren 2004 erreicht, sodass über relevante Daten berichtet werden konnte (7). Wir hatten 888 Patienten mit Schmerzsyndromen erfasst, von denen viele auch abhängig von ihren Schmerzmitteln geworden waren.

Beteiligte Analgetika

Die wichtigsten Analgetika, die im Zusammenhang mit einer Schmerzbehandlung zu Missbrauch führten, sind in Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1: Häufigkeit des Auftretens (Personen = N) und der Entwicklung einer Abhängigkeit bei ausgewählten Analgetika (N und %) bei einer Zufallsstichprobe von Suchtpatienten (Gesamt-N = 14.702) des FWS, 1976-2000.

Substanz bzw. Präparat	Personen mit Missbrauch, insgesamt N	Davon mit abhängigem Missbrauch N (%)
Morphin	4	4 (100)
Dihydrocodein	1	1 (100)
Tramadol	49	38 (77,6)
Valoron® N	38	35 (92,1)
NSAR-Mischanalgetika (die fünf Häufigsten)	66	43 (65,2)

In der letzten Zeile der Tabelle wurden diejenigen fünf NSAR Mischanalgetika zusammengefasst, die am häufigsten missbraucht worden waren. Dafür waren vor allem ihre Inhaltsstoffe Codein und Coffein verantwortlich (Einzelheiten siehe (3)). Opiat-Monopräparate führen seltener zu Missbrauch bzw. Abhängigkeit (N = 5) als Kombinationspräparate (N ≥ 25). Besonders bei Kombinationen mit Coffein droht ein Analgetikasyndrom. Die Opiode Tramadol und Tilidin mit Naloxon werden häufig als Ersatzsubstanzen für Morphin und Verwandte eingesetzt. Mit anderem Entstehungs-

mechanismus fanden sich 21 Migränapatienten im FWS, davon 20 (95,2 %) mit Abhängigkeit.

Insgesamt, also Nicht-Schmerzpatienten eingeschlossen, wurde im FWS Missbrauch wie folgt registriert (ausgewählte Substanzen): Medizinisches Morphin in 179 Fällen (abhängig in 85,7%), Straßen-Morphin in 985 Fällen (abhängig in 87,8%). Tramal® in 456 Fällen (abhängig in 67,8 %) (8); Valoron® N in 672 Fällen (abhängig in 60,6 %); dagegen das alte Valoron® (ohne Naloxon) in 1252 Fällen (abhängig in 74,7 %). Aus diesen Zahlen ergibt sich: Nur 10,8% der Tramal-Missbraucher waren Schmerzpatienten.

Die fünf NSAR-Präparate, die für Tabelle 1 ausgewählt wurden, waren von 1166 Probanden als missbraucht gemeldet worden.

Von allen Schmerzpatienten waren nur 39,2% Frauen; das umgekehrte Verhältnis findet sich sonst bei Medikamenten-Missbrauchern.

Diagnosen

Unter den FWS-Schmerzfällen waren nur 22 (2,7%) Karzinom-Fälle. Man sollte die Begriffe „Tumor-Schmerz-Fälle“ oder „Nicht-Karzinom-Schmerzpatienten“ nur präzise definiert benutzen. Die Entscheidung, Opiate einzusetzen oder ohne sie auszukommen, richtet sich nicht nach der Diagnose, sondern nach Art und Intensität der Schmerzen. – Übrigens waren bei 110 (13,6%) aller Schmerzpatienten die Schmerzen überwiegend psychischer Genese. Die häufigsten Diagnosen waren: Chronischer Spannungskopfschmerz (N = 184;

22,8 %) und Migräne (N = 169; 20,9 %); postoperative Schmerzen (N = 41; 5,2 %).

Schlussfolgerungen

Die dargestellten Daten erlauben, folgende Schlüsse zu ziehen:

- Analgetikamissbrauch und Abhängigkeit kommen bei Schmerzpatienten nach Schmerzmitteltherapie – entgegen anders lautender Ansicht – durchaus vor.
- Sie sind nicht einmal selten (659 Patienten unter 888 Schmerzpatienten im FWS).
- Tramadol und Tilidin mit Naloxon sind dabei die häufigsten stark wirksamen Analgetika, nicht die klassischen Opiate. Häufig ist auch der Missbrauch von NSAR, vor allem von Mischpräparaten mit Coffein oder Codein. Auch NSAR-Monopräparate führen u. U. zu Abhängigkeit (unzureichend quantitativ untersucht).
- Tramadol, teilweise auch Tilidin/Naloxon, sind den klassischen Opiaten in Wirkung und Missbrauch zwar sehr ähnlich, aber schwächer wirksam, bei zugleich schwächerem Suchtpotenzial. Ferner sind sie auf einfachem Rezept verschreibbar. Ärzte, die die Umständlichkeit und Kontrollierbarkeit der Opiat-Rezeptierung scheuen, gehen deshalb in der Regel zur Verschreibung von Tramadol oder Tilidin mit Naloxon über, die inzwischen in einer Fülle von Generika-Präparaten verfügbar sind. Eine Häufung solcher Fälle bei Tramal® (7) und Valoron® N (3;4) ist die Folge. Auch führt die schwächere Wirkung in einzelnen Fällen zu Dosissteigerung mit erhöhter Missbrauchshäufigkeit.
- Patienten mit Karzinomschmerzen haben hier keine Sonderstellung, sie sind sogar relativ selten (N = 22; vier weitere mit anderen Tumoren), offenbar weil in terminalen Fällen aus stationärer Therapie nicht entlassen oder bei Entlassung sorgfältig entzogen wird.

- Die angewandten Analgetika, durch die bei diesen Tumorpatienten Abhängigkeit auftrat, waren zu 68,0% Opiat-/Opioid-Monopräparate, zu 16% war es Codein in Analgetikakombinationen. Insgesamt sind also 84% dieser Gruppe opiatabhängig geworden und abschließend nicht oder nur unzureichend dagegen behandelt worden. Diese unsere Befunde (3;4;8) widersprechen den Angaben von Porter et al. (9) und Portenoy et al. (10) über das seltene Vorkommen von Abhängigkeit bei diesen Patienten.
- In einer großen Zahl der Fälle verlassen die Patienten nach erfolgreicher Schmerztherapie die Behandlung vor Auftreten eines Entzugssyndroms, oder der behandelnde Arzt erkennt die Abhängigkeit nicht, während der Patient die Schmerzen als das Wiederauftreten seiner Symptome, nicht aber als das Einsetzen eines Entzugssyndroms deutet.
- Auch aus einer therapieinduzierten Abhängigkeit entwickelt sich u. U. eine Zweit- und Mehrfachabhängigkeit, in der Mehrzahl vom Typ einer Medikamentenabhängigkeit, zuweilen aber auch Alkoholabhängigkeit; selten eine Drogenabhängigkeit. Keineswegs selten entsteht eine regelrechte Suchtkarriere (71 = 8,0% der Schmerzpatienten im FWS).

Literatur

1. Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Tumorschmerz. Dtsch Ärztebl 2005; 102: A 916–924.
2. Soyka M, Backmund M, Hasemann S: Tramadol use and dependence in chronic noncancer pain patients. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 191–192.
3. Keup W: Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen. Frühwarnsystem-Daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976–1990. Freiburg i. Br.: Lambertus Verlag, 1993.
4. Keup W: Frühwarnsystem-Zwischenbericht für den Zeitraum 1991–2000. Pöcking/Starnberg: FWS-Bericht Nr. 135, 2. Juli 2001.
5. Keup W: Chronische Einnahme von Opioid-Analgetika bei Schmerzsyndromen maligner Ursache (Kommentar zur Arbeit von Portenoy et al. 1986). Schmerz 1988; 2: 167–169.
6. Keup W: Tabellarischer Jahresbericht 1995. Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen. Frühwarnsystem-Daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976–1995. Pöcking/Starnberg; März 1995; Sekt. A-7.
7. Keup W, Höpfl B: Analgetika-abhängige Schmerzpatienten. Erst Entzug und Entwöhnung beenden bei uns eine erfolgreiche Schmerztherapie. Pöcking/

Starnberg: FWS-Bericht Nr. 140, 20. März 2004.

8. Keup W: Missbrauch von Tramal (Tramadol) in der Bundesrepublik Deutschland: 6. Tramal (Tramadol)-Bericht. Pöcking/Starnberg: FWS-Bericht Nr. 136, 25. Oktober 2001.
9. Porter J, Jick H: Addiction rare in patients treated with narcotics. N Engl J Med 1980; 302: 123.
10. Portenoy RK, Foley KM: Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain 1986; 25: 171–186.

*Prof. Dr. med. W. Keup
82343 Pöcking b. Starnberg
Feldafinger Straße 25a*

FAZIT

Es ist zu fordern, dass die Sequenz von Analgetikatherapie und Analgetikaabhängigkeit stärker bewusst gemacht wird. Schmerztherapie hat ohne Zweifel Vorrang vor der Sorge vor Abhängigkeit. Aber der Einsatz von Analgetika bei Schmerzsyndromen aller Art ist erst dann als erfolgreich beendet anzusehen, wenn abschließend auf Entzugssymptome untersucht wurde bzw. wenn bei ihrem Vorliegen sachgemäß entgiftet und entzogen wurde.

Das Serotoninsyndrom und seine Behandlung

Das akute Serotoninsyndrom ist eine seltene, mitunter lebensbedrohliche Komplikation in der psychopharmakologischen Behandlung mit serotonerg wirkenden Substanzen, z. B. Antidepressiva vom SSRI-Typ (z. B. Sertralin, Citalopram). Die Symptomatik manifestiert sich in der Regel rasch nach Veränderung der Medikation (Dosissteigerung oder Veränderung der Komedikation) oder Intoxikation mit serotonergen Substanzen und umfasst neuromuskuläre (z. B. Tremor, Myoklonien, Hyperreflexie), psychische (z. B. Agitiertheit, delirante Symptome) und vegetative Symptome

(z. B. Schwitzen, Diarrhoe, Tachykardie). In seltenen Fällen kann es zur Ausbildung von schwerwiegenden Komplikationen wie Hyperthermie (> 40 °C), Krampfanfällen, respiratorischem Versagen, ventrikulären Arrhythmien, Rhabdomyolyse, disseminierter intravaskulärer Koagulopathie und auch zu Todesfällen kommen. Die Diagnostik des Serotoninsyndroms erfolgt anhand der von Sternbach (1) vorgeschlagenen Kriterien oder mittels der Serotoninsyndrom-Skala von Hegerl und Bottlender (2), mit der auch leichtere Formen des Serotoninsyndroms erfasst werden können. Die

Skala ist auf Anfrage bei den Autoren erhältlich. Eine wichtige klinische Differenzialdiagnose stellt das maligne neuroleptische Syndrom dar. In Tabelle 1 sind Hinweise zur Differenzialdiagnostik beider Syndrome aufgeführt.

Zur Prophylaxe des Syndroms ist es wichtig, die Substanzen einschleichend zu dosieren. Die Therapie des Serotoninsyndroms erfolgt im Wesentlichen symptomatisch. Die erste therapeutische Maßnahme besteht im Absetzen der auslösenden Medikation. Nach Absetzen der Medikation remittiert die Symptomatik

in den meisten Fällen innerhalb von 24 Stunden. Da akut sich verschlechternde, rasch progrediente Verläufe des Syndroms beschrieben wurden, sind bis zur Remission der Symptomatik eine enge Überwachung und symptomatische Therapie (z. B. intravenöse Flüssigkeitssubstitution, Kühlung, Überwachung und ggf. Korrektur der Vitalparameter) erforderlich.

Behandlungsempfehlungen für Serotoninsynonyme schwererer Ausprägung basieren im Wesentlichen auf der Beschreibung von Einzelfallbeobachtungen. Benzodiazepine (z. B. Diazepam) können zur Behandlung der Myoklonien eingesetzt werden, dienen zur Muskelrelaxation und sind auch bei schwerer Agitiertheit und Krampfanfällen indiziert. Eine fehlende Reaktion auf Benzodiazepine bei Muskelrigidität macht gegebenenfalls den Einsatz nichtdepolarisierender paralytischer Medikamente und eine Intubation erforderlich. Von Fixierung bei starker Agitiertheit wird eher abgeraten, da dies zu einer Erhöhung der Mortalität durch eine verstärkte isometrische Muskelkontraktion und einer damit assoziierten Laktatazidose und Hyperthermie beitragen kann (3).

Zur Antagonisierung der hyperserotonergen Stimulation werden ferner 5HT_{2A}-Antagonisten empfohlen wie beispielsweise Methysergid (z. B. 2–6 mg initial, 6 mg/Tag) oder Cyproheptadin (z. B. 4–8 mg initial; Dosiserhöhung um 2 mg alle zwei Stunden bei Persistenz der Symptomatik; bis insgesamt 0,5 mg/kg/Tag). Darüber hinaus zeigten atypische Neuroleptika mit 5HT_{2A}-antagonistischer Wirkung (z. B. Olanzapin 10 mg) und Chlorpromazin (z. B. 50–100 mg) in Einzelfällen gute therapeutische Effekte.

Betablocker mit einer 5HT_{1A}-Rezeptorblockade (Propranolol und Pindolol) können einige neuromuskuläre und autonome Symptome des Serotoninsyndroms günstig beeinflussen und sind besonders wirksam, wenn eine Tachykardie und/oder eine Hypertension vorliegen. Aus theoretischen Überlegungen heraus bestehen gegen den Einsatz von Betablockern zur Behandlung des Serotoninsyndroms allerdings gewisse Bedenken.

Tabelle 1: Differenzialdiagnostische Aspekte zur Unterscheidung des Serotoninsyndroms vom malignen neuroleptischen Syndrom (MNS)

Symptom	Serotoninsyndrom	MNS
Beginn	meist rasch nach Behandlungsbeginn	meist rasch nach Behandlungsbeginn
Rückbildung	1–2 Tage	Tage bis Wochen
Agitiertheit	+	eher nicht
Myokloni	+	eher nicht
Hyperreflexie	+	eher nicht
Schwindel	+	eher nicht
Diarrhoe	+	eher nicht
Rigor	eher nicht	+
Stupor	eher nicht	+
Akinese	eher nicht	+
Orientierungsst.	+	+
Tremor	+	+
Hyperthermie	+	+
Schwitzen	+	+
CK-Erhöhung	eher nicht	+
Leukozyten	unbekannt	erhöht
EEG	unspezifisch	unspezifisch

So stellt die bei vielen Betablockern zu beobachtende 5HT_{1A}-Rezeptorblockade einerseits zwar eine rationale therapeutische Intervention dar. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist andererseits jedoch auch bekannt, dass durch die Blockade der 5HT_{1A}-Subrezeptoren (z. B. mittels des Betablockers Pindolol) die serotonerge Wirkung von Fluoxetin um das Zwei- bis Dreifache gesteigert wird und damit ein bestehendes Serotoninsyndrom sogar noch verstärkt werden könnte. Darüberhinaus kann Propranolol ausgeprägte Hypotensionen und Schockzustände bei Patienten mit autonomer Instabilität hervorrufen.

Die Therapie des Serotoninsyndroms mit Bromocriptin und Dantrolen wird nicht empfohlen (4). Bei den Fällen, in denen diesbezüglich positive therapeutische Effekte beschrieben wurden, besteht der Verdacht, dass es sich hierbei nicht um Serotoninsynonyme sondern eher um maligne neuroleptische Syndrome handelte. In einem Fall eines Patienten mit einem tatsächlichen Serotoninsyndrom führte die Applikation von Bromocriptin und Dantrolen zu einem abrupten Temperaturanstieg und schlussendlich zum Tod (5).

Literatur:

1. Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–713.

2. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J et al.: The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 96–103.

3. Hick JL, Smith SW, Lynch MT: Metabolic acidosis in restraint-associated cardiac arrest: a case series. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 239–243.

4. Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112–1120.

5. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM, Zick D: Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharm* 1989; 8: 510–514.

*Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl, München
Priv. Doz. Dr. med. habil.
Ronald Bottlender, München
RonaldBottlender@aol.com*

FAZIT

Die Datenlage umfasst nur Einzelbeobachtungen, keine großen oder gar randomisierten Studien. So ist es schwer, verbindliche Therapierichtlinien aufzustellen. Das Absetzen der Medikation, symptomatische Therapiemaßnahmen und eine enge klinische, evtl. intensivmedizinische Überwachung sind unerlässlich. Die verschiedenen medikamentösen Therapieverfahren zeigten sich in Einzelfällen als therapeutisch wirksam.

Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko nach Impfungen und Infektionen¹⁾

Es gibt Hinweise dafür, dass chronische Entzündungen die Progredienz atherosklerotischer Erkrankungen fördern können. Anhand von Daten aus der General Practice Research Database (GPRD), die in England und Wales von General Practitioners geführt wird und patientenbezogenen Erkrankungen und Verschreibungen enthält, prüften englische Autoren (1) die Hypothese, ob durch Impfung oder akute Infektionen das kurzzeitige Risiko für vaskuläre Ereignisse erhöht ist. Sie verwendeten hierzu eine bislang nur selten eingesetzte epidemiologische Methodik, die ausschließlich auf der Analyse von Erkrankungsfällen (cases) beruht und intraindividuell das Risiko für ein Ereignis während der Risikoperiode (in der vorliegenden Arbeit vom Zeitpunkt der Impfung bzw. Infektion bis 91 Tage danach) mit dem „Basisrisiko“ vor und nach diesem Zeitraum (Basisperiode) vergleicht. Die Basis für die Studie stellten die Daten von 20.486 Patienten mit Herzinfarkt und 19.063 Patienten mit Schlaganfall aus der GPR-Datenbank dar. Untersucht wurde der Einfluss von Grippe-, Tetanus- und Pneumokokkenschutzimpfung sowie von Atemwegs- und Harnwegsinfektionen auf diese vaskulären Ereignisse. Bei keiner der betrachteten Impfungen zeigte sich eine Erhöhung des Risikos, weder für Herzinfarkt noch für Schlaganfall innerhalb der Risikoperiode. In nachfolgender Tabelle 1 ist beispielhaft das Ergebnis bzgl. Grippechutzimpfung oder Atemwegsinfektion und Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko dargestellt.

¹⁾ vergleiche Artikel auf Seite 102 Grippeimpfung ...

Der Tabelle 1 kann man entnehmen, dass das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko bei Grippe- und Atemwegsinfektion – vermutlich aufgrund der Wahl des Impfzeitpunktes in Abhängigkeit vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten – sogar (signifikant) vermindert ist (IR < 1). Bei Infektionen (sowohl Atemwegs- als auch Harnwegsinfektionen) zeigt sich hingegen ein sehr deutlich (bis zu fünffach) erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko, insbesondere in den ersten Tagen nach Auftreten der Infektion.

Literatur

1. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ et al.: Risk of myocardial infarction and stroke

after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–2618.

Prof. Dr. Hans Trampisch, Bochum
Hans.Trampisch@RUB.de

FAZIT

Grippe-, Tetanus- und Pneumokokkenschutzimpfungen führen unter den Bedingungen, die dieser Studie zugrunde lagen, nicht zu einer kurzzeitigen Erhöhung des Risikos für Herzinfarkt und Schlaganfall, wohl aber das Auftreten von Atemwegs- und Harnwegsinfektionen.

Tabelle 1: Altersadjustierte Inzidenzquotienten IR (95% Konfidenzintervall) für einen Herzinfarkt innerhalb der Risikoperioden nach einer Grippechutzimpfung und nach Atemwegsinfektion. Der Inzidenzquotient gibt an, um wieviel das Risiko innerhalb einer Periode erhöht (IR > 1) bzw. erniedrigt (IR < 1) ist gegenüber dem Basisrisiko (IR = 1). Gleichartige Ergebnisse zeigen sich auch bzgl. des Risikos für einen zweiten Herzinfarkt und Schlaganfall.

Risikoperiode	Grippechutzimpfung N= 20.484		Atemwegsinfektion N= 20.921	
	Anzahl Fälle	IR (95 % CI)	Anzahl Fälle	IR (95 % CI)
1–3	77	0,75 (0,60–0,94)	322	4,95 (4,43–5,53)
4–7	94	0,68 (0,56–0,84)	276	3,20 (2,84–3,60)
8–14	176	0,73 (0,63–0,85)	422	2,81 (2,54–3,09)
15–28	417	0,87 (0,79–0,96)	576	1,95 (1,79–2,12)
29–91	2.154	1,03 (0,98–1,08)	1.658	1,40 (1,33–1,48)
Basis	17.533	1,00	17.099	1,00

Zitate

Behandlung neuropathischer Schmerzen

Neuropathische Schmerzen sind schwierig zu behandeln. Sie treten besonders häufig auf im Rahmen von Polyneuropathien, beispielsweise bei der diabetischen Polyneuropathie, bei Läsionen peripherer Nerven, beispielsweise als

chronische Neuropathie nach Herpeszoster-Infektionen (postzosterische Neuralgie) und bei der Infiltration von Nerven oder Nerven-Plexus durch maligne Tumoren. In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass nicht nur tri-

zyklische Antidepressiva (neuere Bezeichnung NSMRI) wie Amitriptylin (Saroten® u.a.) sondern auch Opiode und bestimmte Antiepileptika bei neuropathischen Schmerzen wirksam sind.

In einer Studie aus Kanada (1) wurde eine Monotherapie mit retardiertem Morphin und eine Monotherapie mit Gabapentin mit einer Kombinationstherapie beider Substanzen bei Patienten mit chronischen, neuropathischen Schmerzen verglichen. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Crossover-Studie, wobei jede der vier Behandlungsperioden zwölf Wochen umfasste. In die Studie wurden 57 Patienten eingeschlossen, davon 35 mit einer diabetischen Polyneuropathie und 22 mit einer postzosterischen Neuralgie. Für die Endauswertung standen die Daten von 41 Patienten zur Verfügung. Die zulässige tägliche Maximaldosis von retardiertem Morphin betrug 120 mg, die zulässige Höchstdosis von Gabapentin in der Monotherapie 3.200 mg und in der Kombinationstherapie 60 mg Morphin und 2.400 mg Gabapentin. Die mittlere Schmerzintensität pro Tag auf einer Skala von 0–10 betrug 5,7 Punkte zu Beginn der Studie. Die Schmerzintensität jeweils zum Ende

einer Behandlungsperiode betrug 4,49 bei Plazebo, 4,15 bei Gabapentin-Monotherapie, 3,70 bei retardiertem Opioid als Monotherapie und 3,06 bei der Kombinationstherapie. Der Unterschied war für die Kombinationstherapie vs. Plazebo, Gabapentin und Morphin signifikant. Auch für die anderen Endpunkte war die Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Verstopfung bei 44 % der Patienten und Mundtrockenheit bei 32 % der Patienten.

Es handelt sich hier um eine sehr aufwändige Studie, bei der die Patienten jeweils über zwölf Wochen vier verschiedene Therapien austesteten. Es wird hier ein Therapiekonzept zum ersten Mal wissenschaftlich belegt, das in der klinischen Praxis häufiger eingesetzt wird, nämlich die Kombination eines retardierten Opioids mit einem Antikonvulsivum. Für die tägliche Praxis ist es allerdings wichtig zu wissen, dass in der

Kombinationstherapie die einzelnen Substanzen niedriger dosiert werden müssen als in der Monotherapie.

Literatur

1. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al.: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen
h.diener@uni-essen.de*

FAZIT

Bei Patienten mit therapierefraktären chronischen neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer postzosterischen Neuralgie oder einer diabetischen Polyneuropathie ist die Kombination von Gabapentin und retardiertem Opioid besser wirksam als die jeweilige Monotherapie.

Akupunktur zur Migräneprophylaxe

Bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneattacken besteht die Indikation für eine prophylaktische Behandlung. In Frage kommen hier eine medikamentöse Therapie beispielsweise mit Betablockern, Kalziumantagonisten, Antiepileptika oder pflanzlichen Präparaten, verhaltenstherapeutische Verfahren wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson oder Stressbewältigungstraining. Bei Patienten sehr beliebt ist die Akupunktur. Leider gab es bisher hierzu nur sehr wenige randomisierte Studien, die darüber hinaus eine negative Korrelation zwischen Qualität der Studie und Ergebnis zeigten: d. h. je besser das experimentelle Design der Studie war, um so geringer war der therapeutische Nutzen der Akupunktur bzw. um so geringer der therapeutische Unterschied zwischen echter Akupunktur und Scheinakupunktur. (1)

Auf Initiative der gesetzlichen Krankenkassen und des gemeinsamen Bundesausschusses wurde vor einigen Jahren ein Studienprogramm aufgelegt, um den potenziellen Nutzen der Akupunktur zur Prophylaxe der Migräne zu untersuchen. Eine dieser beiden Studien ist jetzt fertig und hat ihre Ergebnisse vorgelegt (2). Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die insgesamt 302 Patienten einschloss. Hiervon waren 88 % Frauen und das mittlere Alter betrug 43 Jahre. An der Studie nahmen 18 Zentren in Deutschland teil. Einschlusskriterium war eine Migräne nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (3) sowie 2–8 Migräneattacken pro Monat in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine klassische chinesische Akupunktur, eine Scheinakupunktur

oder wurden auf einer Warteliste weiterverfolgt. Primäres Zielkriterium war der Unterschied bezüglich Kopfschmerztagen mit mittelstarker und hoher Kopfschmerzintensität in der vierwöchigen Baseline-Phase und in den Wochen 9–12 nach Randomisierung. Zum Zeitpunkt der Baseline betrug die durchschnittliche Häufigkeit mittelschwerer und schwerer Kopfschmerzen 5,2 Tage pro Monat. Alle Kopfschmerzenarten insgesamt wurden an 8,2 Tagen beklagt. In der Akupunkturgruppe kam es zu einer Reduktion der Kopfschmerztage um 2,2 (auf 3,2 Tage) und in der Gruppe mit Scheinakupunktur betrug die Differenz 2,6 Tage. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Dies galt auch für die Reduktion der Akutmedikation, der Begleitsymptome und der Beeinträchtigung im Alltag. Auch die Zahl der Migräneattacken nahm in beiden Therapiearmen ab, und zwar ohne Unterschied zwi-

schen den beiden Therapien. Bezogen auf die Zahl der Responder, d. h. Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerzstage von mindestens 50%, betrug diese 51% in der Akupunkturgruppe, 53% bei Scheinakupunktur und 15% bei den Patienten auf der Warteliste.

Diese Studie ist die mit Abstand bisher größte und methodisch am besten organisierte Studie zum Vergleich von Akupunktur und Scheinakupunktur zur Prophylaxe der Migräne. Die Studie zeigt eindeutig, dass Akupunktur im Vergleich zu Patienten, die auf einer Warteliste sind, zu einer Reduktion der Migräne führt. Die Studie zeigt aber auch, dass es auf der anderen Seite keinen Unterschied zwischen Akupunktur und Scheinakupunktur gibt. Schwierig ist zu erklären, wie das Ergebnis zustande kommt. Selbst wenn man einen reinen Placebo-Effekt der Akupunktur unterstellt, ist eine Responderate von 50%

mehr als die Placeborate über alle Migräneprophylaxe-Studien hinweg, die bei etwa 30% liegt (4). Es ist nicht völlig ausgeschlossen, dass die Scheinakupunktur ebenfalls eine physiologische Wirkung haben könnte. Lehrreich ist allerdings, dass es offenbar bei der Akupunktur überhaupt keine Rolle spielt, wie und wo die Nadeln appliziert werden.

Literatur

1. Melchart D, Linde K, Fischer P et al.: Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 1999; 19: 779–786.
2. Linde K, Streng A, Jurgens S et al.: Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2118–2125.

3. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition: Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 9–160.

4. van der Kuy PH, Lohman JJ: A quantification of the placebo response in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2002; 22: 265–270.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen
h.diener@uni-essen.de*

FAZIT

Die klassische chinesische Akupunktur ist nach dieser Studie in der Migräneprophylaxe wirksam. Ihre Effektivität unterscheidet sich allerdings nicht von der einer Scheinakupunktur. Es ist schwer, diese Ergebnisse befriedigend zu deuten.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Gammaglobuline bei multipler Sklerose ohne Wirkungsnachweis

Zwei Jahre ist es jetzt her, dass das Bundessozialgericht (BSG) die Verordnungsfähigkeit von Gammaglobulinen bei multipler Sklerose (MS) zu Lasten der GKV verneint hat. Diese Wirkstoffe haben keine Zulassung zur Therapie der multiplen Sklerose. Das BSG hat sich in diesem Zusammenhang – über den eigentlichen Fall hinaus – grundsätzlich zur Verordnungsfähigkeit von Medikamenten außerhalb der zugelassenen Indikation geäußert (BSG zum Off-label-use vom 19. März 2002 AZ: BIKR37/00/R).

Nach diesem Urteil sind die Gammaglobulin-Verordnungen für Kassenpatienten stark zurückgegangen. Wer dennoch heute Gammaglobulin außerhalb der zugelassenen Indikationen verordnet, riskiert ein Regressverfahren wegen eines „sonstigen Schadens“. Denn das Urteil des BSG ist eindeutig: Off-label-

use ist nur dann gestattet, wenn eine schwerwiegende Erkrankung vorliegt und die Verordnung bereits zum Standard in der Therapie zählt. Dies ist bei Immunglobulinen keineswegs der Fall, denn es müssten Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Bisher sind aber von keinem der Immunglobulin-Hersteller Bemühungen bekannt geworden, eine Zulassung für die multiple Sklerose zu erlangen. Darüber hinaus müssten auch außerhalb eines Zulassungsverfahrens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen vorliegen, aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in der Behandlung besteht.

Nach einer systematischen Literaturrecherche des MDK in Jahre 2003, die auf

einem Diskussionsforum der sozialmedizinischen Expertengruppe der MDK-Gemeinschaft am 16. Dezember 2004 in Gelsenkirchen vorgetragen wurde, ergab sich klar: „Es besteht derzeit kein internationaler wissenschaftlicher Konsens bezüglich des Nutzens von Immunglobulinen bei der Therapie von multipler Sklerose.“ Bei dieser Rechts- und Datenlage muss davon ausgegangen werden, dass auch eine einzelne Gammaglobulin-Verordnung bei der Indikation multipler Sklerose zu Lasten der GKV, die entdeckt wird, zum unweigerlichen Regress führt.

Da wird es im Einzelfall vermutlich auch nichts helfen, wenn man eventuell belegen kann, dass alle anderen therapeutischen Optionen nicht vertragen wurden und Gammaglobuline in diesem Einzelfall eine positive Wirkung entfaltet hatten.

Die mancherorts praktizierte Ausnahmeverordnung von Gammaglobulinen bei MS (1), wenn zuvor alle anderen therapeutischen Optionen versagt hatten oder nicht vertragen wurden, stellen deswegen eine hohe Regressgefahr dar, weil es auch für diese besondere Situation keinen Zulassungsstatus gibt. Daran ändert sich auch nichts, wenn diese Verordnung von einem MS-Zentrum empfohlen wurde. Das Gleiche gilt für den

Einsatz von Gammaglobulinen bei MS-kranken Frauen in der Schwangerschaft.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt/M.
Juergen.Bausch@kvhessen.de*

Literatur

1. Stangel M, Gold R: Einsatz von i. v. Immunglobulinen in der Neurologie. Evi-

denzbasierter Konsens. *Nervenarzt* 2005; 75: 801-815.

FAZIT

Die Verordnung von Gammaglobulinen bei primär oder sekundär progredienter multipler Sklerose ist nicht wirksam und nicht zu rechtfertigender Off-label-use.

Uns erreichte folgender Leserbrief:

„Coxibe“ und „Hormontherapie in den Wechseljahren“ – oder was beides miteinander zu tun hat

Wie groß sind die kardiovaskulären Risiken im Östrogen-Gestagen- und Östrogen-Arm der WHI-Studie (Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial)? Die relativen Risiken sind kleiner als die in Coxibe-Studien (1; 2); absolut jedoch traten in beiden Armen 711 Herzinfarkte bei rund 27.000 Frauen auf. Berücksichtigt man Verbreitung und Anwendungsdauer einer Hormontherapie, so nehmen die Risiken eine Größenordnung an, die Nachdenken über die Zulassungssituation erfordert; weitere Risiken (Schlaganfall, Thromboembolien u. a.) sind unberücksichtigt. Das Risikopotenzial von Coxiben für Frauen ist schwer zu beziffern, auch in einer aktuellen Metaanalyse finden sich keine geschlechtsdifferenzierten Risikodarstellungen (3). In dieser Arbeit wurde über 64 Herzinfarkte bei rund 21.000 Studienteilnehmern und vielleicht auch Studienteilnehmerinnen berichtet. Das kardiovaskuläre Risiko der Mehrheit der verordneten Östrogen-(Gestagen)-Präparate ist unbekannt, da nur zu Präparaten aus der WHI-Studie belastbare Daten (Endpunktstudien) vorliegen (1; 2). Laut Arzneiverordnungsreport (4) werden mehr als dreimal so viele Hormon-Kombinationspräparate verschrieben wie Coxibe.

Warum gibt es unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe beider Arzneimittelgruppen? Die Beurteilung von Risiken

und Nutzen vollzieht sich nicht nur auf dem Boden einer – vermeintlichen – Evidenzbasierung, sondern findet in einem gesellschaftlichen Umfeld statt, das Medikalisierung von Frauen – Hormontherapie – immer noch toleriert. Wissenschaftliche Empfehlungen sind Kinder ihrer Zeit. Es ist überfällig, dass Risiken geschlechtsspezifisch bewertet werden. Wurden Risiken nicht geschlechtsspezifisch ermittelt, sollte um so mehr Sorgfalt bei jeglicher Risiken- und Nutzenbewertung gerade bei Frauen aufgewendet werden; dies kann auch bedeuten, dass „eigentlich“ eine Risiko- und konsekutiv Nutzenbewertung bei diesen nicht möglich ist. Dies trifft auf viele zugelassene Arzneimittel zu. Wer traut sich, dies Bürgerinnen bzw. Patientinnen zu vermitteln? Und wer setzt die Risiken von Hormontherapie ins Verhältnis zu Risiken anderer „kritisch“ bewerteter Medikamente?

Literatur

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al.: Effects of conjugated equine estrogen

in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.

3. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al.: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–2029.

4. Schwabe U, Rabe T: Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2004*, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004; 835–856.

*Prof. Dr. med. Martina Dören
Charite-Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin
Klinisches Forschungszentrum
Frauengesundheit, Berlin
martina.doeren@charite.de*

Therapie-Symposien der AkdÄ

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berät seit 1952 als wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer diese in allen Fragen der Arzneimittelbehandlung und Arzneimittelsicherheit. Zu ihren statutarisch festgelegten Aufgaben gehört die Herausgabe des Informationsblattes „Arzneiverordnung in der Praxis“ mit

den Sonderheften „Therapieempfehlungen“.

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der AkdÄ sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: „Es wird empfohlen, insbesondere die von der AkdÄ erstellten und in Arzneiverord-

nung in der Praxis“ veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.

Auf den seit mehreren Jahren institutionalisierten Therapie-Symposien werden die neuen Leitlinien der Ärzteschaft zur Diskussion vorgestellt.

Folgende Therapie-Symposien finden statt:

Termin: 26. Oktober 2005
15.00–18.15 Uhr

in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Tagungsort:
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Konferenzsaal 5500

Elsenheimer Straße 39,
80687 München

Termin: 2. November 2005
15.00–18.15 Uhr

in Kooperation mit der Ärztekammer Hamburg und der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

Tagungsort:
Ärztekammer Hamburg
Saal des Ärztehauses

Humboldtstraße 56,
22083 Hamburg

Termin: 9. November 2005
15.00–18.15 Uhr

in Kooperation mit der Ärztekammer Nordrhein und der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein

Tagungsort:
Ärztekammer Nordrhein
Großer Vortragssaal im Haus der Ärzteschaft

Tersteegenstraße 9,
40474 Düsseldorf

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Prof. Dr. med. R. Lasek, Prof. Dr. med. H. Berthold, alle Berlin

Wissenschaftliches Programm:

- Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie der Demenz
Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gertz
Psychiatrische Klinik, Universität Leipzig, Mitglied der AkdÄ
- Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie der Fettstoffwechselstörungen
Prof. Dr. med. Heiner Berthold
Geschäftsführer der AkdÄ, Berlin
- Neue Arzneimittel – ein Überblick
Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe
Facharzt für Pharmakologie, Heidelberg, Mitglied der AkdÄ

Als Fortbildungsveranstaltung anerkannt (mit vier Punkten zertifiziert)

Auskunft und Organisation:

Prof. Dr. med. H. Berthold,
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Tel.: 030 400456-500
Fax: 030 400456-555, Email: sekretariat@akdae.de, www.akdae.de