



## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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, Dr. med. J. Bausch,  
Dr. med. K. Ehrenthal, 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. Höfler

### 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. Für die Richtigkeit und  
Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch  
zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden.  
Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend,  
die aktuellen Angaben des jeweiligen Herstellers zu  
beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des  
Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden  
**Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung  
werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2006



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
(www.isdbweb.org)

## Das aktuelle Thema

Packungsbeilagen – Das Übel in der Praxis? Seite 90

## Therapie aktuell

Antibiotika-Prophylaxe bei Neutropenie Seite 91

Langwirksame Verhütungsmethoden – Möglichkeiten und Risiken Seite 94

Die Therapie des M. Parkinson Seite 96

Die Behandlung der Psoriasis Seite 99

Orale Antikoagulation: INR-Selbstkontrolle oder Kontrolle über den Hausarzt? Seite 101

Erektile Dysfunktion – Heutige Behandlungsmöglichkeiten Seite 103

Zur Behandlung der akuten Pharyngitis beim Erwachsenen Seite 104

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Glucosamin – Unwirksam bei der Behandlung von Arthroseschmerzen Seite 105

Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) plus Clopidogrel –  
Kein Vorteil gegenüber einer alleinigen Therapie mit ASS Seite 106

Ivabradin – Eine therapeutische Alternative bei stabiler Angina pectoris? Seite 107

Topiramate zur Migräneprophylaxe Seite 108

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Noch einmal: NSAR, Coxibe und das Risiko gastrointestinaler Ereignisse Seite 110

Geschmacksstörungen auch durch Angiotensin-II-Antagonisten Seite 111

## Zitate

Vitamin D bei Osteoporose: ja oder nein? Seite 113

ASS plus Dipyridamol: Wirksamkeit durch ESPRIT-Studie wirklich gesichert? Seite 114

Altersdefinitionen bei Angaben zu Arzneimitteln Seite 114

## ... was uns sonst noch auffiel

Mentale Gesundheit? Seite 115

Einstellungen von Gynäkologinnen und Gynäkologen zu menopausaler  
Hormontherapie Seite 115

## In eigener Sache

Therapie-Symposien der AkdÄ Seite 116

# Packungsbeilagen – Das Übel in der Praxis?

Packungsbeilagen haben eine wichtige Funktion im Arzneimittelverkehr. Sie sollen die Patienten über das Arzneimittel informieren und deren sachgerechte Anwendung fördern (1, 2). Durch die Richtlinie 2001/83/EG und deren Ergänzung 2004/27/EG sind die Packungsbeilagen in der europäischen und über das AMG in der nationalen Gesetzgebung verankert (2, 3, 4). Da sie in jeder Packung eines Arzneimittels enthalten sein müssen, werden sie von den Patienten auch häufig gelesen (5, 6, 7). Neben der Beratung durch Ärzte- und Apothekerschaft sind sie für die Verbraucher die wichtigsten Quellen, um Informationen über die Arzneimittel zu erhalten (8, 9). Unabhängig davon wird der Inhalt der Packungsbeilagen durch das Haftungsrecht bei Arzneimittelschäden beeinflusst (4). Um aus einem Schadensfall resultierenden Ansprüchen vorzubeugen, verpflichtet dieses die pharmazeutischen Unternehmen, alle Erkenntnisse nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechend aufzuführen. Daraus resultieren die häufig kritisierten schwer verständlichen und zu umfangreichen Texte in kleiner Schrift (5, 10, 11).

## Analyse von Packungsbeilagen

In einer 2006 publizierten Analyse von 68 Packungsbeilagen häufig in Deutschland verwendeter Arzneimittel wurde eine Vielzahl von Mängeln ermittelt (12). So enthielten alle untersuchten Exemplare Fremdwörter, wobei deren Häufigkeit mit 0,25 bis 10,7% bezogen auf die Gesamtwortzahl stark variierte. Jede fünfte Packungsbeilage enthielt mehr als 2.000 Wörter, was bei einer durchschnittlichen Schriftgröße von 8 pt drei bis vier DIN-A4-Seiten umfasst. Gleichzeitig wurden bis auf eine Packungsbeilage in allen anderen „nicht quantifizierbare Formulierungen“ gefunden. Dies sind Angaben wie *hohe* Dosen oder *längere* Anwendung, die den Patienten nicht befähigen, eindeutig für sich den

Inhalt der vermittelten Informationen zu verstehen (13). Auch in diesem Kriterium gab es unter den 68 untersuchten Packungsbeilagen große quantitative Unterschiede von 0 bis 57 „nicht quantifizierbaren Formulierungen“ je Version. In sechs Packungsbeilagen konnten sogar widersprüchliche Informationen gefunden werden.

Unabhängig davon gibt es eine Reihe von inhaltlichen Mängeln wie zu Dosierungsangaben (Tabelle). So fehlten bei drei Viertel aller in die Analyse einbezogenen Packungsbeilagen Hinweise zur maximalen Tagesdosis. Jede fünfte Patienteninformation enthielt Dosierungsangaben nur in Milligramm des wirksamen Bestandteils. Entsprechend der PAINT-Studie (package insert test) mit 1.105 befragten Patienten verursachen diese Dosierungshinweise bedeutende Probleme in der Verständlichkeit, im Gegensatz zu Angaben als Anzahl der Tabletten (13).

## Bedeutung der Informationen von Packungsbeilagen

Neben dem Erfassen bestehender Mängel ist die Wichtigkeit der Inhalte einer Packungsbeilage von großem Interesse. In einer Patientenbefragung des Jahres 2001 und einer 2005 durchgeführten Fachkräftebefragung konnten drei Gruppen von Informationen mit unterschiedlicher Bedeutung ermittelt werden (14, 15). Zu den „sehr wichtigen“ Inhalten gehören z. B. die Anwendungsgebiete, die Dosierungsanleitung und die Nebenwirkungen. „Wichtig“ sind die Informationen zur Zusammensetzung und Aufbewahrung der Arzneimittel. Dagegen wurden die Angaben zum pharmazeutischen Unternehmen und Hersteller als „wenig wichtig“ eingestuft. Allerdings werden letztere Informationen in einigen Packungsbeilagen im Umfang bedeutend übergewichtet.

## Neue Empfehlungen und Vorschriften

Zur Optimierung der Packungsbeilagen gibt es eine Vielzahl von Bestrebungen des Gesetzgebers, der pharmazeutischen Unternehmen und der zuständigen Behörden. Beispielhaft ist die am 29.09.1998 von der Europäischen Kommission verabschiedete „guideline of readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use“ zu nennen (16). Diese wurde im Jahr 2002 in nationale Richtlinien umgesetzt (17, 18). Neben allgemeinen Empfehlungen, wie Packungsbeilagen zu erstellen sind, Vorgaben in Form von Mustertexten, erfolgten erstmalig Hinweise zur Durchführung von Lesbarkeitstests. Mit der Verabschiedung der europäischen Richtlinie 2004/27/EG und deren über die 14. AMG-Novelle erfolgte Umsetzung in nationales Recht im Herbst 2005 sind nun Packungsbeilagen auf Verständlichkeit und Lesbarkeit zu prüfen (3, 19).

Erste im Auftrag der pharmazeutischen Industrie von unserem Unternehmen durchgeführte umfangreiche Beratungen und anschließend mit Patienten durchgeführte Tests der Packungsbeilagen zeigen, dass auf diese Weise die Verständlichkeit und Lesbarkeit der Arzneimittelinformationen bedeutend verbessert werden können.

In den zur Testdurchführung notwendigen Gesprächen mit Mitarbeitern der pharmazeutischen Unternehmen zeigte sich immer wieder, dass auch die Industrie ein großes Interesse an allgemeinverständlichen und gut lesbaren Packungsbeilagen hat. Wie eingangs beschrieben, müssen jedoch eine Vielzahl von gesetzlichen Vorgaben erfüllt werden, die zwar einen Rahmen schaffen, aber eine auf die wesentlichen Informationen begrenzte Packungsbeilage verhindern.

Unabhängig von den in Zukunft verfügbaren besser verständlichen Packungsbeilagen müssen Patienten in der Arztpraxis die für eine sichere Arzneimitteltherapie notwendigen Informationen erhalten. Bedeutende Sachverhalte wie die individuelle Dosierungsanleitung sollten neben der verbalen Kommunikation auch in schriftlicher Form vermittelt werden.

Gleichzeitig ist es wichtig, die Patienten zu animieren, bei jeglicher Art von Nebenwirkungen oder Problemen im Umgang mit Arzneimitteln den Arzt/die Ärztin zu konsultieren, insbesondere auch

bei Fragen zu Informationen der Packungsbeilagen.

### Literatur

Eine umfangreiche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

*Dr. rer. nat. Jörg Fuchs, Bonn  
info@paint-consult.com*

## FAZIT

Eine weitere Optimierung der Packungsbeilagen ist unbedingt notwendig, aber auch innerhalb der geltenden gesetzlichen Regelungen möglich. Unabhängig davon müssen die bestehenden rechtlichen Vorgaben weiter verbessert werden, wobei die Ärzteschaft ihre Schlüsselfunktion in der Patienteninformation weiterhin gezielt einsetzen sollte. Durch die Anregung, Fragen zum Inhalt der Packungsbeilage zu stellen, werden der Arzt-Patienten-Dialog und damit vermutlich auch die Therapietreue gefördert.

Tabelle 1:

Anteil der Packungsbeilagen (n = 68), die entsprechende Kriterien zu Angaben der Dosierungsanleitung erfüllen (12, 13).

Qualitätskriterium	Kriterium erfüllt
Ein Hinweis zur Dosierung ist vorhanden.	100 %
Alle Dosierungsangaben erfolgen in Stück (z. B. Anzahl der Tabletten) oder mittels Volumen, Tropfen, Sprühhüben oder Gramm des gebrauchsfertigen Arzneimittels.	80,6 %
Nicht quantifizierbare Dosierungshinweise wie 1–3-mal täglich 2 bis 4 Tabletten ohne Erklärung der Dosierungsbereiche fehlen.	57,4 %
Bei oral einzunehmenden Arzneimitteln ist ein Hinweis zur Anwendung in Form von „vor“, „zu“, „nach“ oder „unabhängig“ von den Mahlzeiten angegeben.	85,7 %
Die Tageshöchstdosis ist aufgeführt.	26,5 %
Hinweise zur Dauer der Anwendung sind angegeben.	80,9 %
Bei oral zu applizierenden festen Arzneiformen ist die Art der bei Einnahme zu trinkenden Flüssigkeit angegeben (z. B. Wasser).	38,5 %
Die Menge der zu trinkenden Flüssigkeit bei Einnahme ist bei oral zu applizierenden festen Arzneiformen angegeben.	20,5 %
Angaben zur Teilbarkeit von festen, abgeteilten Arzneiformen sind vorhanden.	34,1 %

## Therapie aktuell

### Antibiotika-Prophylaxe bei Neutropenie

#### Einleitung

Bakterielle Infektionen stellen die häufigste Ursache für Komplikationen und Todesfälle bei Patienten mit malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und Chemotherapie-induzierter Neutropenie dar. Die Komplikationsrate korreliert mit dem Ausmaß und der Dauer der Neutropenie sowie mit der Schwere der Erkrankung. So treten Infektionen z. B. wesentlich häufiger bei akuten Leukämien als im Rahmen der Behandlung von Patienten mit soliden

Tumoren auf. In dieser Situation bietet sich aus theoretischen Erwägungen der prophylaktische Einsatz von Antibiotika vor Beginn der neutropenischen Phase an, um Häufigkeit und Schwere von Infektionen während der Hochrisikoperiode zu vermeiden. Der überwiegende Teil der Infektionserreger bei febrilen neutropenischen Patienten entstammt der endogenen mikrobiellen Flora. Die meisten aeroben und einige anaerobe Bakterien der normalen Körperflora müssen bei neutropenischen Patienten als potenziell pathogen angesehen wer-

den. Wenn man Infektionen in der kritischen neutropenischen Phase vermeiden will, muss die Infektionsprophylaxe einerseits die Zahl dieser körpereigenen Erreger reduzieren und andererseits die Besiedlung des Patienten mit neuen Keimen vermeiden helfen.

#### Bisherige Erfahrungen

Die meisten Erfahrungen liegen mit der oralen Gabe von Fluorchinolonen und Cotrimoxazol vor, durch die die aerobe gramnegative Darmflora weitgehend

unterdrückt werden kann, während die normale Darmflora nahezu intakt bleibt. Die anaerobe Flora ist dann in der Lage, die Besiedlung des Darmes durch weitere anaerobe gramnegative Stäbchen zu vermindern und somit vom Darm ausgehende Infektionen zu vermeiden. Mit diesen beiden Medikamenten gelang es, die Zahl von bakteriellen Infektionen in der Phase der Neutropenie zu reduzieren. Jedoch konnte die Mortalität nicht vermindert werden. Da man andererseits auch das Risiko der Entwicklung von resistenten Bakterienstämmen gegenüber einer Abnahme der Morbidität abwägen muss, war es bisher nicht möglich, allgemein verbindliche Empfehlungen zum Einsatz der prophylaktischen antibiotischen Therapie in der Phase der Neutropenie zu geben (1).

In zwei Metaanalysen wurden nun die Ergebnisse von Studien mit Fluorchinolonen im prophylaktischen Einsatz bei neutropenischen Patienten zusammengefasst (2; 3). Die mit Fluorchinolonen behandelten Patienten wiesen deutlich weniger gramnegative Infektionen auf als die Patienten ohne Prophylaxe. Allerdings war der Einfluss auf Fieberepisoden gering und in verblindeten Studien nicht statistisch signifikant. Fluorchinolone erwiesen sich als effektiver im Vergleich zu Cotrimoxazol bei der Verhinderung von gramnegativen Infektionen. Mit keinem der beiden Medikamente wurde jedoch eine Verminderung der Mortalität erreicht. Bakteriologische Untersuchungen ergaben keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Chinolon-resistenten gramnegativen Isolaten oder grampositiven Infektionen und Pilzinfektionen in diesen Metaanalysen. Einerseits verhinderten die Fluorchinolone gramnegative bakterielle Infektionen, andererseits waren Fluorchinolon-resistente gramnegative Infektionen während der Phase der Prophylaxe in verschiedenen Zentren zu beobachten.

Unter den grampositiven pathogenen Erregern wird bei Patienten mit Fluorchinolon-Prophylaxe besonders *Streptococcus viridans* gefürchtet. Aus diesem Grund wurden in Studien mit prophylaktischer Antibiotikabehandlung die Fluorchinolone mit Penicillin, Oxacillin

und Rifampicin kombiniert. Allerdings wird hiermit das Konzept der selektiven Darmdekontamination nicht mehr gewahrt.

Als mögliche Ursachen für die beschränkte Aussagefähigkeit der beiden Metaanalysen werden die geringe Zahl plazebokontrollierter doppelblinder randomisierter klinischer Studien, die ungenügenden Patientenzahlen, der spätere empirische Einsatz von Antibiotika und die Heterogenität der Patienten angesehen. Die Prophylaxe mit Fluorchinolonen reduzierte nicht das Risiko von Infektionen mit grampositiven Mikroorganismen.

### Neueste klinische Studien

Im vergangenen Jahr erschienen im NEJM zwei Publikationen zur antibakteriellen Prophylaxe bakterieller Infektionen bei Tumorpatienten in der Phase der Neutropenie (4; 5). Die erstgenannte Studie wurde von einer italienischen Forschergruppe (4) durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit akuter Leukämie, malignen Lymphomen oder soliden Tumoren, bei denen eine Neutrophilenzahl unter Chemotherapie von weniger als  $1.000/\text{mm}^3$  über eine Dauer von mehr als sieben Tagen zu erwarten war. Die antibiotische Prophylaxe begann 1–3 Tage vor Beginn der Chemotherapie. Die Studie war prospektiv multizentrisch angelegt, doppelblind, randomisiert und plazebokontrolliert. Beteiligt waren 35 Zentren in Italien. Verabreicht wurden 500 mg Levofloxacin oral 1-mal/Tag oder ein identisch erscheinendes Plazebopräparat. Die Patienten wurden nach Behandlungszentrum und Tumorerkrankung (solider Tumor oder Lymphom versus akuter Leukämie) stratifiziert. Es erhielten 384 Patienten oral Levofloxacin und 376 das Plazebopräparat. Bei 65% der mit dem Antibiotikum behandelten Patienten kam es zu Fieberepisoden. In der Plazebogruppe war der Anteil mit 75% signifikant höher. Dies entspricht einer ARR (absolute Risikoreduktion) von 10% und einer NNT (number needed to treat) von 10. Die Levofloxacingruppe hatte auch eine geringere Rate mikrobiologisch dokumentierter Infektionen sowie

ebenfalls von Bakteriämien insgesamt und von gramnegativen Bakteriämien, die durch eine Mikroorganismengruppe hervorgerufen waren. Die Mortalität war ebenso wie die Toleranz der Medikamente in beiden Gruppen gleich. Es bestand auch kein unterschiedlicher Effekt der Prophylaxe zwischen den Patienten mit akuten Leukämien und denen mit soliden Tumoren oder malignen Lymphomen.

Die Autoren interpretieren die prophylaktische Behandlung mit Levofloxacin als eine effektive und gut verträgliche Möglichkeit zur Verhinderung febriler Episoden und relevanter Infektionen bei Tumorpatienten mit protrahierter Neutropenie. Langzeiteffekte dieser Intervention auf mikrobiologische Resistenzen in der Allgemeinbevölkerung wurden nicht bekannt.

Die zweite Studie wurde von einer englischen Gruppe (5) durchgeführt. Insgesamt 1.565 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren (87,2%) und malignen Lymphomen (12,8%) erhielten in einer prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie entweder 500 mg Levofloxacin oral 1-mal/Tag über sieben Tage während der zu erwartenden neutropenischen Periode ( $N = 781$ ) oder ein Plazebopräparat ( $N = 784$ ). Während des ersten Chemotherapiezyklus entwickelten 3,5% der Patienten in der Levofloxacingruppe Fieber (über  $38^\circ\text{C}$ ) gegenüber 7,9% in der Plazebogruppe ( $p < 0,01$ ). Eine signifikante Verminderung febriler Episoden unter Levofloxacin wurde auch beobachtet, wenn alle Chemotherapiezyklen eingeschlossen waren (10,8% versus 15,2%, ARR 4,4; NNT 23). Eine wegen einer Infektion erforderliche stationäre Behandlung war in der Levofloxacingruppe bei 15,7% der Patienten, in der Plazebogruppe bei 21,6% der Patienten erforderlich ( $p = 0,004$ , ARR = 5,9, NNT = 17). In beiden Gruppen kam es zu vier infektionsbedingten Todesfällen. Mikroorganismen wurden lediglich bei 0,2% der möglichen Infektionen nachgewiesen. Auch in dieser Studie war die Verträglichkeit des Antibiotikums gut. Aussagen zu einer möglichen Resistenzentwicklung waren in dieser Studie nicht möglich. Die Au-

toren sehen diese wie auch die italienische Studie als eine Grundlage für mögliche weitere klinische Studien mit detaillierten mikrobiologischen Untersuchungen, in denen der nachgewiesene klinische Vorteil dem Problem einer bakteriellen Resistenz gegenübergestellt werden kann.

## Beurteilung der referierten Studien

Beide Studien werden von L. R. Baden (6) in einem Editorial ausführlich und kritisch diskutiert. Hervorgehoben wird, dass die Daten dieser beiden Studien wesentlich umfangreicher als die kumulierten Daten von vielen früheren publizierten Studien sind (7). Es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass sich die Patienten in beiden Studien wesentlich unterschieden. Während die italienische Studie (4) Patienten mit einem Risiko unter Einschluss von Leukämiepatienten mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation einschloss, konzentrierte sich die englische Studie (5) auf ambulant behandelte Patienten mit überwiegend soliden Tumoren und sehr gutem Allgemeinzustand. Über die Hälfte der englischen Patienten erhielt eine prophylaktische zytostatische Therapie, was bedeutet, dass diese durch die Tumorerkrankung kaum oder nur unwesentlich beeinträchtigt waren. Die Dauer der prophylaktischen Antibiotikagabe unterschied sich ebenfalls in beiden Studien. Der primäre Endpunkt, das Auftreten von Fieber, war in beiden Studien gleich. Wie zu erwarten, war eine bakteriologische Infektion nur bei einer geringen Zahl der Patienten in der febrilen neutropenischen Phase nachzuweisen. Sehr auffallend ist ein 10-facher Unterschied der febrilen Episoden in beiden Studien in der Placebogruppe: 85% in der italienischen und 7,9% in der englischen Studie. Nach antibiotischer Prophylaxe entwickelten in der italienischen Studie immer noch 65% und in der englischen Studie lediglich 3,5% der Patienten ein neutropenisches Fieber. Trotz der beschriebenen positiven Effekte schützte in der englischen Studie die Levofloxacinprophylaxe nur 35 Patienten vor neutropenischem Fieber. Um dies zu erreichen, mussten jedoch

20.000 Dosierungen Levofloxacin in der gesamten Studie appliziert werden. Auch hatte die prophylaktische Gabe von Levofloxacin keinen schützenden Effekt gegenüber schweren Infektionen und verminderte die Todesrate nicht. Trotz allgemein guter Verträglichkeit traten Nebenwirkungen bei 78 Patienten im Vergleich zu 40 Patienten der Placebogruppe auf.

Bezüglich der italienischen Gruppe weist Baden (6) in seiner Übersicht darauf hin, dass die Levofloxacinprophylaxe zwar die Zahl der dokumentierten bakteriellen Infektionen reduzierte, aber andererseits zu einem Anstieg der dokumentierten Infektionen mit resistenten Mikroorganismen führte. Jede antibiotische Intervention hat ihren Preis in Form von Nebenwirkungen, besonders enteralen Infektionen oder der Entwicklung resistenter Erreger. Natürlich müssen auch die Kosten berücksichtigt werden. Ferner stellt sich die Frage, wie man einen Patienten in der Phase der febrilen Neutropenie unter Chinolontherapie später zusätzlich antibiotisch behandeln soll. Eine Abnahme der Kolonisationsresistenz kann die Gabe anderer antimikrobieller Medikamente erfordern, die wiederum die Entwicklung nosokomialer Infektionen (z.B. mit *Clostridium difficile*) oder allgemeine Infektionen (z.B. mit Salmonellen) begünstigen kann. Es sei schwer, die möglichen Konsequenzen einer weit angewendeten antibiotischen Prophylaxe abzuschätzen. Zu berücksichtigen sei, dass die verbreitete Gabe von Antibiotika die Resistenzentwicklung begünstigen und als Folge einen weitergehenden Einsatz von Breitbandantibiotika erfordern kann. Eine mögliche Lösung des Problems besteht nach Meinung von Baden, der sich der Referent uneingeschränkt anschließen kann, darin, den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika auf Patienten mit besonders hohem Risiko zu beschränken. So zeigt die Analyse von Cullen und Mitarbeitern (5), dass die Hälfte der günstigen Wirkungen im Hinblick auf die Reduktion der febrilen Neutropenie bei den Patienten aufgetreten ist, die bereits bei früheren Zyklen Fieber entwickelt hatten.

Beide im letzten Jahr publizierten Studien (4; 5) belegen die schon seit vielen Jahren bekannten möglichen positiven Effekte eines prophylaktischen Einsatzes von Antibiotika in Ergänzung zur antineoplastischen Chemotherapie im Hinblick auf die Reduktion febriler Episoden und von Infekten. Beide Studien konnten jedoch keine Reduktion der Mortalitätsrate beweisen. Sie fordern zu weiteren Untersuchungen auf, die sich auf die individuellen Risiken der Patienten (z. B. Unterschiede zwischen Patienten mit akuten Leukämien und soliden Tumoren), auf die Intensität und Dauer der neutropenischen Phase und die mögliche Entwicklung von Resistenzen konzentrieren müssen.

Es sei darauf hingewiesen, dass der in den letzten Jahren zunehmende Gebrauch von Wachstumsfaktoren der Granulozytopoese (G-CSF) ebenfalls die neutropenische Phase und die daraus folgenden Komplikationen vermindern kann. So wäre beispielsweise eine prospektive Studie zur Untersuchung des Vergleichs einer prophylaktischen antibiotischen Behandlung mit dem Einsatz von Wachstumsfaktoren der Granulozytopoese wünschenswert.

Der von Cullen et al. (5) zitierte umfangreiche Einsatz von Fluorchinolonen in der antineoplastischen Chemotherapie – eine Umfrage unter 3.600 Ärzten in den USA ergab 45% (8) – findet in den beiden Studien zwar eine Bestätigung, ermöglicht aber keineswegs eine allgemeingültige Empfehlung.

## Literatur

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al.: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–751.
2. Engels EA, Lau J, Barza M: Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179–1187.
3. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M et al.: Prophylaxis with fluoroquinolones

for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996; 23: 795–805.

4. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F et al.: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353: 977–987.

5. Cullen M, Steven N, Billingham L et al.: Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005; 353: 988–998.

6. Baden LR: Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. N Engl J Med 2005; 353: 1052–1054.

7. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005; 142: 979–995.

**FAZIT**

Mit dem prophylaktischen oralen Einsatz von Antibiotika, speziell Levofloxacin, lassen sich bei febrilen neutropenischen Patienten deren endogene mikrobielle Flora vermindern und die Häufigkeit und die Intensität febriler Episoden und Infektionen in der neutropenischen Phase vermindern. Ein signifikanter Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist in den meisten Studien jedoch bisher nicht nachweisbar. Mögliche Probleme bestehen in der zu erwartenden Resistenzentwicklung gegen die eingesetzten Antibiotika mit allen bekannten Konsequenzen. Aus diesem Grund wurde der allgemeine Einsatz einer prophylaktischen antibiotischen Therapie bisher in den Leitlinien verschiedener wissenschaftli-

cher Fachgesellschaften nicht propagiert. Berücksichtigen sollte man für eine derartige Therapie die individuellen Voraussetzungen der Patienten (Leistungsindex, Grunderkrankung, Komorbidität) und das zu erwartende Ausmaß einer Neutropenie. Zu fordern sind weitere prospektive multizentrische klinische Studien mit umfangreichen bakteriellen Zusatzuntersuchungen, bei denen auch der mögliche Einsatz von Granulozytopoese-stimulierenden Faktoren vergleichend zu prüfen ist.

Eine allgemeine Empfehlung zum prophylaktischen Einsatz von Antibiotika ist auf der Grundlage der gegenwärtig vorliegenden Daten nicht möglich.

8. Freifeld A, McNabb J, Anderson J, Ullrich FA: Low-risk patients with fever and neutropenia during chemotherapy: current clinical practice patterns. Proc Am

Soc Clin Oncol 2004; 23: 747 (Abstract).

Prof. Dr. med. Peter Drings, Heidelberg  
drings@web.de

## Langwirksame Verhütungsmethoden – Möglichkeiten und Risiken

Eine Frau ist über einen Zeitraum von ca. 40 Jahren fertil, u.U. vom 12. bis zum 52. Lebensjahr. Die Hälfte dieser Frauen will nicht schwanger werden. Da die kontrazeptiven Notwendigkeiten, Wünsche und Ansprüche in den altersabhängigen Phasen der Reproduktionszeit einer Frau sich erheblich unterscheiden, muss die Kontrazeptionsberatung individualisiert werden. Neben der Schwangerschaftsverhütung sollten zusätzlich therapeutische Möglichkeiten bestimmter Kontrazeptiva den Entscheidungsprozess mitbestimmen. Zum Beispiel ist für eine junge Frau mit Akne, Seborrhoe und Dysmenorrhoe sicherlich eine Kupferspirale weniger geeignet als ein hormonales, orales Kontrazeptivum, dessen Gestagenkomponente einen antiandrogenen Zusatznutzen aufweist. Demgegenüber kommt bei einer Frau mit dysfunktionellen Blutungen im letzten Drittel ihrer reproduktiven Phase eher ein Langzeitkontrazeptivum in Be-

tracht, das zusätzlich Blutungsstärke und Blutungsdauer positiv beeinflusst. Ferner sollte immer bedacht werden, dass Verhütungsmethoden nur sehr selten lebensbedrohliche Situationen für eine Frau abwenden müssen, es sind aber hochwirksame und teilweise sehr eingreifende Wirkprinzipien. Dementsprechend muss hierbei die Nutzen-Risiko-Relation sehr viel stärker beachtet werden als bei anderen therapeutischen Maßnahmen.

Bei den langwirksamen Verhütungsmethoden muss zwischen irreversiblen und reversiblen Methoden unterschieden werden.

### Irreversible Verhütungsmethoden

Die Sterilisation der Frau, heutzutage fast immer eine per Laparoskopie durchgeführte Tubenkoagulation, ist prak-

tisch irreversibel. In Deutschland sind 8% aller Frauen im Reproduktionsalter sterilisiert. Die kumulative Versagerrate über zehn Jahre beträgt insgesamt 2,5 Schwangerschaften/100 Frauen, bei 18- bis 27-Jährigen 5 Schwangerschaften/100 Frauen<sup>1</sup>. Die Vorteile dieser Methode sind die hohe Sicherheit und die Einmaligkeit der Maßnahme. Als Nachteil gilt, dass die Erfolgsrate des Eingriffs vom Alter der Patientin und von der Vornahme während der Stillzeit sowie der Erfahrung des Operators wie auch von unterschiedlichen Operationsverfahren abhängt. Die geringsten Versagerraten werden bei einer mono- oder bipolaren Koagulation der Eileiter erreicht. Gut 1/3 dieser Schwangerschaften sind Extrauteringraviditäten mit all den damit verbundenen Risiken. Die Sterilisation ist ein operativer Eingriff, der eine Nar-

<sup>1</sup>Der Pearl-Index wird hier nicht verwandt, da er den Methoden vorbehalten ist, die eine Compliance erfordern, wie z. B. die gewöhnliche orale Kontrazeption.

kose mit den damit verbundenen Risiken erfordert. Bisweilen ist die psychische Verarbeitung, v.a. nach ungenügender Aufklärung, inadäquat. Obwohl wiederholt erwähnt, gibt es keine gesicherten Hinweise für eine Beeinflussung der Ovarialfunktion nach dieser operativen Maßnahme.

## Reversible Verhütungsmethoden

Reversible Langzeitkontrazeptiva sind „Intrauterinspiralen“ (IUP = Intrauterin-pessar; IUS = Intrauterinsystem; IUD = Intrauterine Device), Gestagen-Injektate und Gestagen-Implantate.

Da inerte, reine Kunststoffspiralen in Deutschland nicht mehr im Handel sind, sollen hier nur die Kupfer (Ku-IUP)- und Levonorgestrel (LNG-IUS)-abgebenden intrauterinen Pessare und -Systeme dargestellt werden.

Für die kontrazeptive Sicherheit eines Ku-IUP ist hauptsächlich die Kupfer-Ionenabgabe (5–10 µg/100 mm<sup>2</sup> Kupferoberfläche) in die uterinen Sekrete verantwortlich. Die damit verbundenen Effekte sind einerseits eine sterile Fremdkörperreaktion, andererseits eine Interferenz mit Migration/Transport und Funktion der Gameten und sehr selten eine Nidations- bzw. Implantationshemmung. Die Versagerrate beträgt in Abhängigkeit von der Kupferoberfläche 0,2–2,0 Schwangerschaften/100 Frauen/Jahr. Eileiterschwangerschaften sind seltener als ohne Kontrazeption (um ca. 50 % seltener; 0,1/100 Frauen/Jahr). Die *Vorteile* sind die hohe, langdauernde Effektivität (in USA für bis zu 10 Jahre zugelassen, bei uns 5 Jahre) und die Reversibilität, eine fast ideale Kosten-Nutzen-Relation, keine systemischen Wirkungen, keine Einflussnahme auf die Laktation sowie Compliance-Unabhängigkeit. *Nachteile* sind die mitunter anfangs deutlichen Blutungsstörungen, teilweise anhaltende Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe und der nicht bestehende Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten. Die Perforationsrate, direkt korrelierbar mit der Erfahrung des IUP-legenden Arztes, beträgt ca. 0,1 bis 0,2/100 Frauen/Jahr. Die Ausstoßungs-

rate, wiederum abhängig von der Erfahrung des Arztes, ist bei jüngeren Nulliparae häufiger und beträgt ca. 0,2/100 Frauen/Jahr. In einem Normalkollektiv von Frauen ist die Fertilität nach Entfernen des Ku-IUP unabhängig von der Parität nicht beeinflusst. Dies wird dadurch unterstrichen, dass bei Frauen, die keine besonderen Belastungen für sexuell übertragbare Krankheiten aufweisen, die Infektionsrate sehr niedrig ist (0,16 Fälle/100 Frauen/Jahr), wobei dieses Risiko vor allem während der ersten 20 Monate nach Einlage des Kupfer-IUP besteht.

Die kontrazeptive Sicherheit des LNG-IUS (0,14 Schwangerschaften/100 Frauen/Jahr; 5 Jahre kumulativ: 0,5 bis 1,0/100 Frauen) ist fast ausschließlich durch die lokale Wirkung des LNG bedingt. Atrophie bzw. Dezidualisierung des Endometriums, Hemmung der Kapazitation und des Überlebens der Spermien sowie gestagener Effekt auf die Dicke und die Dichte des Zervixschleims sind entscheidend, während der systemische LNG-Spiegel von max. 100–200 pg/ml, wenn überhaupt, nur im ersten Anwendungsjahr eine Rolle spielen dürfte. Nach einem Jahr sind 85 % aller Zyklen ovulatorisch. *Vorteile* sind die hohe Sicherheit über 5 Jahre, auch gegenüber Extrauterinschwangerschaften (0,02 EUs/100 Frauen/Jahr), die Compliance-Unabhängigkeit, die Verminderung von Blutungsstärke und -dauer, die Besserung der Dysmenorrhoe und die sekundäre Amenorrhoe in ca. 30 % aller Fälle, über die die Frau aufgeklärt werden muss. Aber auch die Infektionsrate mit <1/100 Frauen/Jahr, selbst bei Diabetikerinnen, ist ein erheblicher Vorteil. Das LNG-IUS kann auch von Frauen unter Antikoagulantien genutzt werden. *Nachteile* sind die anfänglichen (2–4 Monate) Blutungsstörungen und die Amenorrhoe dann, wenn die Frau hierüber nicht adäquat aufgeklärt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass der sehr niedrige systemische LNG-Spiegel, besonders während des ersten Jahres, für ovarielle Funktionsstörungen, Ovarialzysten oder sogar hyperandrogenämische Folgen verantwortlich sein könnte, allerdings bei sehr uneinheitlicher und widersprüchlicher Datenlage. Gegen

eine signifikante allgemeine Stoffwechselwirkung sprechen der unveränderte SHBG-Spiegel und das völlig unbeeinflusste Lipoproteinprofil. Perforations- und Ausstoßungsraten sind sehr niedrig, vergleichbar denen des Ku-IUP, und treten vor allem während des ersten Jahres nach Applikation auf. Ein Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten wäre theoretisch möglich, ist aber bis jetzt nicht glaubwürdig nachgewiesen.

## Monatsspritze

Der kontrazeptive Effekt der Injektate wird durch die systemische, aber auch lokale Wirkung der Gestagene gewährleistet („3-Monatsspritze“: 150 mg MPA, alle 3 Monate i.m.; 200 mg Norethisteronenantat, 1/2 Jahr alle 2 Monate, dann alle 3 Monate i.m.). Ovulationshemmung, Viskositätserhöhung des Zervixschleims und Atrophie des Endometriums sind die Folge. Die kontrazeptive Sicherheit der Injektate ist sehr hoch (0,01–0,1 Schwangerschaften/100 Frauen/Jahr). Der *Vorteil* besteht darin, dass Injektate auch bei Estrogenkontraindikationen verabreicht werden können, die sichere Kontrazeption, insbesondere bei Epileptikerinnen, bei Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Endometriose. *Nachteile* sind die Compliance-Abhängigkeit (Injektion alle 2–3 Monate), die anfänglichen Blutungsstörungen, die mögliche Hyperandrogenämie und das bisweilen erheblich verzögerte Wiedereintreten einer normalen Ovarialfunktion nach der letzten Injektion. Die häufig erwähnte Osteoporosegefährdung nach langjährigem Gebrauch der „3-Monatsspritze“ kann aufgrund neuerer Untersuchungsergebnisse nicht bestätigt werden, ist aber wegen der eingeschränkten Aussagekraft der Arbeiten auch nicht endgültig widerlegt. Es besteht kein Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten.

## Implantat

Als solches steht in Deutschland nur ein 68 mg Etonogestrel (ENG) enthaltendes Abgabesystem zur Verfügung, das subkutan eingelegt, für 3 Jahre 30–40 µg ENG abgibt, was zu durchschnittlich 200 pg ENG/ml Plasma führt. ENG wirkt

antigonadotrop, somit ovulationshemmend und wie alle Gestagene viskositäts erhöhend am Zervixschleim sowie atrophisierend am Endometrium. Hieraus resultiert eine hervorragende kontrazeptive Sicherheit von < 0,1 Schwangerschaften/100 Frauen/Jahr. Die *Vorteile* dieser Langzeitmethode sind: die hohe Effektivität über 3 Jahre, die Compliance-Unabhängigkeit, die Anwendung auch bei Estrogenkontraindikation, die rasche Reversibilität, die Besserung einer Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Endometriose. *Nachteile* sind: die vor allem anfänglichen (2–6 Monate) Blutungsstörungen, die mögliche sekundäre Amenorrhoe (über die vorher umfassend aufgeklärt werden muss), die klinischen Folgen einer Hyperandrogenämie, vor allem bei vorbestehender Akne, und der fehlende Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten. Sehr problematisch kann ein fehlerhaft liegendes Implantat sein (siehe: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 103, Heft 25, Seite A 1771, 23.06.2006). Infolgedessen sollten Einlage und Entfernung nur von entsprechend geschulten Ärzten vorgenommen werden. Einlage und Entfernung gelten

als chirurgische Eingriffe, weshalb eine entsprechende Aufklärung und Einwilligung nötig sind. Bei der Anwendung dieser Methode sollten die detaillierten Anwendungsempfehlungen noch sorgfältiger als üblich beachtet werden!

### Verwendete und empfohlene Literatur:

1. Peterson HB, Curtis KM: Clinical practice. Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med* 2005; 353: 2169–2175.
2. Speroff L, Fritz MA (Hrsg.): *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. 7. Aufl.; Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2004.
3. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D: Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 2003; 67: 53–56.
4. Hoffman KOK, Koch UJ, Malter A et al.: Empfehlungen für die Anwendung

von Langzeitkontrazeptiva. *Frauenarzt* 2001; 42: 1130–1134.

*Prof. Dr. med Hans Peter Zahradnik, Freiburg  
hpz@frk.ukl.uni-freiburg.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. T. H. Lippert zu Dank verbunden.

### FAZIT

Langwirksame Verhütungsmethoden haben in Deutschland eine lange Tradition. Ihre kontrazeptive Effektivität ist sehr gut. Die Nutzen-Risiko- und Nutzen-Kostenrelation sind sehr gut, auch wenn der Erfolg bei ihrer Anwendung davon abhängt, dass der erfahrene Arzt bei der hierfür geeigneten Frau die ihr gemäße Methode empfiehlt und anwendet. Bestimmte Methoden weisen neben der Kontrazeption noch wichtige therapeutische Effekte auf.

## Die Therapie des M. Parkinson

Der M. Parkinson ist eine Erkrankung des dopaminergen Systems: Es wird zu wenig Dopamin in der Substantia nigra produziert, was einerseits zu Unbeweglichkeit, andererseits auch zu Tremor und posturaler Instabilität führt. Seit der Einführung des Decarboxylasehemmers L-Dopa, der im Gehirn zu Dopamin umgebaut wird, gilt diese Therapie weiterhin als der Goldstandard für den M. Parkinson. Hierbei zeigt sich das günstigste Verhältnis zwischen Wirkung und Nebenwirkungen. Die gute und schnelle Wirkung von Levodopa lässt sich leider nicht immer über die Jahre beibehalten: Nach ca. 5 bis maximal 10 Jahren, bei jüngeren Patienten bereits früher, entstehen sog. Wirkfluktuationen. Dies sind schnelle Änderungen der Beweglichkeit zwischen Akinesien einerseits und Dyskinesien, Überbeweglichkeit, andererseits. Das Levodopa-Spät syndrom mit

jenen Wirkfluktuationen sowie auch psychiatrische Nebenwirkungen begrenzen die dopaminerge Therapie.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (1) wird deshalb die Therapie des M. Parkinson insbesondere nach dem Alter der Patienten unterschiedlich gehandhabt. Bei den Patienten, die dem biologischen Alter nach jünger als 65 oder 70 Jahre sind, sollte primär eine Therapie mit Dopaminagonisten, nämlich Lisurid, Pergolid, Cabergolin, Ropinirol und Pramipexol und/oder in Kombination mit Amantadin oder Selegilin, erfolgen. Bei den Patienten, die über 65 bzw. 70 Jahre alt sind, sollte die Therapie mit L-Dopa begonnen werden und erst in einem zweiten Schritt ggf. eine Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten, Amantadin oder weiteren Substanzen erfolgen. Dies

sind jedoch nur Empfehlungen. Studien zu den Kombinationstherapien liegen nur wenige vor, Vergleichsstudien zu unterschiedlichen Kombinationen gibt es bisher nicht.

Obwohl in den letzten Jahren viel diskutiert wurde, inwieweit die frühe Gabe von Levodopa zu einer Verschlechterung der Progression der Parkinson-Erkrankung führt und sogar über Levodopa-Toxizität diskutiert wurde, zeigen neuere Studien, dass möglicherweise eine frühe Therapie mit einer geringen Dosis von Levodopa langfristig einen günstigen Effekt auf die Krankheitsprogression darstellt (2).

### Kombinationsbehandlung

Generell gilt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass eine Therapie mit Dopamin-



agonisten bei jüngeren Patienten *ohne* Levodopa, bei älteren Patienten *mit* Levodopa, die Therapie der Wahl beim M. Parkinson, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium ist. Die Dopaminagonisten werden wie folgt klassifiziert:

- Ergot-Dopaminagonisten (seit vielen Jahren auf dem Markt): Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Dihydroergocriptin und Cabergolin.
- Non-Ergot-Dopaminagonisten: Pramipexol, Ropinirol und das gerade auf dem Markt erschienene Rotigotin-Pflaster.

Die Dopaminagonisten sollten einschleichend dosiert werden, schließlich ist aber eine ausreichend hohe Dosierung erforderlich. Bei den meisten Patienten wird fehlerhaft zu niedrig dosiert, sodass eine nicht ausreichende Wirksamkeit besteht. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist darauf zu achten, dass bei langsamer Eindosierung der Patient darauf hingewiesen wird, dass eine volle Wirkung auf die motorischen Funktionen, insbesondere auch auf die Feinmotorik, nicht innerhalb von wenigen Tagen erzielt werden kann. Hierbei müssen Wochen bis Monate gerechnet werden, bis eine volle Wirksamkeit entsteht. In den letzten beiden Jahren wurde zunehmend über Herzklappenfibrosen bei den Ergot-Dopaminagonisten Pergolid und Cabergolin berichtet (Publikation in Arbeit). Deshalb sind Kontrollen des Echokardiogramms immer zu empfehlen (3).

Bei der Therapie jüngerer Patienten sind auch andere Substanzen wie z. B. MAO-B-Hemmer (z. B. Selegilin oder Rasagilin) zu berücksichtigen. Rasagilin als neuere Substanz und Weiterentwicklung von Selegilin hat einen anderen Abbauweg, der im Vergleich zu Selegilin mit weniger Nebenwirkungen, insbesondere bzgl. der Blutdruckregulation, behaftet sein soll. Direkte Vergleichsstudien liegen allerdings nicht vor.

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit besteht in Amantadin, einer Substanz, die bereits seit vielen Jahrzehnten auf dem Markt ist. In den letzten Jahren

wurde sie neu entdeckt zur Behandlung der Wirkfluktuationen (s. o.). Insbesondere kann Amantadin auch die Dyskinesien deutlich reduzieren und wird deshalb gerne in der Kombination von L-Dopa und Dopaminagonisten verabreicht. Da es nicht zur Entwicklung von Wirkfluktuationen beiträgt, sondern im Gegenteil diese vermindert, ist auch in der Frühphase bei jüngeren Patienten eine Kombination mit Amantadin indiziert, das langfristig verabreicht werden kann. Nebenwirkungen stellen hier insbesondere Raynaud-Phänomene, Ödembildungen und psychotische Entgleisungen, vor allem optische Halluzinationen dar.

Die Verstärkung der Dopaminwirkung selbst bzw. ihre verlängerte Wirksamkeit kann durch COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer) wie z. B. Entacapon oder Tolcapon erreicht werden. Entacapon hat nur eine periphere Wirksamkeit, d. h. bewirkt eine Verlängerung der peripheren Levodopa-Wirkung und dringt nicht durch die Blut-Hirnschranke. Entacapon muss zu einer Dosisreduzierung um ca. 30 % von Levodopa führen. Eine typische UAW von Entacapon ist die Diarrhoe, wobei der Mechanismus unklar ist. Der COMT-Hemmer muss dann abgesetzt werden. Tolcapon war über einige Jahre wegen möglicher toxischer Leberschäden nicht zugelassen, besitzt jedoch wieder eine eingeschränkte Zulassung bei Kontrolle von Leberwerten. Tolcapon darf nur dann eingesetzt werden, wenn Entacapon nicht wirksam oder nicht verträglich war. Tolcapon hat eine ausgeprägte Wirkung, die auch wahrscheinlich in einer direkten zentralen Stimulation besteht. Es kann auch zu einer deutlichen Verbesserung der Stimmung führen.

### Duodenale Levodopa-Infusion

Eine Neuerung stellt die duodenale Levodopa-Infusion durch eine PEG dar. Hierbei handelt es sich um eine neue Methode für den sehr fortgeschrittenen M. Parkinson, wenn die orale Therapie z. B. mit dem Dopaminagonisten Amantadin oder einer Kombination mehrerer Dopaminagonisten nicht mehr ausreicht. Es ist klar, dass die Indikation sehr streng zu stellen ist.

Levodopa/Carbidopa (Duodopa®) wird mittels einer Pumpe verabreicht. Diese Methode, die zu enormen Tagestherapiekosten führt, sollte nur dann angewandt werden, wenn eine Tiefenhirnstimulation nicht durchgeführt werden kann oder der Patient diese verweigert und sämtliche anderen Therapiemethoden ausgeschöpft sind. Langzeitergebnisse zeigen, dass über mehrere Jahre ein positiver Effekt erzielt werden kann. Insbesondere können schwere Wirkfluktuationen dadurch vermindert werden und der Patient in einem kontinuierlichen On-Zustand, d. h., in einem gut beweglichen Zustand, gehalten werden. Die Nebenwirkungen bestehen jedoch in technischen Problemen wie dem Verstopfen der Sonde, Abgang der Sonde in den Darm sowie in Problemen der Pumpendysfunktion.

Die mittlere Dosis der L-Dopa-Infusion liegt zwischen 600 und bis zu 2.000 mg pro Tag (4).

### Apomorphin

Als Alternative im fortgeschrittenen Stadium steht die Apomorphin-Therapie zur Verfügung. Hierbei wird Apomorphin (APO-go®), der potenteste Dopamin-D1/D2-Rezeptoragonist, mittels einer Pumpe kontinuierlich subkutan verabreicht. Das System wird täglich gewechselt, teilweise vom Patienten selbst oder einer Pflegeperson. Auch durch diese Therapiemaßnahme erreicht man eine Verbesserung der Wirkfluktuationen aufgrund der kontinuierlichen Gabe. Möglicherweise durch die Erholung von Dopaminrezeptoren können die Dyskinesien oft vollständig sistieren und die Apomorphindosis sogar nach Monaten bis Jahren langsam reduziert werden. Nebenwirkungen dieser Therapie mit einem maximalen Effekt auf die Motorik können ebenso wie bei anderen Dopaminagonisten Halluzinationen oder Psychosen sein. Erstaunlicherweise ist jedoch die Rate von Psychosen unter Apomorphin geringer als unter oral verabreichten Dopaminagonisten. Nebenwirkungen der Apomorphin-Pumpentherapie können Herzrhythmusstörungen und Granulome an den subkutanen Einstichstellen sein. Apomorphin kann

auch intermittierend in Form eines Pen (Injektionsstift) verabreicht werden, wenn nur wenige Off-Phasen pro Tag bestehen, die durch orale Medikation nicht mehr ausreichend, und vor allem nicht ausreichend schnell, therapiert werden können.

Auch die Apomorphin-Therapie ist kostenintensiv, die Indikation muss ebenfalls streng gestellt werden, sie bezieht sich insbesondere auf Patienten im fortgeschrittenen Stadium des M. Parkinson mit Wirkfluktuationen und schweren Dyskinesien.

## Operative Verfahren

Stimulation im Nucleus subthalamicus: Tiefenhirnstimulation

Für einige Patienten, die insbesondere auf Levodopa gut ansprechen (mindestens 50% im Levodopa-Test) und überwiegend motorische Langzeitprobleme der Therapie oder der Erkrankung selbst aufweisen, z.B. Dyskinesien, starke Wirkfluktuationen, plötzliche, schwere Off-Phasen mit Unbeweglichkeit, stehen heutzutage auch operative Verfahren in der Therapie zur Verfügung. Mittels bildgebender Verfahren wird stereotaktisch die Lokalisation bestimmt, in die dünne Elektroden in den Nucleus subthalamicus bds. beim wachen Patienten unter Symptomkontrolle eingesetzt werden. Über Kabelverbindungen unter der Haut wird dann ein Impulsgenerator – ähnlich dem eines Herzschrittmachers – subkutan unterhalb der Schulter ventral eingesetzt und von außen gesteuert.

Durch eine hochfrequente Stimulation können insbesondere Dyskinesien und schwere Akinesen fast vollständig sistieren, und die medikamentöse Therapie kann erheblich reduziert werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien und mögliche Nebenwirkungen dieser Methode müssen mit den Patienten genau vorbesprochen werden, die Methode verzögert nur den Verlauf, ändert aber die Erkrankung nicht.

Derzeit wird sie nur bei Patienten bis zum 70. Lebensjahr empfohlen.

## Demenz

Dank der Verbesserung der medikamentösen Parkinson-Behandlung und der höheren Lebenserwartung allgemein tritt die Gruppe der Patienten, die eine Demenz entwickeln, stärker in den Vordergrund. Auch werden demenzielle Syndrome heute früher erkannt. Inzwischen ist durch epidemiologische Studien belegt, dass ca. 1/3 der Parkinson-Patienten langfristig ein demenzielles Syndrom entwickelt. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass Rivastigmin zwar zu einer signifikanten Verbesserung der Parkinson-Demenz führt, leider nur in geringem Ausmaß, sodass möglicherweise die Lebensqualität hierdurch kaum merklich beeinflusst wird. Trotzdem ist diese Substanz förderlich, insbesondere auch wenn Halluzinationen und Psychosen im Rahmen der Demenz auftreten. Diese können teilweise durch Antidementiva besser therapiert werden als durch Antipsychotika. Es wird sich langfristig erweisen, ob die Therapie mit Cholinesterasehemmern vergleichbar bei der Alzheimer-Demenz einen wirklichen Gewinn in der Behandlung der Parkinson-Demenz darstellt.

## Literatur

1. Oertel WH, Deuschl G, Eggert K et al.: Parkinson-Syndrome. In: Diener HC

(Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Aufl., New York: Georg-Thieme-Verlag, 2005; 48–71.  
2. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al.: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351: 2498–2508.  
3. Eggert K, Odin P, Gasser T et al.: Morbus Parkinson: Fachgerechter Einsatz von Dopamin-Agonisten. Dtsch Ärztebl 2005; 102: A 30–31.  
4. Nyholm D, Lennernas H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM: Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations. Clin Neuropharmacol 2002; 25: 89–96.  
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006.

*Frau Prof. Dr. med. C. Trenkwalder, Kassel*  
*ctrenkwalder@gmx.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber, Darmstadt, zu Dank verbunden.

## FAZIT

Folgende Strategien werden in den meisten Leitlinien und in den „Arzneiverordnungen 21. Aufl.“ der AkdÄ (5) empfohlen:

**Patienten unter 65–70 Jahren:**  
Therapiebeginn mit Dopaminagonisten, vorzugsweise Non-Ergot-Präparate (Pramipexol, Ropinirol, in Zukunft auch Rotigotin), bei Ergo-Derivaten Echokardiographiekontrolle. Kombination mit Amantadin, Selegilin/Rasagilin, Zugabe von Levodopa nur niedrig dosiert, falls die Kombinationstherapie nicht ausreichend ist.

**Patienten über 65–70 Jahren:**  
Therapiebeginn mit Levodopa bis zu 300–500 mg, zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten, niedrig dosiert und/oder

Amantadin, Selegilin/Rasagilin, Anticholinergika wenn möglich vermeiden.

Im fortgeschrittenen Stadium des M. Parkinson:  
fraktionierte Gabe von Levodopa, COMT-Hemmern, Dopaminagonisten, Amantadin.

Bei nicht ausreichender oraler Therapie:  
Apomorphin-Pumpe mit kontinuierlicher subkutaner Apomorphin-Gabe oder Duodopa®-Pumpe: kontinuierliche jejunale Applikation von Levodopa mittels implantierter Sonde.

Operative Verfahren:  
Tiefenhirnstimulation im Nucleus subthalamicus.

# Die Behandlung der Psoriasis

## Einleitung

Psoriasis ist eine häufige chronisch-entzündliche Hautkrankheit; etwa 2 bis 3% der Bevölkerung sind von ihr betroffen. Obwohl zahlreiche extrinsische und intrinsische Faktoren die Pathogenese der Psoriasis modulieren oder Schübe auslösen können, besteht heute weitgehend Konsens darüber, dass wir es mit einer immunologisch vermittelten entzündlichen Erkrankung mit genetischer Prädisposition zu tun haben (1). Insbesondere dysregulierte T-Lymphozyten spielen eine entscheidende pathogene Rolle. Mehrere Studien haben inzwischen gezeigt, dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis etwa derjenigen bei Patienten mit anderen schweren Krankheiten, beispielsweise Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis oder Krebs, entspricht. Psoriasis hat deshalb eine große medizinische, aber auch wirtschaftliche Bedeutung. Die angemessene und ausreichende Behandlung der Psoriasis sollte deshalb durch einschlägig erfahrene Hautärzte eingeleitet werden.

Das geeignete therapeutische Vorgehen orientiert sich meist am klinischen Schweregrad der Erkrankung. Etwa 70 bis 80% aller Psoriasis-Patienten sprechen ausreichend gut auf eine alleinige topische (externe) Therapie an (2, 3). Etwa 20 bis 30% der Psoriatischer leiden an mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, wobei meist ein PASI (Psoriasis Area and Severity Index), ein BSA (Body Surface Area) oder DLQI (Dermatology Life Quality Index) von mindestens 10 als mittelschwer definiert werden (4). Diese Fälle (schätzungsweise eine halbe Million Patienten allein in Deutschland) erfordern eine Photo(chemo)therapie und/oder systemische Therapie. Allerdings kann bereits geringerer Befall an besonders ungünstigen Stellen (Handflächen, Fußsohlen, Nägel, Gesicht etc.) oder starke psychische Beeinträchtigung der Patienten in vielen Einzelfällen eine intensive systemische Therapie rechtfertigen. In die Entscheidung zu systemischer Therapie der Psoriasis fließen deshalb sowohl objektive als

auch subjektive Faktoren ein. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Psoriasis haben in der jüngsten Vergangenheit zu einem wesentlich verbesserten Verständnis der Wirkprinzipien mancher etablierter Antipsoriasismedikamente geführt, aber auch die Entwicklung selektiver, an molekularen Pathomechanismen orientierter Therapeutika ermöglicht (1, 3).

## Topische Therapie

Als besonders praktikabel zur topischen Therapie der Psoriasis haben sich Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate – Calcipotriol (Psorcutan<sup>®</sup>, Daivonex<sup>®</sup>), Calcitriol (Silkis<sup>®</sup>) und Tacalcitol (Curatoderm<sup>®</sup>) – sowie das topisch anzuwendende Retinoid Tazaroten (Zorac<sup>®</sup>) erwiesen. In mehreren randomisierten Studien wurde belegt, dass Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate (Calcipotriol bzw. Tacalcitol) die Psoriasis im Vergleich zur Placebobehandlung oder zur Therapie mit Teerpräparaten signifikant besserten. Die Effektivität war nicht signifikant verschieden von derjenigen potenter topischer Glukokortikoide (5). Allerdings war in einer Studie die Remissionsdauer, welche durch topische Behandlung mit Calcipotriol bzw. Tacalcitol erzielt wurde, kürzer als diejenige, die durch Dithranolbehandlung (Micanol-Creme<sup>®</sup> u.a.) erreicht wurde. Auch Tazaroten zeigte in mehreren randomisierten Studien (insgesamt 1.672 Patienten) im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung (5). Der therapeutische Erfolg einer einmal täglichen Behandlung mit Tazaroten entsprach demjenigen einer zweimal täglichen topischen Therapie mit Fluocinonid (Topsym<sup>®</sup>) 0,5% in einer randomisierten Studie mit 275 ausgewerteten Patienten (6).

Sowohl Tazaroten als auch Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate können lokal irritativ wirken (5) und werden insbesondere zu Beginn der Behandlungsphase gern in Kombination mit topischen Glukokortikoiden eingesetzt (Kombinationspräparate sind bereits eingeführt; z.B. Daivobet<sup>®</sup>, Psorcutan<sup>®</sup> Beta). Eine Kombination mit Glukokortikoiden ist insbesondere auch in den empfindlichen und leicht reizba-

ren intertriginösen Arealen sinnvoll (4). Für den ambulanten Bereich haben die genannten Präparate inzwischen einen größeren Stellenwert als die klassischen Teerpräparate oder Dithranol, ein Dihydroxyanthranol (Cignolin, Anthralin). Letztere werden von den Patienten oftmals schlecht akzeptiert (Geruch, Verfärbungen der Wäsche); allerdings gibt es hier inzwischen bereits einfach anzuwendende Formulierungen und Kurzzeit-Anwendungen, bei denen die genannten Probleme deutlich weniger auftreten (z.B. Micanol<sup>®</sup>). Vorbereitende und begleitende keratolytische Therapie, beispielsweise mit Salicylsäurehaltigen Präparaten (z.B. Lygal-Kopfsalbe<sup>®</sup>, Psorimed-Lösung<sup>®</sup>), Harnstoffhaltigen Externa oder Kombinationspräparaten (z.B. Psoradexan<sup>®</sup>, Psoralon<sup>®</sup>), ist sinnvoll, um durch Entfernung der Schuppen den differenten Externa das Erreichen des Wirkortes zu ermöglichen, aber auch, um mit den Schuppen ein wichtiges Reservoir proinflammatorischer Mediatoren zu eliminieren (1).

## Systemische Therapie

In Fällen mittelschwerer und schwerer Psoriasis (PASI > 12 und/oder BSA > 10%) müssen der Einsatz der Phototherapie (Schmalspektrum UVB, UVB-311 nm), Photochemotherapie (PUVA) sowie systemische Medikation erwogen werden, wobei die Indikationsstellung zur systemischen medikamentösen und/oder Phototherapie auch von verschiedenen individuellen Faktoren abhängt (z.B. starker Befall sichtbarer Körperstellen, s.o.). Verschiedene Systemtherapeutika, die teilweise unterschiedliche Wirkprinzipien haben, sind etabliert: so sind Ciclosporin A (Sandimmun<sup>®</sup>, Cicloral<sup>®</sup>) und Fumarsäureester (Fumaderm<sup>®</sup>) hauptsächlich immunsuppressiv wirksam, Retinoide (Neotigason<sup>®</sup>) und Methotrexat (z.B. Lantarel<sup>®</sup>, Metex<sup>®</sup>) beeinflussen auch Keratinozyten-Funktionen. Verschiedene Kombinationstherapien, die mehrere unterschiedliche therapeutische Angriffspunkte miteinander verbinden und deren Nebenwirkungen sich nicht gegenseitig verstärken, kön-

nen eine sicherere und wirksamere Behandlung darstellen als Monotherapien. So sind – auch im ambulanten Bereich – beispielsweise Kombinationen aus topischen Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivaten und Phototherapie sowie Retinoiden und Photochemotherapie (RePUVA) etablierte Schemata. Zur Verringerung der Langzeit-Nebenwirkungen werden Rotationstherapien durchgeführt. Die Studienlage zu bereits seit längerer Zeit eingesetzten systemischen Therapien der Psoriasis und damit die klinische Evidenzlage sind leider nicht gut. So wurde die erste größere klinische Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Methotrexat und Ciclosporin, zwei Wirkstoffe, welche bereits seit Jahrzehnten zur Systemtherapie der Psoriasis eingesetzt werden, erst im Jahre 2003 veröffentlicht (7). Dabei zeigte sich (wie erwartet) eine vergleichbar gute Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Präparate.

Schwierig kann sich die Behandlung von Kindern, schwangeren Frauen oder AIDS-Patienten gestalten. Auch die Behandlung der Psoriasis in bestimmten problematischen Lokalisationen, beispielsweise der Nägel oder pustulöse Formen der Psoriasis, bedürfen der Behandlung durch einschlägig erfahrene Dermatologen.

Mit dem etablierten Armamentarium antipsoriatischer Therapiemodalitäten lassen sich – bei richtiger und konsequenter Anwendung – die meisten Fälle von Psoriasis zufriedenstellend behandeln (2, 4). Allerdings ist eine Langzeitkontrolle der chronisch schubweise verlaufenden Erkrankung wegen der Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Medikamente oft nicht gewährleistet. Ein weiteres, bislang nicht befriedigend gelöstes Problem ist, dass die korrekte Anwendung vieler antipsoriatischer Therapieschemata einen erheblichen Aufwand für die Patienten mit oftmals schweren Einschnitten in Berufs- und Familienleben bedeutet. Die einfachere und schnellere Anwendung der verordneten Medikation könnte deshalb eine bessere Therapietreue bei vielen Patienten bewirken. Schließlich belegen mehrere Studien, dass Patienten die ihnen verordneten Therapien oftmals als unzureichend empfinden und sich stär-

ker wirksame, „aggressivere“ Behandlungen wünschen.

Vor dem Hintergrund dieser aktuellen Probleme haben die Fortschritte unseres Verständnisses molekularer und zellulärer pathogenetischer Zusammenhänge die Entwicklung neuer biologischer Therapeutika gefördert (8). Eine kürzlich durchgeführte internationale Konsensuskonferenz empfiehlt, angesichts bislang fehlender direkter Vergleichsstudien, bei der systemischen Therapie der Psoriasis die Biologics gleichberechtigt mit „traditionellen“ Behandlungen einzusetzen (3). Monoklonale Antikörper, Fusionsproteine oder Zytokine sind die am weitesten entwickelten Gruppen der Biologics. Sie blockieren oder modulieren Moleküle, welche Schlüsselschritte der psoriatischen Pathogenese vermitteln (1, 3).

Drei Biologics, Efalizumab (Raptiva®), Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®), sind gegenwärtig für die Therapie der Psoriasis zugelassen; einige weitere befinden sich in späten Phasen der klinischen Entwicklung, z.B. Adalimumab (Humira®). Darüber hinaus ist Alefacept (Amevive®) beispielsweise in Nordamerika und der Schweiz, nicht aber in Deutschland, für diese Indikation zugelassen. Die evidenzbasierte Studienlage zu den neuen Biologics ist (da entsprechende Sponsoren die Durchführung dieser Studien sichern) deutlich besser als für ältere Systemtherapien. Für jedes der derzeit zugelassenen Präparate liegen umfangreiche placebo-kontrollierte Phase-III-Studien vor, die überwiegend gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Präparate belegen (9).

Das erste für die T-Zell-gerichtete Therapie der Psoriasis (durch die FDA in Nordamerika) zugelassene Biologic war Alefacept (Amevive®), ein Fusionsprotein. In Deutschland ist Alefacept (noch) nicht zugelassen.

Eine Unterbrechung der molekularen Kaskade, welche die Rekrutierung der (pathogenen) Lymphozyten in entzündete Gewebe vermittelt, wird durch Efalizumab (Raptiva®) erreicht, welches zur Therapie der Psoriasis zugelassen ist, die psori-

atische Arthritis aber nicht signifikant bessert. Efalizumab wird als wöchentliche subkutane Injektion verabreicht und hat ein insgesamt sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Die unter Therapie beobachteten Leukozytosen sind durch den Wirkmechanismus des Präparates erklärbar und nach Absetzen reversibel. Nach 24 Wochen wurde in multizentrischen placebo-kontrollierten doppelblinden Studien bei etwa einem Drittel der mit Efalizumab (1 mg/kg/Woche) behandelten Patienten eine Besserung des PASI um 75 % erreicht (10). Nach Absetzen der Therapie mit Efalizumab kann es zum Rebound der Psoriasis kommen (d.h. die Erkrankung ist schwerer als vor Beginn der Therapie). Andere Substanzen, welche die Adhäsion und Migration von Immunzellen unterdrücken, befinden sich in der Entwicklung.

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) ist ein Zytokin, das für die Pathogenese der Psoriasis (und anderer entzündlicher Erkrankungen) von zentraler Bedeutung ist. Seine Funktion kann durch den chimären Antikörper Infliximab (Remicade®) oder das rekombinante Rezeptor-Fusionsprotein Etanercept (Enbrel®) kompetitiv gehemmt werden. Dies führt klinisch zu guter Besserung der Psoriasis, zu deren Behandlung beide Präparate zugelassen sind. Sowohl für Infliximab, das intravenös infundiert wird, als auch für Etanercept, das als subkutane Injektion zweimal wöchentlich verabreicht wird, liegen kontrollierte Phase-III-Studien an größeren Patientenkollektiven vor. Eine 75%ige Besserung des PASI wird durch Etanercept (2 x 50 mg/Woche) nach 24 Wochen Therapie bei 59 % der Patienten erreicht (11); durch Infliximab (5 mg/kg) bei 82 % der Patienten (12). Für Adalimumab (Humira®), einen humanen Antikörper, der alle zwei Wochen subkutan injiziert wird, wird die Zulassung zur Therapie der Psoriasis in Kürze erwartet. Risiken der TNF-alpha-Blockade beinhalten in erster Linie das Auftreten schwerer Infektionen; insbesondere bei Infliximab-Therapie ist die mögliche Tuberkuloseaktivierung zu beachten und entsprechende Diagnostik ist vor Therapieeinleitung durchzuführen. Infusionsreaktionen sowie Wirkverlust durch

neutralisierende Immunreaktionen können besonders bei Infliximab auftreten. Rebound-Phänomene treten nach TNF-alpha-Blockade meist nicht auf. Sämtliche genannten TNF-alpha-Inhibitoren sind auch zur Therapie der psoriasis Arthritis zugelassen. Verschiedene weitere Präparate bzw. Wirkprinzipien befinden sich derzeit in der Entwicklung. Zu ihnen gehört beispielsweise eine Verschiebung des Zytokinmilieus in Richtung einer mehr Th2-gewichteten Immunantwort. Dass dieses Prinzip therapeutisch genutzt werden könnte, wurde in einigen Studien bereits gezeigt. Als Medikamentenklasse könnten die Biologics einige der gegenwärtig noch problematischen Bereiche in der Therapie der Psoriasis verbessern helfen. Diese Präparate sind z. Z. noch sehr teuer. Die Indikation sollte daher speziellen Zentren bzw. Praxen überlassen werden.

Die Therapiekosten zur Behandlung von Psoriasispatienten schwanken erheblich zwischen den einzelnen Therapien und sind stark von Dosierungen und individuellen Faktoren abhängig. Deshalb können nur grobe Richtwerte angegeben werden. Die monatlichen Kosten reichen

bei topischen Therapeutika von etwa 100 Euro bei alleiniger Dithranolbehandlung bis zu etwa 250 Euro bei Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivaten und topischen Retinoiden. Bei Systemtherapeutika können zwischen 100–150 Euro für Methotrexat, 200–300 Euro für Acitretin, etwa 350 Euro für Ciclosporin A, ca. 450 Euro für Fumarsäureester in voller Dosierung, bis hin zu mehr als 1.500 Euro für die neuen Biologics veranschlagt werden. Diese Therapiekosten, die sich bei Kombinationstherapien entsprechend erhöhen, müssen vor dem Hintergrund der zu erwartenden Wirkungs- und vor allem Nebenwirkungsprofile gesehen werden, aber auch im Zusammenhang mit Aufwand und persönlichen Belastungen des Patienten durch die Therapie.

### Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

*Prof. Dr. med. Michael P. Schön,  
Würzburg  
michael.schoen@virchow.uni-wuerzburg.de*

## FAZIT

Etwa 70 bis 80 % aller Psoriasis-Patienten können durch eine topische Therapie zufriedenstellend behandelt werden. Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate und Retinoide, oft in (temporärer) Kombination mit topischen Glukokortikoiden, werden hierbei im ambulanten Bereich häufiger eingesetzt als klassische Präparate wie Dithranol oder Teerpräparate. Keratolyse durch Salicylsäure- oder Harnstoff-haltige Externa ist ein wichtiger Bestandteil der topischen Therapie. Von den Psoriasispatienten benötigen 20 bis 30 % (zusätzlich) Photo(chemo)therapie (Breitband-UVB, Schmalspektrum-UVB, PUVA) und/oder systemische Therapie. Neben den „klassischen“ Präparaten wie Methotrexat, Retinoiden, Ciclosporin A oder Fumaraten stehen seit kurzem Biologics (Efalizumab, Etanercept, Infliximab) zur Verfügung, welche bei günstigem Nebenwirkungsprofil eine Pathogenese-orientierte Therapie erlauben, derzeit aber noch sehr teuer sind.

## Orale Antikoagulation: INR-Selbstkontrolle oder Kontrolle über den Hausarzt?

Nach Implantation einer künstlichen Herzklappe ist eine lebenslange orale Antikoagulation notwendig. Dies kann auch bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder nach Thromboembolien erforderlich sein, die Liste der Indikationen ist lang. In Deutschland erhalten derzeit etwa 500.000 Patienten eine Therapie mit oralen Antikoagulantien, vorwiegend mit Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) oder Warfarin (Coumadin®). Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bedarf dabei stets einer individuellen Dosisanpassung. Während eine zu geringe Dosis keinen ausreichenden Schutz vor thromboembolischen Komplikationen bietet, steigt bei Überdosierung das Risiko einer Blutung an. Nicht zuletzt, da Vi-

tamin-K-Antagonisten vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufweisen, ist eine wiederholte Therapiekontrolle mit Hilfe der Thromboplastinzeit – international normalized ratio (INR) oder Quick – erforderlich. Im Gegensatz zu dem in Deutschland immer noch sehr verbreiteten „Quick-Wert“ enthält der INR-Wert einen Korrekturfaktor. Hierdurch wird unabhängig vom eingesetzten Reagenz oder verwendeten Koagulometer aus derselben Blutprobe immer derselbe INR-Wert ermittelt. Der „Quick-Wert“ sollte verlassen werden. Der therapeutische Zielbereich liegt meist zwischen einem INR von 2,0 und 3,0. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate sowohl in Richtung Hämor-

rhagie als auch zur Thromboembolie mit der Häufigkeit der außerhalb des Zielbereichs liegenden INR-Werte korreliert.

### INR-Selbstkontrolle in klinischen Studien

Die Möglichkeit zur Selbstkontrolle wurde in zahlreichen klinischen Studien geprüft und unlängst im Rahmen einer Metaanalyse ausgewertet (1). Nahezu alle Studien und damit auch die Zusammenfassung der Metaanalyse kommen zu dem Schluss, dass die Selbstmessung sowohl einer Messung beim Hausarzt als auch der in einem spezialisierten Zentrum (2; 3) bezüglich der Rate an thromboembolischen Komplikationen überlegen ist (OR 0,45; 95 % CI 0,30–0,68).

Nicht ganz so deutlich, aber immer noch überlegen, fällt das Ergebnis zugunsten der Selbstmessung bezüglich der Rate an Blutungskomplikationen aus (OR 0,65; 95% CI 0,42–0,99). Dies ist auch das Ergebnis der in Deutschland in diesem Zusammenhang wohl am häufigsten zitierten Studie, der ESCAT-I-Studie (4). In dieser wurden 1.155 Patienten unmittelbar nach Herzklappenoperation randomisiert der Selbst- oder der Hausarztmessung zugeordnet und prospektiv beobachtet. Nach Ablauf von zwei Jahren lagen 79,2% der von den Patienten selbst gemessenen INR-Werte im Zielbereich von 2,5–4,5 gegenüber 64,9% der vom Hausarzt ermittelten INR-Werte. Die Rate an thromboembolischen Komplikationen lag in der Gruppe der Selbstmesser mit 1,5% niedriger im Vergleich zu 2,8% bei Patienten mit INR-Einstellung durch den Hausarzt. Diese Zahlen werden seither wiederholt zum Beleg der Überlegenheit der Selbstmessung zitiert. Die ESCAT-I-Studie lässt jedoch auch einige Fragen offen: So gibt es keine Angaben darüber, wie viele Patienten eine Teilnahme an der Studie primär ablehnten, sodass möglicherweise eine gewisse Vorauswahl von Patienten getroffen wurde, die überhaupt für eine Selbstmessung in Frage kamen. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass nur 8,3% der Patienten in dieser Studie mit der Selbstmessung letztlich nicht zurechtkamen. Obgleich Mittelwerte der INR-Messungen zwischen beiden Gruppen nicht angegeben wurden, so vermitteln die Grafiken einen im Schnitt niedrigeren INR bei Messung durch den Hausarzt, was auch eine mögliche Erklärung für die höhere Thromboembolierate in dieser Gruppe sein könnte. Ein deutlicher Unterschied zwischen der Selbstmessung und der durch den Hausarzt betraf die Häufigkeit der Messung. Während zu Beginn der Studie mit Hilfe der Selbstmessung 3-fach häufiger gemessen wurde, nahm dies innerhalb von zwei Jahren auf die 6-fache Häufigkeit gegenüber der Hausarztmessung zu. Dies erklärt möglicherweise zum Teil die besseren Ergebnisse der Selbstmessung, da angenommen wird, dass relevante Schwankungen des INR durch eine häufigere Messung früher erkannt und entsprechend korrigiert wer-

den können. Bei stabiler INR-Einstellung ist jedoch erfahrungsgemäß eine Messung in Abständen von 3–4 Wochen ausreichend, sodass die Frage der optimalen Messfrequenz aufgrund der vorliegenden Studien nicht eindeutig beantwortet werden kann. Die Abwägung zwischen weniger Therapieentgleisungen und damit auch weniger Komplikationen einerseits und höherer durch Methode und Häufigkeit der Messung bedingter Kosten andererseits, ist für die nachfolgende Kostennutzenanalyse von Bedeutung.

### Kostennutzenanalyse

In einer Studie von Taborski et al. (5) werden die Kosten des Selbstmanagements gegenüber denen beim Hausarzt verglichen. Hiernach waren die laufenden Kosten der Selbstmessung zunächst deutlich höher. Aufgrund der durch die Selbstmessung geringeren Komplikationsrate wurde jedoch eine erhebliche Kosteneinsparung kalkuliert: Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die Selbstmessung langfristig eher Kosten einspart. Um die heutigen Kosten zu kalkulieren, müssten jedoch einige Eckpunkte der Studie aktualisiert werden. So wird zur Selbstmessung ein Verbrauch von durchschnittlich 37 Teststreifen pro Jahr angenommen. Im Rahmen von Lehrgängen zur Selbstmessung wird jedoch eine einmal wöchentliche Messung empfohlen. Hinzu kommen Fehlmessungen sowie die entsprechend der ESCAT-I-Studie aufgezeigte Frequenzzunahme der Selbstmessungen auf ein 6-faches gegenüber der Hausarztmessung. Der Verbrauch an Teststreifen und damit die laufenden Kosten der Selbstmessung sind heute damit eher höher einzustufen. Bezugnehmend auf die Daten der ESCAT-I-Studie sind bei Messung über den Hausarzt deutlich mehr Komplikationen zu erwarten, was die höheren Materialkosten der Selbstmessung langfristig übersteigt. Zur Frage der Kostennutzenanalyse ist somit weniger die Frage der laufenden Kosten der Messungen von Bedeutung, als vielmehr die zu erwartende Komplikationsrate. Da die Teststreifen in das Arzneimittelbudget des jeweils verschreibenden Arztes eingehen, be-

steht allerdings in der Praxis bezüglich deren Verschreibung ein erheblicher Klärungsbedarf mit den Krankenkassen.

### Welche Patienten eignen sich zur Selbstmessung?

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat eine Arbeitsgruppe zur Standardisierung der hämostaseologischen Analytik ins Leben gerufen. In diesem Rahmen wurde auch die Frage beurteilt, welche Patienten von der Selbstmessung profitieren. Dieses sind Patienten mit

- Notwendigkeit zu einer oralen Dauerantikoagulation,
- Eignung zur Selbstkontrolle nach strukturiertem Lehrgang und Prüfung,
- Bereitschaft zur Überprüfung der Selbstkontrolle durch den behandelnden Arzt.

Aufgrund anderer Quellen ist die Selbstmessung auch sinnvoll bei Patienten mit

- schwierigem venösen Zugang, insbesondere auch bei Kindern (6),
- ganztägiger beruflicher Tätigkeit,
- längeren Auslandsaufenthalten, besonders in Ländern mit schlechter Hygiene (Infektionsgefahr bei der Blutentnahme) und
- eingeschränkter Mobilität oder langer Anfahrt zum Hausarzt.

Bei einer nicht unerheblichen Gruppe von Patienten treffen diese Kriterien jedoch nicht zu, und es stellt sich angesichts der Studienergebnisse die Frage, wie eine Qualitätsverbesserung der INR-Einstellung beim Hausarzt erfolgen könnte. Allein die Tatsache, dass viele Hausärzte nach wie vor die Einstellung nicht anhand des INR, sondern anhand des Quick-Wertes vornehmen, belegt, dass hier Nachholbedarf besteht. Der wesentliche Grund für die Überlegenheit der Selbstmessung dürfte jedoch darin liegen, dass Patienten vor Beginn der Selbstmessung einer standardisierten Schulung zugeführt werden und schließlich in die Verantwortung einer optimalen INR-Einstellung einbezogen werden. Hierdurch ist nicht zuletzt auch

eine bessere Therapietreue zu erreichen. Die Einbindung des Hausarztes sollte so erfolgen: Der Patient protokolliert die Messungen und die Medikation sorgfältig und legt sie dem Hausarzt vor, bei durchgehend guter Einstellung seltener, bei Unregelmäßigkeiten häufiger.

## Literatur

1. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM et al.: Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404–411.
2. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP et al.: Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97–102.
3. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A et al.: Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1–10.

4. Körtke H, Minami K, Breyman T et al.: [INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial)]. *Z Kardiol* 2001; 90 Suppl 6: 118–124.

5. Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A: Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 103–107.

6. Marzinotto V, Monagle P, Chan A et al.: Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 347–352.

*Dr. med. Wolfgang Mondorf, Frankfurt  
haemostas-frankfurt@t-online.de*

## FAZIT

Zur Einstellung und fortlaufenden Kontrolle der Marcumar®-Gabe sollte der INR-Wert und nicht der veraltete Quick-Wert herangezogen werden.

Die Selbstmessung des INR ist bezüglich der Qualität der Einstellung und damit auch der Rate an thromboembolischen oder hämorrhagischen Komplikationen der Messung beim Hausarzt überlegen. Sie ist somit zu empfehlen, wenn die Notwendigkeit einer oralen Dauerantikoagulation gegeben ist. Die Kosten sind aufgrund der geringeren Komplikationsrate langfristig niedriger. Besonders empfiehlt sich die Selbstmessung bei

Berufstätigen, bei längeren Auslandsaufenthalten, bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen oder bei Immobilisation. Ein wesentlicher Grund für die bessere Einstellung durch die Selbstmessung dürfte sein, dass hierfür eine Schulung und Prüfung erforderlich ist und dass die Patienten in die Verantwortung einer optimalen INR-Einstellung einbezogen werden. Im Hinblick auf das Arzneimittelbudget des verordnenden Arztes besteht jedoch nach wie vor Klärungsbedarf mit den Krankenkassen. Jedenfalls geht es nicht an, dass – zur Entlastung des eigenen Budgets – der Patient von Arzt zu Arzt geschoben wird.

## Erektile Dysfunktion – Heutige Behandlungsmöglichkeiten

Unter der Rubrik „Die Zehn-Minuten-Beratung“ bringt das BMJ kurze Abhandlungen zu praktischen Problemen. Wir geben – in gekürzter Form – eine solche Darstellung zum oben genannten Thema wieder (1).

Ein 63-jähriger Mann kommt zu einer Routineuntersuchung des Blutdruckes zum Arzt. Während der Beratung berichtet der Patient über Erektionschwierigkeiten.

Die Ursachen der erektilen Dysfunktion (E.D.) können in psychogene und organische eingeteilt werden. Bei den psychogenen Formen ist die morgendliche Erektion erhalten, der Beginn der Dysfunktion oft plötzlich und mit äußeren Umständen verbunden (z.B. Partnerwechsel). Bei den organisch bedingten

Formen ist zuerst an Nikotin und Alkohol zu denken. Natürlich bedingen auch ein Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Reihe von Medikamenten eine E.D.

Was ist zu tun?

1. Gewinnt der Patient den Eindruck, dass dem Arzt das Gespräch peinlich ist, wird es ihm umso peinlicher sein. Der Arzt sollte optimistisch wirken und erklären, dass es vielen Männern genauso geht.
2. Die E.D. ist ein potenzieller Marker einer generalisierten Arteriosklerose. Man muss also an eine koronare Herzkrankheit denken.
3. Man sollte die äußeren Genitalien untersuchen und hierbei auf eine Hypospadie oder auf eine Induratio penis

plastica achten. Hat der Patient eine normale Schambehaarung? Ist die Testesgröße etwa normal? Hat er einen normalen Blutdruck? Bestehen Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit? In diesem Falle muss ein Belastungs-EKG erfolgen.

4. Man sollte auf jeden Fall einen Diabetes ausschließen und im Übrigen, je nach Indikation, Blutfettwerte, Testosteron, PSA, Prolactin, Kreatinin und Schilddrüsenwerte überprüfen. Für jede dieser Untersuchungen sollte allerdings eine Indikation vorliegen.
5. Der nächste Schritt ist es, wenn möglich, Alkohol, Nikotin und eventuell Potenz-mindernde Medikamente auszuschalten.
6. Bestehen keine Kontraindikation (Gebrauch von Nitraten!) oder schwere koronare Herzkrankheit, können

Phosphodiesterase-Hemmer verordnet werden (siehe Tabelle 1). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Gesichtsrötung und Schwellung der Nasenschleimhäute. Man sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen und, wenn nötig, erhöhen. Es lohnt sich, auf ein anderes Präparat zu wechseln, wenn das eine nicht gewirkt hat oder zu viele UAW hatte.

7. Die meisten Patienten mit E.D. können vom praktischen Arzt behandelt werden. Eine Überweisung zu Fach-

ärzten ist erst dann erforderlich, wenn die Therapie nicht greift oder anatomische Abnormalitäten vorliegen.

## Literatur

1. Rees J, Patel B: Erectile dysfunction. *BMJ* 2006; 332: 593. Hö

Tabelle 1: Übersicht über die zur Verfügung stehenden Substanzen

Substanz	Zeit bis zum Beginn der Wirkung	Dauer der Wirkung
Sildenafil (Viagra®)	30–40 Min.	4 Std.
Vardenafil (Levitra®)	20 Min.	4 Std.
Tadalafil (Cialis®)	30–40 Min.	24–36 Std.

## Zur Behandlung der akuten Pharyngitis beim Erwachsenen

Eine Schweizer Autorengruppe berichtete über eine prospektive Kohorten-Studie (1). Es wurden 372 Erwachsene mit einer akuten Pharyngitis klinisch und mikrobiologisch untersucht. Jeder Patient musste mindestens zwei der folgenden vier klinischen Symptome aufweisen und wurde dementsprechend einem klinischen Score 2, 3 oder 4 zugeordnet: 1. erhöhte Körpertemperatur > 38°C, 2. Tonsillitis, 3. dolente Halslymphknotenschwellung, 4. weder Schnupfen noch Husten. Bei jedem Patienten wurden ein A-Streptokokken-Schnelltest (ELISA\*) und ein Rachenabstrich auf A-Streptokokken-Kultur vorgenommen.

Im Ergebnis dieser Studie haben die Autoren einige praktisch wichtige Fragen beantwortet:

### Wie ist der A-Streptokokken-Schnelltest zu beurteilen?

Gemessen an der A-Streptokokken-Kultur waren Empfindlichkeit mit 91,4% (85,6–95,0% bei 95% CI) und Spezifität mit 95,3% (91,7–97,3% bei 95% CI) des A-Streptokokken-Schnelltests hinreichend hoch. Unter Berücksichtigung der klinischen Scores 2, 3 oder 4 ergaben sich beim A-Streptokokken-Schnelltest

ein hoher positiver Vorhersagewert (92%) und ein hoher negativer Vorhersagewert (95%). Empfindlichkeit, Spezifität und Vorhersagewert korrelierten mit dem klinischen Score.

### Welches ist das optimale Vorgehen bei einer akuten Pharyngitis?

Der systematische Rachenabstrich garantierte die höchste Rate richtig indizierter Antibiotika-Anwendungen, war aber die kostenaufwendigste Option. Systematische Schnelltests waren hinsichtlich Antibiotikaeinsatz nahezu gleichwertig – mit einer minimalen Antibiotika-Über- oder -Unterversorgung – jedoch mit dem halben Kostenaufwand und einem sofort verfügbaren Ergebnis.

Ein selektiver Schnelltest – begrenzt auf die Zahl der Patienten mit einem klinischen Score 2 + 3 – erhöhte die Kosten wegen einer Antibiotika-Überversorgung um 9,9% und hatte eine Unterversorgung nicht genutzter Antibiotika-Verordnungen von 2,3% zur Folge. Desgleichen war eine rein klinische Indikation zur Antibiotikatherapie mit über 32% unnötiger Antibiotikagabe belastet. Eine rein symptomatische Behandlung – die ausgewählten Patienten ohne Antibiotika-Verordnung – war zwar die kostengünstigste Variante, er-

reichte jedoch nur 62% einer korrekten Behandlung. Als korrekt behandelt wurden diejenigen Patienten gezählt, die auf der Grundlage des Streptokokken-A-Nachweises durch Rachen-Abstrich („Goldstandard“) behandelt wurden.

## Literatur

1. Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H: Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006; 166: 640–644.

*Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin  
schneeburk@gmx.de*

## FAZIT

Der A-Streptokokken-Schnelltest ist für die Diagnose einer akuten Pharyngitis zuverlässig. Die Kombination dieses Tests mit einem klinischen Score ist offensichtlich die effektivste und kostengünstigste Behandlungsstrategie, da sie die Antibiotika-Verordnungen auf das notwendige Maß begrenzt.

\*) Test Pack Plus Strep A w/OBC [On-Board Controls], Abbott Laboratories



# Glucosamin – Unwirksam bei der Behandlung von Arthroseschmerzen

Wir hatten bereits 2003 in AVP unter dem Titel „Gibt es neue Erkenntnisse zu D-Glucosaminsulfat?“ berichtet (1), dass die Datenlage zur symptomatischen Wirksamkeit von Glucosamin widersprüchlich ist. In Deutschland ist als Arzneimittel nur Glucosaminsulfat (Dona® 200 S) im Handel. Im New England Journal of Medicine erschien nun die von vielen mit Spannung erwartete Publikation (2) der Ergebnisse einer an 16 US-amerikanischen Kliniken durchgeführten, doppelblinden, plazebo- und Celecoxib-kontrollierten Studie an 1.583 Patienten mit Gonarthrose zur schmerzlindernden Wirkung von Glucosamin-HCL (Hydrochlorid) und Chondroitinsulfat (GAIT-Studie). Diese vom National Institute of Health (NIH) aus Steuermitteln in Höhe von 12,5 Millionen US-Dollar finanzierte Studie ergab, dass die entweder als Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel vertriebenen Substanzen Glucosamin-HCL und Chondroitinsulfat weder alleine noch in Kombination in der Lage waren, die Schmerzen besser zu lindern als ein Plazebo.

Bei dieser groß angelegten Studie wurden 1.583 Patienten auf fünf Gruppen randomisiert, wobei diese täglich für einen Zeitraum von sechs Monaten entweder 1.500 mg Glucosamin-HCL, 1.200 mg Chondroitinsulfat, beide Substanzen zusammen in der o.g. Dosierung, ein Plazebo oder als positive Kontrolle 200 mg Celecoxib erhielten. Als primärer Endpunkt diente die als therapeutisch relevant angesehene Schmerzlinderung in Höhe von 20%, die mit Hilfe des validierten WOMAC-Schmerzscore erfasst wurde. Bei 64% bzw. 65% der mit Glucosamin-HCL oder Chondroitinsulfat behandelten Patienten wurden die Schmerzen um mindestens 20% reduziert, jedoch erzielte man auch durch die alleinige Gabe eines Plazebos bei 60% der Patienten dieselbe Wirksamkeit. Ein vergleichbares Ergebnis wurde auch mit

dem erst im Mai 2004 publizierten, wesentlich empfindlicheren OMERACT-OARSI-Score erzielt. Mit Celecoxib konnte bei 70% der Patienten eine signifikante Schmerzlinderung erzielt werden. Auch die Analyse der Subgruppen ergab, dass die alleinige Gabe von Glucosamin-HCL oder Chondroitinsulfat selbst bei mittelschweren bis schweren Schmerzen unwirksam war. Erstaunlich war jedoch die, aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten nur explorativ zu wertende, statistisch signifikante Wirksamkeit einer Kombination beider Substanzen bei mittelschweren bis schweren Schmerzen, wobei jedoch Celecoxib bei dieser Subgruppe unwirksam war.

Die Ergebnisse der GAIT-Studie zu Glucosamin sind nicht überraschend. Sowohl die Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2005 (3) als auch die im gleichen Jahr von Reiter (4) vorgestellte evidenzbasierte Bewertung von Glucosamin zeigen keine Überlegenheit von Glucosamin gegenüber Plazebo hinsichtlich Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung, die mittels des WOMAC-Scores in den neueren Studien mit hohem Qualitätslevel ermittelt wurden. Die in der GAIT-Studie nachgewiesene gute Plazebowirkung – immerhin bei 60% der Patienten wurden die Schmerzen deutlich reduziert – ist der Grund dafür, dass Patienten auch weiterhin von einer guten Wirksamkeit von Glucosamin bzw. Chondroitinsulfat überzeugt sein werden.

Angesichts des mittlerweile großen Arsenal an Arzneimitteln mit analgetischer und/oder antiphlogistischer Wirkung ist besonders die Frage interessant, inwiefern eine Substanz auch oder ausschließlich eine strukturmodifizierende (chondroprotektive) und somit basistherapeutische Wirkung bei Arthrosen entfaltet. Dies wurde auch im Rahmen der GAIT-Studie durch röntgenologische

Bestimmung des Gelenkspaltes nach 1- und 2-jähriger Behandlung ermittelt und die Publikation der Ergebnisse wird im Laufe des Jahres erwartet.

### Erklärung der Abkürzungen

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index  
OMERACT-OARSI: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International

### Literatur

1. Steinmeyer J: Gibt es neue Erkenntnisse zu D-Glucosaminsulfat? Arzneiverordnung in der Praxis 2003; 30: 17–18.
2. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354: 795–808.
3. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002946.
4. Reiter S: [Evidence-based evaluation of study results of symptomatic glucosamine therapy]. Z Rheumatol 2005; 64: 456–466.

*Prof. Dr. rer. nat. J. Steinmeyer, Gießen  
juergen.steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de*

### FAZIT

In einer groß angelegten randomisierten Studie ließ sich kein analgetischer Effekt von sechs Monate lang oral verabreichtem Glucosamin oder Chondroitinsulfat auf die Schmerzen bei Gonarthrose nachweisen.

# Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) plus Clopidogrel – Kein Vorteil gegenüber einer alleinigen Therapie mit ASS

Marketingexperten der pharmazeutischen Industrie und industrienaher Meinungsbildner benutzen gern den Terminus »duale Plättchenhemmung«, wenn sie die langfristige Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure (ASS, *Aspirin*<sup>®</sup>, *Acesal*<sup>®</sup> u. a.) mit Clopidogrel (*Iscover*<sup>®</sup>, *Plavix*<sup>®</sup>) propagieren wollen (z. B. in *Medical Tribune* vom 17. März 2006 oder in *Ärzte-Zeitung* vom 26. April 2006 unter Bezug auf die CHARISMA-Studie). Die langfristige »duale Plättchenhemmung« hat sich jedoch als ein Phantom erwiesen (zur kurzfristigen siehe weiter unten).

## MATCH

Schon 2004 wurde in der MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients)-Studie (1) gezeigt, dass die Kombination Clopidogrel plus ASS gegenüber der Clopidogrel-Monotherapie für Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder ischämischem Schlaganfall keinen Nutzen bringt. Dafür war das Blutungsrisiko unter der Kombination erheblich gesteigert.

## CHARISMA

Am 20. April 2006 erschien die große CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance)-Studie (2), in der der Nutzen einer langfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zu ASS allein bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen Risikofaktoren überprüft werden sollte.

Eingeschlossen wurden sog. symptomatische Patienten, d. h. Patienten mit gesicherten kardiovaskulären Erkrankungen (n = 12.153):

- Koronare Herzkrankheit: Koronare Mehrgefäßkrankheit mit Angina pectoris oder perkutaner koronarer Intervention (PCI) oder Bypass; Herzinfarkt.
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen: TIA oder ischämischer Schlaganfall in den zurückliegenden fünf Jahren.
- Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Eine zweite Gruppe bildeten die sog. asymptomatischen Patienten (n = 3.284) mit multiplen atherothrombotischen Risikofaktoren, z. B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, asymptomatische Karotisstenose, Hypertonie (systolischer Blutdruck  $\geq 150$  mmHg), primäre Hypercholesterinämie, Rauchen (> 15 Zigaretten/Tag), Männer ( $\geq 65$  Jahre), Frauen ( $\geq 70$  Jahre).

Die Patienten erhielten entweder Clopidogrel (75 mg/Tag) plus ASS (75–162 mg/Tag) oder ASS plus Placebo. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt.

Der zusammengesetzte primäre Endpunkt wurde unter ASS-Monotherapie von 7,3% der Patienten und unter Clopidogrel plus ASS von 6,8% der Patienten erreicht. Die daraus resultierende ARR von 0,5% (NNT = 200) ist völlig bedeutungslos und trotz der hohen Patientenzahl nicht signifikant. Auch bei den Einzelkomponenten Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod gibt es keine Differenzen. Die Gesamtmortalität war mit 4,8% in beiden Gruppen identisch. Die

Tabelle 1: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CHARISMA (mod. nach 2)

15.603 Patienten (30–95 Jahre, 30% Frauen, 80% Weiße) mit kardiovaskulären Erkrankungen (n = 12.153) oder multiplen atherothrombotischen Risikofaktoren (n = 3.284) wurden randomisiert: Clopidogrel (75 mg/Tag) plus ASS (75–162 mg/Tag) versus Placebo plus ASS. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod. Mittlere Beobachtungsdauer: 28 Monate

Ereignis	Placebo + ASS (n = 7.801) %	Clopidogrel + ASS (n = 7.802) %	ARR %	NNT n	NNH n	NNK n	P
Primärer Endpunkt	7,3	6,8	0,5	200	–	–	0,22
Herzinfarkt	2,0	1,9	0,1	1000	–	–	0,59
Schlaganfall	2,4	1,9	0,5	200	–	–	0,03
Kardiovaskulärer Tod	2,9	3,1	–0,2	–	–	500	0,68
Gesamtmortalität	4,8	4,8	0	$\infty$	–	$\infty$	0,90
Mäßige Blutung	1,3	2,1	–0,8	–	125	–	< 0,001
Schwere Blutung	1,3	1,7	–0,4	–	250	–	0,09
Tödliche Blutung	0,2	0,3	–0,1	–	–	1000	0,17

ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion). Errechnet: % (Placebo + ASS) minus % (Clopidogrel + ASS).

Negative ARR-Werte bedeuten eine Erhöhung des Risikos durch die Kombination Clopidogrel + ASS.

NNT: number needed to treat. Errechnet: 100 dividiert durch ARR

NNH: number needed to harm. Errechnet: 100 dividiert durch negative ARR

NNK: number needed to kill. Errechnet: 100 dividiert durch negative ARR

Zunahme mäßiger Blutungen unter der Kombination ist zwar hochsignifikant, aber praktisch ebenfalls bedeutungslos.

Wie in Tabelle 2 demonstriert werden kann, gibt es auch keine therapierelevanten Differenzen zwischen der Kombinationstherapie und der ASS-Monotherapie, wenn die sog. symptomatischen und asymptomatischen Patienten getrennt ausgewertet werden.

#### KURZFRISTIGE

#### KOMBINATIONSTHERAPIE

Die Anwendung der Kombination von ASS und Clopidogrel ist aber bei akutem Koronarsyndrom ohne (3) oder mit (4; 5) perkutaner koronarer Intervention über sechs bis zwölf Wochen sowie bei elektiven koronaren Stents (6) über zwei bis vier Wochen indiziert.

#### Literatur

1. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic

attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.  
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.

3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.

4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al.: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.

5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al.: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–1232.

6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al.: Early and sustained dual oral antipla-

telet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,  
Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de

### FAZIT

Bei Patienten mit manifesten kardiozerebrovaskulären Erkrankungen oder einem hohen atherosklerotischen Risiko reicht *langfristig* die Sekundärprävention mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) aus. Die Kombination von ASS mit Clopidogrel bringt keinen zusätzlichen Nutzen im Hinblick auf Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod. Auch die Gesamtsterblichkeit wird durch die Kombination nicht reduziert. Der Begriff der »dualen Plättchenhemmung«, der offenbar eine verstärkte Wirkung der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie suggerieren soll, erweist sich insofern wohl als ein Marketing-Trick.

Tabelle 2: CHARISMA. »Symptomatische« Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (N = 12.153) und »asymptomatische« Patienten mit multiplen atherothrombotischen Risikofaktoren (N = 3.284)

Ereignis	Plazebo + ASS %	Clopidogrel + ASS %	ARR %	NNT n	NNH/NNK n	P
Symptomatische Patienten	(n = 6.091)	(n = 6.062)				
Primärer Endpunkt	7,9	6,9	1,0	100	–	0,05
Asymptomatische Patienten <sup>1</sup>	(n = 1.625)	(n = 1.659)				
Primärer Endpunkt	5,5	6,6	– 1,1	–	91	0,20

<sup>1</sup> Der Begriff »asymptomatische« Patienten ist irreführend, da auch Patienten eingeschlossen waren, bei denen atherosklerotische Erkrankungen, z.B. Herzinfarkte, Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken, PCI, Bypass mehr als fünf Jahre zurücklagen.

## Ivabradin – Eine therapeutische Alternative bei stabiler Angina pectoris?

Ivabradin (Procoralan®) ist ein Inhibitor des Schrittmacherstromes I<sub>f</sub>, der für die langsame diastolische Depolarisation der Sinusknotenzellen verantwortlich ist. Die Blockade des I<sub>f</sub>-Ionenstroms führt zu einer Herzfrequenzsenkung. Die Herzfrequenz ist maßgeblich am Herz-Minuten-Volumen und dem myokardialen Sauerstoff-Verbrauch beteiligt. Bei Patienten mit stenosierender koronarer Herzerkrankung kommt es regelmäßig zu einem Missverhältnis

zwischen Sauerstoff-Verbrauch und -Angebot. Den Goldstandard bei der antianginösen Behandlung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung stellen beta-1-selektive Betablocker dar. Ihr Nutzen ist in zahlreichen Untersuchungen gut belegt worden. Bei einigen Patienten sind Betablocker jedoch kontraindiziert (z.B. Asthma bronchiale) oder es treten Nebenwirkungen auf (z.B. Psoriasis). Bei diesen Patienten bestanden bisher zur Herzfrequenzsenkung kaum Al-

ternativen, da beispielsweise Herzglykoside nur einen geringen Effekt auf den Sinusknoten haben. Mit Ivabradin steht ein neues Wirkprinzip zur Herzfrequenzsenkung zur Verfügung.

In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie erhöhte Ivabradin (bis 2 x 10 mg täglich) die ergometrische Belastbarkeit und die elektrokardiographische Ischämietoleranz (1). Die zweite große randomisierte Studie verglich

Ivabradin mit Atenolol bei 939 Patienten mit stabiler Angina pectoris: Die ergometrische Belastbarkeit und die Ischämietoleranz waren in 4 Monaten nicht unterschiedlich (5). Auch im randomisierten Vergleich zu Amlodipin (1 x 10 mg) war die antianginöse Therapie mit Ivabradin (2 x 7,5–10 mg) nicht unterlegen (4). Obwohl unter experimentellen, hohen Ivabradin-Konzentrationen aufgrund einer geringen Kalziumkanalblockade eine Minderung der kardialen Kontraktionskraft prinzipiell denkbar wäre, führte Ivabradin unter klinischen Bedingungen im Gegensatz zu Betablockern zu keinem negativ-inotropen Effekt (2). Derzeit ist eine Aussage über die prognostische Bedeutung von Ivabradin aufgrund noch fehlender Endpunktstudien nicht möglich. Deshalb bleibt die Frage offen, ob Ivabradin die günstigen Effekte eines Betablockers, die wahrscheinlich über eine alleinige Frequenzsenkung hinausgehen, erzielen kann.

Erste experimentelle Daten deuten darüber hinaus auf eine potenzielle Bedeutung von Ivabradin bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hin. Eine längerfristige Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin verbesserte bei herzinsuffizienten Ratten die linksventrikuläre Pumpfunktion, steigerte das Schlagvolumen und verbesserte die Myozytenfunktion (3). Klinische Studien stehen hierzu jedoch noch aus.

An unerwünschten Wirkungen stehen dosisabhängige reversible visuelle Störungen wie Lichtempfindlichkeit und Verschwommensehen im Vordergrund, die sich durch die Prävalenz des Schrittmacherstroms  $I_f$  in der Retina erklären lassen. In der Dosierung von 2 x 10 mg traten diese Störungen bei ca. 15% der behandelten Patienten, in der Dosierung von 2 x 2,5 mg bei unter 2% der Patienten auf (1, 5).

## Literatur

1. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Anti-anginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107: 817–23.
2. Manz M, Reuter M, Lauck G, et al. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology*. 2003; 100: 149–55.
3. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation*. 2004; 109: 1674–9.
4. Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT, et al. Antianginal and antiischaemic effects of

the I(f) current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2004; 25: 878 (abstract).

5. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2529–36.

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

Anmerkung der Redaktion: Siehe auch *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1501–1502.

## FAZIT

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung führt die Kontrolle der Herzfrequenz zur Erhöhung der Ischämietoleranz. Derzeit stellen *Betablocker* die *erste Wahl* zur Frequenzkontrolle dar, und es bestehen zudem wirksame antianginöse Therapieoptionen mit Kalziumantagonisten oder langwirksamen Nitraten. Ivabradin, ein spezifischer  $I_f$ -Blocker, ist als Reservemedikament bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Betablocker zur Therapie der stabilen Angina pectoris zugelassen. Prognostische Daten stehen für Ivabradin jedoch noch aus.

## Topiramamat zur Migräneprophylaxe

Patienten, die unter häufigen Migräneattacken leiden, benötigen eine medikamentöse und nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe, die darauf ausgerichtet ist, die Zahl der Attacken zu reduzieren und insbesondere einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz durch die zu häufige Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln zu verhindern. In Deutschland werden nach den Leitlinien der Deutschen Neurologischen Gesellschaft und der Deut-

schen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft empfohlen: die Betablocker Propranolol und Metoprolol, Flunarizin, das wahrscheinlich als Histamin-, Dopamin- und Serotoninantagonist wirkt, sowie das Antiepileptikum Valproinsäure (1). Dieses ist in Europa allerdings nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen. Substanzen der zweiten Wahl zur Prophylaxe der Migräne sind das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, ferner Naproxen sowie die beiden pflanzlichen

Präparate Pestwurz und Mutterkraut. Der Nutzen von anderen nichtsteroidalen Antirheumatika sowie von Acetylsalicylsäure und Magnesium ist nicht gut belegt.

Topiramamat (Topamax®) ist ein neues Antiepileptikum, das auch bestimmte pathophysiologische Phänomene, die bei der Migräne eine Rolle spielen, beeinflusst (2). Aus diesem Grund wurde nach einer Serie von Fallbeobachtungen und

kleinen plazebokontrollierten Studien ein großes Studienprogramm initiiert, um die Wirksamkeit von Topiramat in der Migräneprophylaxe zu belegen (3). Die Studien hatten alle ein ähnliches Design. Nach einer vierwöchigen Basisperiode wurden die Patienten in eine Aufdosierungsphase eingeschlossen und in dieser Phase die Dosis von Topiramat in Schritten von 25 mg/Woche aufdosiert bis zur angestrebten Enddosis, die zwischen 50 und 200 mg lag. Dann wurden die Patienten über 18 Wochen weiter verfolgt. Das primäre Zielkriterium war die mittlere Reduktion der monatlichen Migränehäufigkeit über sechs Monate verglichen mit Plazebo und in einer Studie im Vergleich zu Propranolol 160 mg.

Die erste Studie wurde in den USA durchgeführt und schloss 478 Patienten ein (4). In den Dosisgruppen von 100 und 200 mg Topiramat kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der monatlichen Migränehäufigkeit. In dieser Studie waren 50 mg nicht wirksam. In die zweite Studie wurden 483 Patienten aufgenommen, und auch in dieser Studie waren 100 und 200 mg Topiramat signifikant wirksamer als 50 mg Topiramat und Plazebo (5). Bei der dritten Studie, die in Europa durchgeführt wurde, wurden 100 und 200 mg Topiramat und 160 mg Propranolol mit Plazebo verglichen (6). Die Reduktion der Migräneattacken unter 100 mg Topiramat war signifikant besser als die Reduktion unter Plazebo. Die Dosis von 200 mg Topiramat war nicht wirksam, was daran lag, dass eine hohe Zahl von Patienten die Studie in dieser Dosisgruppe wegen Nebenwirkungen abbrach. In der Propranolol-Gruppe kam es ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der Migränefrequenz, die vergleichbar der von 100 mg Topiramat war.

Wir führten eine Metaanalyse der 100-mg-Dosis von Topiramat im Vergleich zu Plazebo aus der Phase-III-Studie durch (7). Dabei zeigte sich eine Responderrate, d.h. eine mehr als 50 %-ige Reduktion der Migränehäufigkeit, von 48,8 % für Topiramat und 24,9 % für Plazebo.

Die klinischen Studien wurden unter etwas artefiziellen Bedingungen dahin-

gehend durchgeführt, dass die Patienten beim Auftreten von Nebenwirkungen die Möglichkeit hatten, die Dosis von Topiramat zu reduzieren. Daher sind die tatsächlich eingenommenen Dosierungen von Topiramat geringer als die in den Studiengruppen zugeteilten.

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse mit Ausnahme des ZNS waren für die 100-mg-Dosis Topiramat im Vergleich zu Plazebo in abnehmender Reihenfolge Parästhesien (51%/6%), Müdigkeit (15%/11%), Appetitverlust (15%/6%), Übelkeit (13%/8%), Durchfall (11%/4%), Gewichtsabnahme (9%/1%) und Geschmacksveränderungen (8%/1%).

Die häufigsten ZNS-Nebenwirkungen für die 100-mg-Dosis Topiramat im Vergleich zu Plazebo waren Schläfrigkeit (7%/5%), Gedächtnisschwierigkeiten (7%/3%), Sprachstörungen (6%/2%), Konzentrationsschwierigkeiten (6%/2%) und Stimmungsschwankungen (6%/2%) und Angst (5%/3%).

Die Parästhesien wurden von den meisten Patienten, wenn sie darauf aufmerksam gemacht wurden, toleriert. Meistens verloren sie sich im Laufe der Behandlung. Wenn sie störend waren, konnten sie durch die Substitution von Kalium behandelt werden. Behandlungslimitierend waren die ZNS-Nebenwirkungen und hier insbesondere Wortfindungsstörungen. Wenn diese auftraten, mussten die Dosis reduziert und das Medikament ggf. abgesetzt werden.

Ein wichtiges Charakteristikum von Topiramat war der schnelle Wirkungseintritt. Im Gegensatz zu Betablockern konnte bereits nach einem Monat abgeschätzt werden, ob die Substanz zu einer signifikanten Reduktion der Migränehäufigkeit führte oder nicht. Bei den Betablockern musste meistens drei Monate bis zum Wirkungseintritt gewartet

werden. Eine andere Beobachtung war, dass sich interessanterweise die Wirksamkeit von Triptanen bei den Patienten verbesserte, die Topiramat zur Migräneprophylaxe einnahmen. Dieses Phänomen wird derzeit in einer prospektiven Studie untersucht und möglicherweise validiert.

Zusammengefasst ist Topiramat ein gut wirksames neues Migräneprophylaktikum, das allerdings nicht besser wirksam ist als der etablierte Betablocker Propranolol und in indirekten Vergleichen auch nicht wirksamer ist als Flunarizin. Es unterscheidet sich in seinem Nebenwirkungsprofil. Eine kleine Untergruppe von Patienten hat gravierende Nebenwirkungen, die insbesondere kognitiver Natur sind und zum raschen Absetzen des Medikamentes zwingen. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber Flunarizin und Betablockern ist, dass die Substanz nicht zu einer Gewichtszunahme, sondern im Gegenteil bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zu einer Gewichtsabnahme führt.

Kleine randomisierte und offene Studien belegen auch eine Wirksamkeit beim Cluster-Kopfschmerz sowie in der Prävention der Migräneaura. Eine beim Europäischen Kopfschmerz-Kongress präsentierte Studie zeigte überraschenderweise auch eine signifikante Wirksamkeit bei medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen. Hier bestand bisher das Postulat, dass Migräneprophylaktika bei chronischer Migräne und medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen nicht wirksam sind und die Patienten grundsätzlich erst von ihren Akutmedikamenten entzogen werden müssen. Offenbar gibt es hier eine Untergruppe, die von Topiramat profitiert und bei der es zu einer signifikanten Abnahme von Medikamentenmissbrauch und Kopfschmerztagen kommt.

Nicht unerwähnt bleiben sollten die seltenen und schweren Nebenwirkungen, über die nach der Zulassung von Topiramat für die Behandlung von Epilepsie und Migräne berichtet wurden. In sehr seltenen Fällen kann es zu Nierensteinen, zu einer akuten Myopie mit raschem Anstieg des intraokulären Drucks

und zu einer metabolischen Azidose kommen. Eine weitere extrem seltene Nebenwirkung, die fast nur bei Kindern und alten Menschen beobachtet wurde, ist eine gestörte Schweißsekretion mit zentralem hohem Fieber. In seltenen Fällen kann es auch zu sehr schwerwiegenden zentralnervösen Nebenwirkungen im Sinne einer akuten Psychose oder schweren Verhaltensstörungen kommen. All diese Nebenwirkungen (mit Ausnahme der Nierensteine) sind reversibel, wenn das Problem rechtzeitig erkannt und die Substanz abgesetzt wird.

## Literatur

1. Diener HC, Limmroth V, Fritsche G et al.: Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. In: Diener HC (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Aufl., New York: Georg-Thieme-Verlag, 2005; 494–507.
2. Rosenfeld WE: Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. Clin Ther 1997; 19: 1294–1308.
3. Diener HC, May A, Limmroth V: Topiramate zur Prophylaxe von Kopfschmerzen. Akt Neurol 2005; 32: 463–471.
4. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D: Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61: 490–495.
5. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al.: Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 965–973.
6. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C et al.: Topiramate in migraine prophylaxis results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251: 943–950.
7. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwablen S: Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2005; 59: 961–968.
8. Topiramate for migraine prophylaxis. Drug and Therapeutics Bulletin 2006; 44: 62–64.

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

Interessenkonflikte: Der Autor hat als Principal Investigator zwei Migränestudien für die Firma Jansen-Cilag und

Johnson & Johnson durchgeführt und dafür Honorare erhalten. Der Autor und seine Klinik haben Forschungsgelder von der Firma Janssen-Cilag erhalten.

## FAZIT

Topiramate (Topamax® Migräne) ist eine neu zugelassene Substanz zur Prophylaxe der Migräne. Topiramate hat eine Responderrate von etwa 50 %, d.h. bei der Hälfte aller Patienten kommt es zu einer mindestens 50%-igen Reduktion der Migränehäufigkeit. Damit ist Topiramate nicht besser wirksam als das etablierte Migräneprophylaktikum Propranolol, das ein Zehntel bis ein Zwanzigstel kostet. Topiramate muss langsam eingeschliffen werden. Behandlungs-limitierende Nebenwirkungen sind Parästhesien, Müdigkeit, Schwindel und kognitive Störungen. Eine zum Teil erwünschte Nebenwirkung ist eine Gewichtsabnahme. Aufgrund der UAW und des Preises kann Topiramate nur empfohlen werden, wenn mehrere andere preiswertere und besser erprobte Mittel versagt haben.

Eine mit dieser Einschätzung gleichlautende Stellungnahme kann in unserer englischen „Schwesterzeitschrift“ Drug and Therapeutics Bulletin (8) nachgelesen werden.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Noch einmal: NSAR, Coxibe und das Risiko gastrointestinaler Ereignisse

Magen- und Duodenalulzera sowie deren Komplikationen sind das klinische Hauptproblem bei Patienten, die eine längerfristige Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erhalten. Cyclooxygenase(COX)-2-selektive NSAR wie z.B. Rofecoxib oder Celecoxib wurden entwickelt, um Arzneimittel zur Verfügung zu haben, die bei vergleichbarer antirheumatischer und analgetischer Wirksamkeit ein günstigeres gastrointestinales Nebenwirkungsprofil aufweisen. Die Befunde aus großen randomisierten Studien sind hinsichtlich der gastrointestinalen Überlegenheit dieser Arzneimittel aber durchaus

widersprüchlich. Zudem ist unbekannt, ob COX-2-Hemmer gegenüber der Kombination aus nicht-selektiven NSAR und anti-ulzerativen Arzneimitteln (z.B. Protonenpumpenhemmer) überhaupt einen Vorteil aufweisen.

Eine Arbeitsgruppe um die englische Epidemiologin Julia Hippisley-Cox hat nun versucht, für einige dieser offenen Fragen mittels einer Fallkontrollstudie zusätzliche Daten zu liefern (1). Sie nutzte dazu eine große englische Datenbank, die die elektronischen Krankenakten von ca. sieben Millionen Patienten

enthält und identifizierte alle Patienten mit einem ersten gastroduodenalen Ulkus oder einer Ulkusblutung (N = 9.407). Es wurden 88.867 Kontrollen aus der gleichen Datenbank gezogen, die kein solches Ereignis erlitten hatten.

## Ergebnisse

Nach statistischer Adjustierung für mögliche Einflussfaktoren (z.B. Begleiterkrankungen, andere Arzneimittel, Rauchen, BMI) fanden sich für die aktuelle Einnahme von allen NSAR außer Celecoxib erhöhte Risiken in der Hauptauswertung.

Das erhöhte Risiko für Rofecoxib (OR = 1,56; 95% CI: 1,30–1,87) wurde nur bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig ASS eingenommen hatten – für Rofecoxib-Nutzer ohne ASS-Therapie war das Risiko nicht signifikant erhöht (OR = 1,22; 95% CI: 0,97–1,54). Die Analyse der gleichzeitigen Einnahme von anti-ulzerativen Arzneimitteln ergab einen starken Effekt dieser Begleittherapie (Tabelle 1). Für alle NSAR inklusive den COX-2-Hemmern Rofecoxib und Celecoxib fand sich ohne Magenschutz ein signifikant erhöhtes Risiko, ein gastrointestinales Ereignis zu erleiden. Bei gleichzeitiger Therapie mit einem anti-ulzerativen Arzneimittel ergab sich nur noch für Diclofenac ein erhöhtes Risiko.

### Kommentar

Die Ergebnisse dieser epidemiologischen Studie untermauern, dass die gleichzeitige Gabe von anti-ulzerativen Arzneimitteln die gastrointestinale Verträglichkeit von NSAR erhöht. In der

Hauptauswertung erwies sich Celecoxib als am sichersten, es war allerdings in der Gruppe der Patienten ohne gleichzeitigen Magenschutz ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Die Interpretation der Ergebnisse für die COX-2-Hemmer wird durch die Interaktion mit ASS erschwert (für Rofecoxib sah man das erhöhte Risiko nur, wenn gleichzeitig ASS eingenommen wurde). Zudem gibt es bei Beobachtungsstudien immer die Möglichkeit von Verzerrungen, die nur schwer kontrollierbar sind: Auch wenn in dieser Studie Patienten mit einer Ulkus-Anamnese ausgeschlossen wurden, ist aufgrund der Empfehlungen zu COX-2-Hemmern anzunehmen, dass diese hauptsächlich Patienten verabreicht wurden, die ein erhöhtes gastrointestinales Risikoprofil aufwiesen und damit auch häufiger zu gastrointestinalen Ereignissen neigten (sog. „Channeling Bias“). Die COX-2-Hemmer hätten es in diesem Falle besonders schwer, gut abzuschneiden. Andere epidemiologische Studien zu gastrointestinalen Er-

eignissen und COX-2-Hemmern belegen diese Möglichkeit der Verzerrung (2).

Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Studie aber darauf hin, dass keine Vorteile der Therapie mit COX-2-Hemmern gegenüber einer Kombinationstherapie aus nicht-selektivem NSAR wie Ibuprofen und z.B. einem Protonenpumpenhemmer bestehen. Gerade vor dem Hintergrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen der Coxibe (s.a. AVP 1/2005 S. 3) wird dadurch das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittelklasse zusätzlich in Frage gestellt.

### Literatur

1. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R: Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 331: 1310–1316.

2. MacDonald TM, Morant SV, Goldstein JL et al.: Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2003; 52: 1265–1270.

Dr. med. Frank Andersohn, Berlin  
frank.andersohn@charite.de

**Tabelle 1:** Odds ratios für das Auftreten eines ersten gastroduodenalen Ulkus oder einer Ulkusblutung assoziiert mit der Einnahme von NSAR innerhalb von 90 Tagen vor dem Ereignis. Referenzkategorie ist die Nicht-Einnahme des jeweiligen NSAR in den letzten drei Jahren vor dem Ereignis.

	Odds ratio ohne anti-ulzerative Therapie <sup>+</sup>	Odds ratio mit anti-ulzerativer Therapie <sup>+</sup>
COX-2-selektive NSAR		
Rofecoxib	2,3*	1,1
Celecoxib	1,4*	1,1
Sonstige	2,4*	1,3
Nicht-selektive NSAR		
Ibuprofen	1,7*	0,9
Diclofenac	2,2*	1,5*
Naproxen	2,7*	0,8
Acetylsalicylsäure	1,9*	0,8
Sonstige	2,0*	1,2

\* p < 0,01    + in den letzten 90 Tagen vor dem Ereignis

### FAZIT

Die Gabe von anti-ulzerativen Arzneimitteln (wie z. B. Protonenpumpenhemmer) erhöht die Verträglichkeit von NSAR. Nach den bislang vorliegenden Studien bietet eine Therapie mit COX-2-Hemmern gegenüber einer solchen Kombinationstherapie keinen klinisch relevanten Vorteil.

## Geschmacksstörungen auch durch Angiotensin-II-Antagonisten

Geschmacksstörungen (Ageusie und/oder Dysgeusie) werden durch unterschiedliche endogene oder exogene Faktoren verursacht. Riechstörungen müs-

sen bei dieser Diagnose in jedem Falle ausgeschlossen werden. Etwa 20% aller neu auftretenden Geschmacksstörungen sind unerwünschte Wirkungen von

Arzneimitteln. Sie werden auf eine Störung der Geschmacksrezeptoren bezogen (1). Die genannte UAW wird u.a. während der Therapie mit ACE-Hem-

mern beobachtet, insbesondere nach der Gabe von Captopril (Lopirin®, Generika). Als pathophysiologischer Mechanismus wird für diese Substanz eine Reduzierung der Zinkkonzentration im Serum durch Chelatbildung mit der Thiolgruppe von Captopril postuliert (2). Aber auch ACE-Hemmer ohne Thiolgruppe vermögen Geschmacksstörungen zu verursachen.

Weniger bekannt hingegen ist diese UAW von der im gleichen physiologischen Regelkreis eingreifenden Arzneimittelgruppe der Angiotensin-II-Antagonisten („Sartane“, AT<sub>1</sub>-Antagonisten). In einer Bekanntgabe der AkdÄ wurde kürzlich über Geschmacksverlust und Stomatitis durch Candesartan (Atacand®, Blopress®) berichtet (3). Aber auch für andere Vertreter der Sartane gibt es vereinzelt Meldungen über reversible Geschmacksveränderungen, auch ohne Stomatitis oder Pharyngitis.

Im Spontanmeldesystem der AkdÄ findet sich der Fall eines 64-jährigen Hochdruckpatienten, der unter 100 mg Losartan (Lorzaar®) einen nahezu kompletten Geschmacksverlust erlitt. Nach Umstellung auf Candesartan ergab sich keine Rückbildung dieser Nebenwirkung, was nahelegt, dass es sich bei dieser unerwünschten Wirkung um einen Klasseneffekt handelt.

Diese Annahme wird auch durch einen weiteren Fall bestätigt. Eine wegen Herzinsuffizienz mit 80 mg Valsartan (Diovan®) behandelte 72-jährige Patientin klagte über zunehmenden metallischen Geschmack, der sich nach Absetzen rasch zurückbildete. In den Niederlanden wurden zwölf Fälle von Ageusie oder Dysgeusie unter Sartanen gemeldet, wobei diese Veränderungen eine Woche bis drei Monate nach Behandlungsbeginn einsetzten und innerhalb von ein bis drei Wochen nach Absetzen des Arzneimittels verschwanden. Darunter fand sich interessanterweise auch eine Patientin, die zuvor ohne Probleme den ACE-Hemmer Enalapril eingenommen hatte (4).

Auch für Eprosartan (Teveten®) wurde ein Fall von Geschmacksstörung be-

schrieben, bei dem die Kausalität durch Reexposition bestätigt wurde (5). Bemerkenswert war dabei, dass eine langjährige Therapie mit 160 mg Valsartan beschwerdefrei verlief, was gegen einen Klasseneffekt sprechen könnte. Offenbar ist das Auftreten einer Geschmacksstörung unter Sartanen sehr selten, die Häufigkeit liegt im Rahmen der Spontanberichte von unerwünschten Meldungen bei Sartanen unter 1%. Trotzdem ist die Kenntnis dieser lästigen Nebenwirkung bei der Behandlung von Hochdruck- oder Herzinsuffizienz-Patienten hilfreich, zumal sie sich nur in der Fachinformation für Irbesartan (Aprovel®) findet.

Experimentell wurde der Entstehungsmechanismus der Geschmacksstörung bei Sartanen an gesunden Probanden untersucht, wobei nur subklinische Geschmacksstörungen provoziert wurden (6). In einer plazebokontrollierten, randomisierten Studie erhielten acht Probanden für zwei Wochen eine niedrige Dosis von Candesartan (4 mg) oder Valsartan (40 mg). Durch Gustometrie wurden die Geschmacksqualitäten überprüft. Alle Geschmacksqualitäten (süß, sauer, bitter, salzig) verschlechterten sich einheitlich unter beiden Substanzen, was von den Probanden jedoch nicht bemerkt wurde. Daraus wurde geschlossen, dass die Geschmacksveränderung bereits nach kurzer Zeit auftritt und zunächst subklinisch bleibt. Erst nach einigen Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn macht sie sich für die Patienten bemerkbar. Da der Renin-Spiegel bei der gegebenen Dosis beider Substanzen vergleichbar anstieg und der Geschmack durch beide Sartane qualitativ und quantitativ nicht unterschiedlich beeinflusst wurde, wurde gefolgert, dass Geschmacksstörungen durch Sartane eng mit der Wirkungsweise verknüpft und als Klasseneffekt anzusehen sind. Die Zinkkonzentration in Serum und Speichel wurde in dieser Studie durch keine der beiden Substanzen verändert.

## Literatur

1. Henkin RI: Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms

and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Saf* 1994; 11: 318–377.

2. Heyneman CA: Zinc deficiency and taste disorders. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 186–187.

3. AkdÄ: „UAW-News“ – International: Stomatitis und Geschmacksverlust durch Candesartan. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A 1981–1982.

4. MICROMEDEX® Healthcare Series. 2005.

5. Castells X, Rodoreda I, Pedros C et al.: Drug points: Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *BMJ* 2002; 325: 1277.

6. Tsuruoka S, Wakaumi M, Ioka T et al.: Angiotensin II receptor blocker-induced blunted taste sensitivity: comparison of candesartan and valsartan. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 204–207.

*Prof. Dr. med. Hans-Joachim Gilfrich,  
Mainz  
j.gilfrich@web.de*

## FAZIT

Dass Geschmacksstörungen auch eine unerwünschte Wirkung von Sartanen sein können, ist wenig bekannt. Sie treten vereinzelt, jedoch nahezu bei allen Angiotensin-II-Antagonisten auf und sind nach Absetzen reversibel. Da eine subklinische Phase vorkommen kann, ist eine gerichtete Patientenerhebung angezeigt. Ein Umsetzen auf ACE-Hemmer bei der Therapie des Hochdrucks oder der Herzinsuffizienz erscheint ohne erneutes Auftreten dieser Komplikation möglich.



## Vitamin D bei Osteoporose: ja oder nein?

Der Women's Health Initiative (WHI) verdankt die Medizin wichtige Erkenntnisse wie die Bedenken gegen eine automatische, undifferenzierte Verordnung von Östrogenen plus Gestagenen (in früheren Jahren empfohlen als Beitrag zur „Frauengesundheit“). Sie deckte das damit verbundene erhöhte Brustkrebsrisiko und andere negative Auswirkungen auf. Jetzt wurden im Februar 2006 Ergebnisse einer weiteren Studienfragestellung aus WHI publiziert (1). Wie wirkt eine Supplementierung mit Calcium und Vitamin D auf das Knochenbruchrisiko? In doppelblindem, randomisiertem Design erhielten 18.176 postmenopausale Frauen täglich 1.000 mg Kalzium plus 400 IE Vitamin D<sub>3</sub>, 18.106 Frauen erhielten Placebo. Relevante Daten wie mittleres Alter (62,4 Jahre), BMI, vorausgegangene Frakturen, Einnahme anderer knochenbezogener Medikamente (jeweils 52% erhielten im Rahmen der Hauptstudie auch Östrogene) zeigten keine Gruppenunterschiede.

Nach einer durchschnittlichen Auswertungszeit von sieben Jahren wiesen unter Kalzium plus Vitamin D 175 Frauen eine Schenkelhalsfraktur auf, unter Placebo 199. Das Frakturrisiko lag also im Verumarm niedriger, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Bei anderen Frakturarten (Wirbel, Unterarm) waren die Gruppenunterschiede noch geringer und ebenfalls nicht signifikant. Dabei lag die Knochendichte der Verumgruppe am Schenkelhals ab dem dritten Jahr bis zu 1% höher, nicht dagegen an der Wirbelsäule bzw. im Gesamtkörper. Einflüsse der Spiegel des 25-OH-Vitamin D vor Studienbeginn auf die Ergebnisse waren nicht nachweisbar.

Präexistente Nierensteine waren ein Ausschlussgrund gewesen – während der Studie hatten 449 Frauen unter Verum, 381 Frauen unter Placebo ein Steinereignis. Dies entspricht einer Zunahme von 0,021% (Placebogruppe) auf 0,024% (Verumgruppe). Die beiden Frauengruppen wurden auch daraufhin

analysiert, ob im Kalzium-plus-Vitamin-D-Arm weniger kolorektale Karzinome auftraten als im Placeboarm; eine solche protektive Möglichkeit hatten vorausgehende Studien aufgezeigt. Das Ergebnis war negativ (2), d.h. die Studienmedikation von 1.000 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D pro Tag über 7 Jahre ging (noch?) nicht mit einer Verminderung des Auftretens von Kolon-Karzinomen einher. Die Autoren diskutierten: War etwa der Behandlungszeitraum bei der Latenz des Darmkrebses zu kurz?

Begründen diese Ergebnisse, die aktuellen Empfehlungen für Kalzium und Vitamin D bei Osteoporose (3) zu ändern? Wohl kaum. Dem WHI-Studienansatz, den Frauen ohne weitere Vorbedingungen als dem postmenopausalen Status sozusagen automatisch Kalzium und Vitamin D unabhängig von ihrer entsprechenden Versorgung und Lebensweise in der Hoffnung auf eine Einsparung künftiger Knochenbrüche (und Kolon-Karzinome?) zu verabreichen, ist als Empfehlung für die allgemeine Bevölkerung so sicher nicht zu folgen – der theoretisch mögliche Nutzen für Untergruppen geht infolge zahlreicher Störfaktoren unter: Die prätherapeutische Kalziumversorgung war mit ca. 1.150 mg/Tag (!) erstaunlich hoch, das Vitamin D war für eine bei Osteoporose durchaus vorkommende Mangelsituation eher unterdosiert, die Kollektive waren doch wohl recht „gesund“ (Schenkelhalsfrakturrate von etwa 1 Promille/Jahr). Unter solchen Umständen eine automatische Verordnung vorzunehmen, wäre weder medizinisch noch gar ökonomisch sinnvoll.

Es bleibt bei den bisher als sinnvoll erachteten Empfehlungen: optimale Mengen an Kalzium und Vitamin D in der Ernährung sind nach heutigem Wissen der Knochengesundheit dienlich – Kalzium- und/oder Vitamin-D-Präparate machen bei entsprechender ausreichender Versorgung nicht gesünder. Liegt ein hochgradiger Osteoporoseverdacht noch ohne Fraktur oder bereits ein osteoporotischer Knochenbruch vor, begründet dies ohne Zweifel den Einsatz von Kalzium und Vitamin D, und zwar als obligate Begleitmedikation bei Gabe aller Antiosteoporotika. (Einzelheiten siehe bei Evidenzbasierte Therapieempfehlungen (4)). Bei Osteoporose Typ II (Schenkelhalsfraktur) mit nachgewiesenem Mangel an Kalzium und Vitamin D kann das Ansprechen auf eine adäquat dosierte Therapie mit Kalzium und Vitamin D abgewartet werden, ehe noch zusätzliche Medikamente eingesetzt werden (3).

tischer Knochenbruch vor, begründet dies ohne Zweifel den Einsatz von Kalzium und Vitamin D, und zwar als obligate Begleitmedikation bei Gabe aller Antiosteoporotika. (Einzelheiten siehe bei Evidenzbasierte Therapieempfehlungen (4)). Bei Osteoporose Typ II (Schenkelhalsfraktur) mit nachgewiesenem Mangel an Kalzium und Vitamin D kann das Ansprechen auf eine adäquat dosierte Therapie mit Kalzium und Vitamin D abgewartet werden, ehe noch zusätzliche Medikamente eingesetzt werden (3).

### Literatur

1. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–683.
2. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684–696.
3. Ziegler R: Vitamin D – nicht nur gut für Knochen, sondern auch für Muskeln. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 116–117.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose (1. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft)* 2003; 30.

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

### FAZIT

Eine undifferenzierte „automatische“ Verabreichung von Kalzium und Vitamin D an postmenopausale Frauen für eine Dauer von sieben Jahren führte bei ihnen weder zur Verminderung von Knochenbrüchen noch von kolorektalen Karzinomen. Eine Therapie mit Kalzium und Vitamin D erfordert eine vorausgehende exakte Diagnosestellung, Indikation und individuelle Dosierung.

# ASS plus Dipyridamol: Wirksamkeit durch ESPRIT-Studie wirklich gesichert?

In der „Ärzte-Zeitung“ Nr. 115 vom 26. Juni 2006 sieht ein Neurologe die hervorragende Stellung der Kombination von ASS plus Dipyridamol in der Sekundärprävention aufgrund der Daten der ESPRIT-Studie als nun definitiv gefestigt an.

Der Vorteil der Kombination gegenüber ASS allein betrug in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt (vaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher

Schlaganfall oder Herzinfarkt oder große Blutungskomplikationen) 3,0% (NNT, number needed to treat = 33; NTN, number treated needlessly = 32). Das ist nicht wenig. Allerdings war die Studie nicht verblindet! Im Mittel erhielten die Studienteilnehmer zwar 75 mg ASS pro Tag. Wer aber ignoriert, dass knapp die Hälfte der Patienten (46% der ASS-Gruppe und 42% der Kombinationsgruppe) nur 30 mg erhielten (also deutlich unterdosiert waren) und wer ver-

schweigt, dass unter der Kombinationstherapie 34,5% der Patienten die Studie wegen Nebenwirkungen, vorwiegend Kopfschmerzen, vorzeitig abgebrochen haben, während es unter ASS nur 13,4% waren, der dient mit seiner Darstellung mehr der Industrie als den Patienten.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,  
Groß Rodensleben  
U\_F\_Meyer@gmx.de*

## Altersdefinitionen bei Angaben zu Arzneimitteln

Das Leben des Menschen wird unter entwicklungsbiologischen Aspekten in verschiedene Phasen eingeteilt. Die Einteilungen sind u.a. bei epidemiologischen Erhebungen relevant, wie z.B. bei der Beschreibung der Neugeborenensterblichkeit, aber auch in der Pharmakotherapie. So werden z.B. für die Gabe eines Antibiotikums für Kinder, Jugendliche, Erwachsene und ältere Patienten jeweils unterschiedliche Dosierungen empfohlen. Die Bezeichnungen der Lebensphasen sind jedoch häufig nicht eindeutig und werden nicht immer durch die genaue Angabe des betreffenden Lebenszeitraums beschrieben. Dies gilt auch und gerade für viele amtliche Texte, wie beispielsweise Fachinformationen.

Für Kinder und Jugendliche gibt es eine Altersklassifikation von den europäischen und amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörden (EMA und FDA). Als „Neugeborenes“ gilt danach ein Kind vom Tag der Geburt bis zum einschließlich 27. Lebenstag, als „Kleinkind“ vom 28. Lebenstag bis zum einschließlich 23. Lebensmonat. „Kind“ bezeichnet die Zeitspanne von zwei bis elf Jahren und „Jugendlicher“ die Spanne von 12 bis 16 Jahren (1; 2). Diese Einteilung erscheint jedoch nicht völlig plausibel. Warum endet beispielsweise die Neugeborenenphase mit 27 Tagen und

nicht mit 28 Tagen? Zu welcher Altersgruppe gehört ein Kind mit 24 Monaten?

Gebäuchlich sind die in der Tabelle angegebenen Definitionen, die auch das Erwachsenenalter mit einschließen (3):

Von dieser Klassifikation gibt es zahlreiche Variationen, die möglicherweise die Variabilität der Lebensphasen bei den einzelnen Menschen widerspiegeln. Im Zweifelsfall sollte der betreffende Lebenszeitraum präzise in Tagen, Monaten bzw. Jahren eindeutig angegeben werden. Dies gilt besonders für den Zulassungsstatus von Arzneimitteln für bestimmte Lebensalter oder die Angabe von Häufigkeiten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in bestimmten Altersgruppen.

Darüber hinaus sollte für die Dosierung von Arzneimitteln über entscheidende

funktionelle Aspekte informiert werden, wie z.B. die Nierenfunktion oder andere physiologische Merkmale (z.B. Reifungsstadien bei Neugeborenen, abgeschlossenes Körperwachstum, Körperzusammensetzung etc.).

### Literatur

1. EMA: Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. 2005.
2. FDA: Guidance for Industry. E11 Clinical Investigation of medicinal products in the pediatric population. 2000.
3. Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. 260. Aufl.; Berlin New York: Walter de Gruyter, 2004.

**AkdÄ**

Zeitraum	Bezeichnung
Bis einschl. 28. Lebenstag	Neugeborenes
29. Lebenstag bis Ende des 1. Lebensjahres	Säugling
2. bis 3. Lebensjahr	Kleinkind
4. bis 6. Lebensjahr	Vorschulkind
7. bis 16. Lebensjahr	Schulkind
17. bis 18. Lebensjahr	Jugendlicher
19. bis 25. Lebensjahr	Junger Erwachsener
Ab dem 26. Lebensjahr	Erwachsener*

\* etwa ab dem 66. Lebensjahr spricht man von „Alter“, ab dem 80. Lebensjahr von „Hochaltrigkeit“.

## ... was uns sonst noch auffiel

Liebe Leser,

in unserer „Schwesterzeitschrift“, *Prescrire International* aus Frankreich, fanden wir den folgenden Artikel, den wir Ihnen übersetzt zur Kenntnis geben möchten.

aus *Prescrire International*, April 2006; 15 (82): 42

### Mentale Gesundheit?

Die Europäische Union bringt derzeit ein umfangreiches Programm zur Diagnostik und Behandlung des breiten Spektrums psychischer Erkrankungen (1) auf den Weg. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der frühen Diagnose. Aber welche Behandlungswege stehen für psychisch Kranke zur Verfügung, und was ist der Zweck breit angelegter Untersuchungsreihen, wenn effektive Behandlungsmethoden fehlen? Beispielfaßhaft sind die beiden Psychopharmaka Risperidon und Venlafaxin.

Risperidon ist mittlerweile für die Therapie von Verhaltensstörungen bei autistischen oder psychisch kranken Kindern zugelassen. Leider ist nicht bekannt, ob die Wirkung von Risperidon leicht unter oder leicht über der von Haloperidol oder Lithium liegt, denn in klinischen Studien ist es bisher nur mit Placebos verglichen worden. Extrapiramidale

Störungen sollen bei Risperidon ein nachrangiges Problem sein, bei 25 % aller über ein Jahr mit dem Wirkstoff behandelten Kinder traten sie jedoch auf. Risperidon macht Kinder schläfrig und führt bei ca. 50 % der Fälle zu Gewichtszunahme. Seine Langzeitauswirkungen auf das Wachstum und die geistige Entwicklung sind überhaupt noch nicht untersucht worden. Ist dies die Art von klinischer Forschung, die Kinder wirklich brauchen?

Venlafaxin darf mittlerweile auch Erwachsenen mit sozialer Phobie verschrieben werden. Groß angelegte Studien, manche im Vergleich zu Paroxetin, ergaben keinen Vorteil dieses Arzneimittels. Venlafaxin birgt das gleiche Risiko unerwünschter Wirkungen wie die antidepressiv wirkenden Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), und darüber hinaus kann es zu schweren kardiovas-

kulären Beeinträchtigungen kommen. Sind dies die neuen Arzneimittel, die Erwachsene mit psychischen Problemen wirklich brauchen?

Will man sich des Themas mentale Gesundheit annehmen, wären die europäischen Behörden gut beraten, die bedarfsorientierte Arzneimittelforschung und -entwicklung zu fördern und ihr Hauptaugenmerk auf den wichtigsten Aspekt zu legen: die Prävention.

#### Literatur

1. European Commission: Mental health: Launch of an EU-wide consultation process on mental health: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/life\\_style/mental\\_health\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/mental_health_en.htm). Zuletzt geprüft: 11. August 2006.

Hö

### Einstellungen von Gynäkologinnen und Gynäkologen zu menopausaler Hormontherapie

Unter dem vielschichtigen Titel „Gynecologists and estrogen – an affair of the heart“ setzen sich eine Wissenschaftlerin und ein Wissenschaftler mit der, wie sie es nennen, „Kultur der Gynäkologie“ mit Bewertungen zu Nutzen und Risiken der menopausalen Hormontherapie auseinander (1). Beide begründen ihre Ansicht, dass sich Gynäkologinnen und Gynäkologen eher an Expertenmeinung und persönlicher Erfahrung als

Richtlinie ärztlichen Handelns orientieren als z.B. an Ergebnissen randomisierter klinischer Studien. Sie kommen zu diesem Schluss anhand von ausgewählten Veröffentlichungen (Übersichtsarbeiten, Konsensusempfehlungen) von Fachvertretern aus dem anglo-amerikanischen Sprachraum zur Hormontherapie in den Wechseljahren. Die nicht neue Forderung, „evidenzbasierte Medizin“ zugunsten „evidenzbasier-

ter Medizin“ (Übersetzungen aus dem Original) aufzugeben, wird in diesem lesenswerten Artikel, veröffentlicht in einer Fachzeitschrift der Johns-Hopkins-Universität, nachdrücklich vertreten. Ich denke, das angesprochene Problem zeigt sich auch in der deutschsprachigen Diskussion. Welche deutschsprachige gynäkologische Fachzeitschrift wäre bereit, sich mit den hiesigen Problemen der „Kultur“ und der Evidenz-

basierung in diesem Fachgebiet auseinanderzusetzen?

In diesem Zusammenhang möchte ich auch auf die Veröffentlichung von Malcolm Potts in einer amerikanischen gynäkologischen Fachzeitschrift eingehen (2). Seine Forderung des „rolling back male control of women“ (Zitat; Übersetzung etwa: Zurückdrängung der Kontrolle von Frauen durch Männer), ausgesprochen in der Memorial Lecture anlässlich der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Gynä-

kologie und Geburtshilfe 2005, wäre auf einer Tagung der entsprechenden deutschen Fachgesellschaft derzeit undenkbar – oder doch nicht? Gerne würde ich mich irren. „Rolling back“ wäre m.E. auch hinsichtlich der Inhalte und Diskussionskultur im deutschsprachigen Raum überfällig.

### Literatur

1. Fugh-Berman A, Scialli AR: Gynecologists and estrogen: an affair of the heart. *Perspect Biol Med* 2006; 49: 115–130.

2. Potts M: Why can't a man be more like a woman? Sex, power, and politics. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1065–1070.

*Prof. Dr. med. Martina Dören, Berlin  
martina.doeren@charite.de*

## In eigener Sache

### 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 „Arzneiverordnung 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:

in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer und der KV Bayerns  
**Termin: 18. Oktober 2006**  
15.00–18.30 Uhr  
Tagungsort: KV Bayerns  
Konferenzsaal 5500  
Elsenheimer Straße 39, 80687 München

in Kooperation mit der Sächsischen Landesärztekammer und der KV Sachsen  
**Termin: 8. November 2006**  
15.00–18.30 Uhr  
Tagungsort: Sächsische Landesärztekammer  
Plenarsaal  
Schützenhöhe 16, 01099 Dresden

in Kooperation mit der Ärztekammer Hamburg und der KV Hamburg  
**Termin: 1. November 2006**  
15.00–18.30 Uhr  
Tagungsort: Ärztekammer Hamburg  
Saal des Ärztehauses  
Humboldtstraße 56, 22083 Hamburg

in Kooperation mit der Ärztekammer Nordrhein und der KV Nordrhein  
**Termin: 15. November 2006**  
15.00–18.30 Uhr  
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: Therapieempfehlungen der AkdÄ zum Diabetes mellitus Typ 2 • Empfehlungen der AkdÄ zur kardiovaskulären Risikoprävention • Neue Arzneimittel – ein Überblick

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, E-Mail: sekretariat@akdae.de, www.akdae.de