



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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Redaktion:

K. Luzar

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04-528
Telefax: 02 21 / 40 04-539
www.akdae.de
e-mail: redaktion-avp@akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für
4 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen
beträgt EUR 35,- (für Studenten/AiP:
EUR 18,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung
richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.
Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum
Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2004



Editorial

Derzeitiger Stand der Diskussion zur Hormontherapie in den Wechseljahren Seite 50

Therapie aktuell

Hohe Kosten bipolarer Störungen durch konsequente Therapie senken Seite 51

Das traurige Herz – oder antidepressive Behandlung nach Myokardinfarkt:
Ja oder Nein? Seite 52

Wann Digitalis, welches Digitalispräparat und wie oft Spiegelbestimmungen? Seite 53

Die Therapie der Rosacea Seite 54

Pharmakotherapie des Tennisellbogens Seite 55

Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden? Seite 56

Memantin und Donepezil bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Alzheimer –
eine neue amerikanische Studie Seite 58

Valaciclovir vermindert die Übertragung und die Ausbreitung von Herpes genitalis Seite 59

Ximelagatran – ein neues orales Antikoagulans Seite 60

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Im Jahr 2003 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung Seite 62

Spieglein, Spieglein an der Wand – Cipralext[®] ist nun im Land Seite 62

Ist die Depletion von Ubichinon (Coenzym Q₁₀) ein kritischer Faktor bei Therapie
mit Statinen? (Kurzfassung) Seite 64

Tetra-Gelomyrtol[®] – kritische Betrachtung einer Fixkombination aus Sekretolytikum
und Antibiotikum Seite 65

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arzneimittel-induzierte Torsade-de-Pointes-Arrhythmien Seite 66

Arzneimittel-Interaktionen beim älteren Patienten – mögliche Folgen: unerwünschte
Arzneimittelwirkungen und dadurch bedingte Krankenhausaufnahmen Seite 68

Dermatitis herpetiformis nach AT₁-Antagonist Seite 69

Arzneimittelinteraktionen beim metabolischen Syndrom Seite 69

UAW bei Oxycodon und Hydrocodon bei schnellen Metabolisierern Seite 70

Sind nicht-steroidale Antirheumatika abortauslösend? Seite 70

Zitate

Echinacea unwirksam bei der Behandlung von oberen Luftwegsinfektionen bei
Kindern – eine randomisierte Studie Seite 71

... was uns sonst noch auffiel

Asthma bronchiale als Folge von Hormontherapie? Seite 72

Derzeitiger Stand der Diskussion zur Hormontherapie in den Wechseljahren

Östrogene mit und ohne Gestagen-Zusatz sind – unbestritten – hocheffektiv bei der Behandlung vasomotorischer Beschwerden im Klimakterium. Die Ergebnisse des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI-Studie (Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial) wurden seit 2002 wiederholt veröffentlicht und zeigen die Risiken und Nutzen dieser Therapie. Gerade auf die Risiken, die im Vergleich zum Nutzen überwiegen, wurde innerhalb des letzten Jahres von verschiedener Seite hingewiesen. So hat die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) im Februar 2003 und im Mai 2004 Stellungnahmen verfasst, die im Wesentlichen auf den Ergebnissen der WHI-Studie beruhen (1). Im September 2003 wurde die Therapieempfehlung der AkdÄ zur „Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung“ veröffentlicht (2). Im April dieses Jahres gab das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) eine Informationsbroschüre heraus, die sich in allgemein verständlicher Sprache direkt an die Frauen wendet. Dies ist ein begrüßenswerter Vorgang, denn eine vom BMGS unterstützte repräsentative Meinungsumfrage vom August 2003 hatte gezeigt, dass Frauen nicht hinreichend von ihren Ärzten informiert werden (3; 4).

Diese Broschüre weist im Übrigen auch in Grundzügen auf Möglichkeiten der Gesunderhaltung bzw. Früherkennung von Krankheiten für Frauen in der Lebensmitte hin.

In der nächsten Ausgabe der „Arzneiverordnungen“, dem Standardwerk der AkdÄ, vor allem für die hausärztlich tätige Ärzteschaft, dessen 21. Auflage derzeit in Bearbeitung ist, werden die Veröffentlichungen auch aus dem Östrogen-Arm der WHI-Studie dargestellt. Dieser wurde nach sechs- bis achtjähriger Laufzeit ebenfalls vorzeitig beendet, da bei fehlendem Nachweis eines kardioprotektiven Effekts die Inzidenz von Schlaganfällen erhöht war (5; 6). Dies war ja bereits im Östrogen-Gestagen-Arm beschrieben worden. In beiden Armen wurde eine Risikoreduktion für Schenkelhalsfrakturen beschrieben.

Literatur

1. Beckmann MW, Braendle W, Brucker C et al.: Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2003; 63: 209–212 und <http://www.dggg.de> (zuletzt geprüft am 27.05.2004)
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2003; 30.
3. Broschüre BMGS: Wechseljahre und Hormontherapie, Stand Februar 2004, <http://www.bmgs.bund.de> (zuletzt geprüft am 27.05.2004)
4. Pressemitteilung des BMGS, 22.09.2003: Ulla Schmidt fordert mehr Aufklärung über Hormonersatztherapie. http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/aktuelles/pm/bmgs03/bmgs3_3808.cfm (zuletzt geprüft am 27.05.2004)
5. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:1701–1712
6. Hulley S, Grady D. The WHI estrogen-alone trial – Do things look any better? JAMA 2004; 291:1769–1771.

AkdÄ

FAZIT

Sowohl Östrogene als auch Östrogen-Gestagen-Kombinationen sollten ausschließlich zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden eingesetzt werden, die nach Einschätzung durch die Frauen selbst deren Lebensqualität beeinträchtigen. Jeder Therapieentscheidung muss eine ausführliche Beratung der Patientin mit genauer Information über alle bekannten Vorteile und Risiken vorausgehen. Die Behandlungszeit sollte so kurz wie möglich sein.

Hohe Kosten bipolarer Störungen durch konsequente Therapie senken

Bipolare Störungen standen in den letzten Jahren im Brennpunkt des gesundheitspolitischen Interesses. Eine aktuelle Übersicht aus dem amerikanischen Gesundheitssystem über die teuersten psychiatrischen Störungen stellt die chronische bipolare Störung auf den ersten Platz mit durchschnittlichen direkten und indirekten Kosten von 60 US-Dollar pro Krankenversicherungsmitglied im Jahr. Auf dem zweiten Platz liegt die schwere Depression („major depression“) mit weniger als der Hälfte der Kosten, gefolgt von Alkoholismus und Angsterkrankungen.

Die hohen Kosten der bipolaren Störung entstehen vor allem durch die hohe Rezidivneigung und die dadurch bedingten häufigen Krankenhausaufenthalte sowie die in der Folge auftretende Arbeitsunfähigkeit. Das Suizidrisiko ist hoch, etwa jeder fünfte Patient nimmt sich im Laufe der Erkrankung das Leben. Weitere Kosten verursachen die häufig auftretenden psychischen Begleiterkrankungen, meist Sucht- und Angsterkrankungen, und das erhöhte Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Kostenberechnungen liegen aus den USA und Großbritannien vor. Abhängig davon, welche Parameter (siehe unten) in die Kostenberechnung eingeschlossen werden, können die Ergebnisse ganz erheblich variieren. Auf jeden Fall kommen Milliardenbeträge zusammen: Die Kosten wurden in den USA auf 45 Mrd. Dollar pro Jahr und in Großbritannien auf ca. 3 Mrd. Euro pro Jahr geschätzt. Die aktuellen Schätzungen liegen weit über denen für die schwere Depression und für somatische Erkrankungen.

Deutschland

Vergleichbare Erhebungen für Deutschland liegen bislang nicht vor. Man kann nur auf Umwegen eine Schätzung der

volkswirtschaftlichen Belastung durch bipolare Störungen vornehmen. Ausgehend von einer sehr konservativen Schätzung einer Prävalenz von 1% in Deutschland, d.h. ca. 820.000 Betroffenen, entstünden für das deutsche Gesundheitssystem direkte Kosten von insgesamt 1,2 Mrd. Euro pro Jahr, indirekte Kosten für die Volkswirtschaft in Höhe von 7,7 Mrd. Euro.

Stationäre Kosten machen einen erheblichen Anteil der direkten medizinischen Kosten aus. Bipolare Patienten werden mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 41 Tagen weitaus länger stationär behandelt als andere psychiatrische Patienten (im Durchschnitt 27 Tage). Die durchschnittliche Verweildauer für alle Erkrankungen (psychiatrische und somatische Diagnosen) liegt inzwischen bei zehn Tagen. Da in Deutschland die Ausgaben für die stationäre Behandlung ca. ein Drittel der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen betragen, ist insbesondere auf diesem Sektor eine Kostensenkung erforderlich.

Eine Analyse von Krankenkassendaten ergab eine wesentlich höhere durchschnittliche Anzahl von Arbeitsunfähigkeitstagen pro Jahr bei bipolaren Patienten gegenüber dem Durchschnitt aller Versicherten (62,5 vs. 12,8 Tage). Neben der volkswirtschaftlichen Belastung durch die frühe Sterblichkeit bipolarer Patienten ist mit einer hohen krankheitsbedingten Arbeitslosigkeit zu rechnen.

Einsparungen durch Phasenprophylaxe

Erste Kostenberechnungen beziehen sich zunächst auf den Effekt einer Langzeittherapie mit Lithium (s. AVP, Band 31, Ausgabe 1, Januar 2004, S. 8–9). Felber konnte bei einer umfangreichen

Gruppe von Langzeitpatienten aus der ehemaligen DDR zeigen, dass eine *lege artis* durchgeführte Prophylaxe mit Lithium die direkten und indirekten Kosten um 60% senkt. Lehmann et al. errechneten einen Nettogewinn von 110 Mio. Euro pro Jahr für die alten Bundesländer durch eine konsequente Lithiumprophylaxe.

Vergleichende ökonomische Analysen sind heute für die Beurteilung von Therapiemaßnahmen die Regel. Li et al. zeigten für die USA eine Reduktion der direkten Kosten von ca. 10.000 auf unter 6.000 US-Dollar pro Patient und Jahr durch eine Phasenprophylaxe. Welches Arzneimittel hierfür verwendet wird, ist zunächst nicht von Bedeutung. Entscheidend ist, dass eine Phasenprophylaxe überhaupt durchgeführt wird.

In Deutschland sind bislang nur ca. 200.000 Patienten als bipolar diagnostiziert worden. Von diesen erhalten ca. 25% eine Lithiumprophylaxe und weniger als 10% eine Prophylaxe mit Antikonvulsiva. Ausgehend von mehreren Millionen Patienten, die an einer Erkrankung des bipolaren Spektrums leiden, darunter ca. 820.000 klassisch Bipolare, ist von einer massiven Unterversorgung auszugehen.

Die bisherigen Daten legen nahe, dass durch eine richtige Diagnosestellung und Versorgung der bipolaren Patienten in Deutschland die Kosten deutlich reduziert werden könnten. Durch die Trennung des ambulanten und stationären Versorgungssektors in Deutschland gibt es allerdings für die ambulanten Versorgungsstrukturen wenig Anreiz zur Optimierung der Therapie, solange die zu erwartenden Einsparungen aus dem stationären Sektor den niedergelassenen Ärzten nicht angerechnet werden, sondern im Gegenzug diese durch Budgetierung ihrer Arzneimittel-

ausgaben zur Sparsamkeit gezwungen werden und bei Überschreitung Regressforderungen zu erwarten haben. Ideal wäre es, wenn der Arzt, der eine gute Prävention betreibt, dies gesondert honoriert bekäme.

Kostenarten

1. direkte Kosten („Verbrauch von Ressourcen“)

- medizinische Kosten (Arztkosten, stationäre Kosten, Rehabilitation, Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel, Selbstbeteiligung des Patienten, Krankengeld)
- nichtmedizinische Kosten (Sozialarbeiter, Rechtsanwaltskosten, Betreuungskosten)

2. Indirekte Kosten („Verlust von Ressourcen“)

Neben dem großen persönlichen Leid verursachen bipolare Störungen hohe direkte und indirekte Kosten und fügen der Volkswirtschaft erheblichen Schaden zu. Diese Situation ist nur durch eine frühe Diagnosestellung und einen frühen Beginn der Phasenprophylaxe zu

- Produktivitätsausfall durch Arbeitsunfähigkeit
- krankheitsbedingte Arbeitslosigkeit
- frühe Sterblichkeit infolge der Erkrankung
- Rentenzahlungen bei Frühberentung

3. Intangible Kosten („Verlust an Lebensqualität“)

FAZIT

verbessern. Hierzu bedarf es umfangreicher und konsequenter Aufklärung und Fortbildung von Ärzten, Betroffenen und Angehörigen sowie der Entwicklung integrierter Versorgungsmodelle für bipolare Patienten.

Die vorliegende Arbeit ist eine stark gekürzte Fassung einer umfangreichen Ausarbeitung mit 17 Literaturzitate. Die Verfasserin ist gerne bereit, diese Arbeit auf Anfrage per E-Mail zu übersenden.

*Dr. med. Anne Berghöfer, Berlin
anne.berghoef@charite.de*

Das traurige Herz – oder antidepressive Behandlung nach Myokardinfarkt: Ja oder Nein?

Eine Depression ist ein eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes: Das Risiko verdoppelt sich annähernd. Bei bestehender ischämischer Herzerkrankung erhöht sich bei Depressiven das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sogar auf das Drei- bis Vierfache.

Auf der anderen Seite leiden ca. 15–23% der stationär behandelten Patienten mit akutem Herzsyndrom unter einer Depression. Tritt eine Depression nach einem Myokardinfarkt auf, so ist dies ein Prädiktor für eine verlängerte Rekonvaleszenz und eine verminderte Lebensqualität. Zudem kann es zu erhöhten Kosten aufgrund eines verlängerten stationären Aufenthaltes kommen. Umso mehr verwundert es, dass nur eine kleine Minderheit dieser Patienten eine adäquate antidepressive Therapie erhält.

Luutonen et al. zeigten in einer Studie, dass 18 Monate nach Auftreten eines

Myokardinfarktes 34% der Patienten depressive Symptome aufwiesen, ohne dass diese adäquat behandelt wurden. In anderen Studien gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass bei Gabe von Antidepressiva, auch kombiniert mit Verhaltenstherapie, nach einem Myokardinfarkt die Depression deutlich verbessert werden konnte – allerdings nicht unbedingt auch die „harten“ kardiovaskulären Parameter. Ein Beispiel ist die ENRICH-D-Studie (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease). Hier wurden zwei Therapiearme gebildet:

- Konventionelle Therapie (in den Kliniken übliche Standardtherapie bei Herzinfarkt)
- Konventionelle Therapie und Therapie mit einer medikamentösen und psychotherapeutischen Therapie der Depression.

In den kardiovaskulären Endpunkten oder dem klinischen Ausgang traten in beiden Gruppen mit ca. 24% gleich häufig

die Ereignisse Tod oder erneuter nicht-tödlicher Myokardinfarkt auf. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 18, im Durchschnitt 29 Monate.

Doch wie behandeln?

Die kognitive Verhaltenstherapie sowie die interpersonelle Psychotherapie bessern die Depressionen, sind aber teuer und stehen vielen Krankenhäusern nicht zur Verfügung. Bei den Antidepressiva bergen die älteren trizyklischen Antidepressiva (NSMRI) die Gefahr kardiotoxischer und pro-arrhythmogener Wirkungen und sind somit für die meisten der Patienten nach einem Herzinfarkt kontraindiziert. Auch die durch NSMRI bedingte orthostatische Dysregulation kann bei den in erster Linie älteren Patienten zum Problem werden. Trotz guter antidepressiver Wirkung der NSMRI ist bei der Behandlung depressiver Patienten eine Verschlechterung der kardiovaskulären Parameter, z.B. der linksventrikulären Ejektionsfraktion

(LVEF), und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes belegt.

Die seit Ende der achtziger Jahre erhältlichen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind frei von kardiotoxischen Nebenwirkungen, sodass sie eine Alternative darstellen könnten. Eine von Glassman et al. veröffentlichte richtungweisende Multizenterstudie, vom Hersteller des Sertralin (Zoloft®) unterstützt, untersuchte die Sicherheit und Effektivität von Sertralin bei depressiven Patienten (Hilton-D-Score im Mittel 19,5 bei Verum, 19,6 bei Plazebo) mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt. In der sorgfältig konzipierten prospektiven doppelblinden Studie wurden 369 Patienten ohne zusätzliche gravierende Krankheiten eingeschlossen, zumeist zwischen 50 und 60 Jahre alt und zu ca. 40% mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte bereits zumindest *eine* depressive Episode in der Anamnese. Sämtliche Patienten nahmen zunächst für zwei Wochen Plazebo ein, dann erhielt eine Therapiegruppe Sertralin in der Dosierung zwischen 50 und 200 mg/Tag, die andere vergleichbare Gruppe Plazebo. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt

24 Wochen. Die LVEF stellte den primären Endpunkt dar. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen der SSRI- und der Plazebo-Gruppe, weder bei der LVEF noch bezüglich anderer kardialer Parameter wie der QT-Zeit, der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen oder aber anderer schwerer kardialer Ereignisse. In der Gesamtauswertung ergab sich auf der Basis der angewandten Skalen zur Messung der Depression kein Vorteil für die Sertralin-Gruppe. Bei der Analyse einer Subgruppe von Patienten mit zumindest *einer* depressiven Episode in der Vorgeschichte oder schwerer ausgeprägter Depressionen waren die Unterschiede jedoch hochsignifikant zugunsten des SSRI. Möglicherweise lag dies am Einschluss weniger stark ausgeprägter, passagerer reaktiver depressiver Verstimmungen. In der ersten Zeit nach Auftreten des Herzinfarktes besserte sich auch ohne spezifische antidepressive Medikation im weiteren Verlauf der Erkrankung die Depression wieder. Sertralin erwies sich dabei im Hinblick auf kardiovaskuläre Wirkungen als sicher. Andere Arbeiten belegen dies ebenfalls für Paroxetin, Mirtazapin, Citalopram und Fluoxetin.

Literatur bei den Verfassern

FAZIT

Eine Depression stellt einerseits einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes dar. Andererseits erhöht sich die Mortalität für Patienten, die nach Auftreten eines Myokardinfarktes eine Depression entwickeln. Argumente gegen die Gabe eines SSRI liegen anhand der derzeitigen Datenlage nicht vor. Das QTc-Intervall muss jedoch beachtet werden (vgl. auch „Arzneimittel-induzierte Torsade-de-Pointes-Arrhythmien“ in diesem Heft, Seite 66). Jeder Patient nach einem Infarkt muss sorgfältig bzgl. einer eventuell vorliegenden Depression beobachtet und kann bei entsprechender Diagnose mit SSRI behandelt werden. Ob das Risiko eines Re-Infarktes durch eine SSRI-Therapie vermindert wird, muss noch durch weitere Studien gezeigt werden.

*Christine Göpfert, Regensburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard
Haen, Regensburg
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de*

Wann Digitalis, welches Digitalispräparat und wie oft Spiegelbestimmungen?

Die Diskussion um den Wert von Digitalis ist so alt wie das Arzneimittel selbst. Verteufelungen und Renaissance wechseln sich ab. Über den Stellenwert von Digitalis im Gesamtkonzept der Herzinsuffizienzbehandlung hatten wir zusammenfassend im letzten Heft (AVP 2/2004, Band 31, S. 33) berichtet. Geht man hier von Stellungnahmen der kardiologischen Fachgesellschaften und den Therapieempfehlungen der AkdÄ zur chronischen Herzinsuffizienz aus, ergeben sich die folgenden Gesichtspunkte:

Vorhofflimmern

Digitalisglykoside sind generell nicht effektiver als Plazebo hinsichtlich der Konversionsrate von Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus. Im Gegenteil, Digitalis verlängert bei manchen Patienten die Dauer des Vorhofflimmerns, es kann zu Nebenwirkungen wie ventrikulären Tachykardien und AV-Blockierungen kommen. Adäquate Studien zum Erzielen einer so genannten Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern und primärer tachykarder Überleitung liegen nicht vor, wenn auch aus pharmakologischer

Betrachtung einige Gründe den Einsatz möglich erscheinen lassen. Dennoch sehen die deutschen Leitlinien zumindest die Möglichkeit der zusätzlichen Therapie bei Herzinsuffizienz NYHA I oder II und tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern vor.

Herzinsuffizienz

Der Einsatz von Digitalis kann erwogen werden, um Symptome zu reduzieren und den klinischen Befund bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III

oder IV zu verbessern, wenn der Einsatz von Diuretika, ACE-Hemmern und Beta-blockern keinen ausreichenden oder noch keinen ausreichenden Effekt zeigt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und tachykarder Überleitung scheint jedoch die Frequenzkontrolle besonders unter körperlicher Belastung mit Beta-blockern effektiver zu sein.

Probleme beim Einsatz von Digitalis

Die Digitalisoxizität wird verstärkt durch eine Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder Hypothyreose. Die zusätzliche Medikation mit Antiarrhythmika (auch Verapamil) u. a. kann den Wirkspiegel erhöhen und somit die Wahrscheinlichkeit von Überdosierungen verstärken. Darüber hinaus ist bei Digoxin die Dosis bei Niereninsuffizienz anzupassen, weshalb viele das nierenunabhängig ausgeschiedene Digitoxin (normaler Spiegel 13–25 ng/ml) vorziehen. Früher wurde *gegen* Digitoxin angeführt, dass es bei Überdosierung zu langsam ausgeschieden würde, also „schlecht steuerbar“ sei. Seitdem man

weiß, dass durch Colestyramin (z. B. Quantalan®) der enterohepatische Kreislauf unterbrochen und so der Spiegel rasch gesenkt werden kann, entfällt dieses Argument.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass insbesondere bei Digoxin Wirkspiegel im unteren Normbereich (also 0,5–0,8 ng/ml) angestrebt werden sollten, da mit Dosissteigerung die Risiken überproportional zunehmen. Belegt ist dies aber nur für Männer, die Datenlage bei Frauen ist unzureichend.

Notwendige Kontrollen

Empfehlungen hierzu unterliegen ausnahmslos Expertenmeinungen. Studien hierzu und zur weiteren Erfassung von risikobehafteten Patienten sind nicht bekannt. Wir empfehlen im Allgemeinen die Spiegelbestimmung alle 8–12 Wochen. Die Abnahme erfolgt direkt vor der erneuten Einnahme der nächsten Dosis, also morgens. Häufigere Bestimmungen sollten erfolgen bei erniedrigter fettfreier Körpermasse, Niereninsuffizienz oder der Gabe von Arzneimitteln, die

sich auf die QTc-Zeit auswirken (vgl. auch „Arzneimittel-induzierte Torsadepointes-Arrhythmien“ in diesem Heft, Seite 66).

Dr. med. T. Steinberg, Remscheid
t.steinberg@sana-klinikum-remscheid

Prof. Dr. med. H. Löllgen, Remscheid
h.loellgen@sana-klinikum-remscheid

FAZIT

Digitalis ist nach heutiger Auffassung eine mögliche zusätzliche Therapie bei Herzinsuffizienz NYHA I oder II und tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern. Ein Einsatz von Digitalis kann bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III oder IV erwogen werden. Digitoxin ist Digoxin vorzuziehen, da es von der sich u. U. rasch ändernden Nierenfunktion des Herzkranken unabhängig dosiert werden kann. Spiegelkontrollen sollten ca. alle 8–12 Wochen erfolgen.

Die Therapie der Rosacea

Die Rosacea ist in der zweiten Lebenshälfte eine häufige Erkrankung, unter der fünf bis sieben Prozent der Menschen leiden – unabhängig vom Geschlecht. Die Ätiologie ist unklar. Eine seborrhoische Diathese und eine Besiedelung der Haut mit der Milbe *Demodex folliculorum* und/oder *Pityrosporon ovale* spielen sicher eine ätiopathogenetische Rolle. Als Trigger werden Magen-Darm-Störungen (50–90%), Leber- und Gallenkrankungen und Alkoholabusus diskutiert, 84% der Befallenen sind positiv für *Helicobacter pylori*. Bei Frauen werden irritierende kosmetische Maßnahmen zumindest als auslösend angesehen. Starke Sonneneinstrahlung kann das Krankheitsbild verschlimmern. Topische Kortikosteroide können ein der Rosacea identisches Krankheitsbild hervorrufen (Steroid-Rosacea).

Klinisches Bild

Die Lokalisation ist zentrofazial, seltener retroaurikulär. Die Erkrankung beginnt mit Erythem und Teleangiektasien im Bereich der Nasolabial- und Wangengegend. Im Verlauf bilden sich papulo-pustulöse Veränderungen, vermehrt Teleangiektasien, zunehmendes Erythem und Infiltration der Haut (Stadium II). Im Stadium III zeigen sich erythematöse Plaques, zahlreiche knotige und pustulöse Veränderungen und eine Ausdehnung auf das gesamte Gesicht. Das Rhinophym mit knotiger tumoröser Talgdrüsenhyperplasie vorwiegend im Bereich der Nase ist eine Extremvariante und tritt nur bei Männern auf. Seltene Komplikationen sind die Rosacea conglobata mit Abszessbildung und Rosacea fulminans (Synonym Pyoderma faciale)

als akute Maximalform der Rosacea conglobata. Bei der so genannten Ophthalmorosacea können Konjunktivitis, Blepharitis, Iritis und Keratitis vorhanden sein.

Therapie

Die Therapie der Wahl der Rosacea im Stadium I und II (häufigste Form) ist die Lokalbehandlung mit Metronidazol 0,75% als Gel oder Creme (z. B. Metrogel®). Alternativ kommt erythromycinhaltige Creme oder Azelainsäure (Skinoren® Creme oder Gel) in Frage. Bei stärkerem Befall und im Stadium III hat sich die zusätzliche perorale Behandlung mit Antibiotika, z. B. Minocyclin, 0,05 g/Tag oder Doxycyclin 0,1 g/Tag, d. h. in gleicher Dosierung wie bei der Akne vulgaris, bewährt. Außerdem

empfehlenswert, besonders bei Rosacea conglobata bzw. lupoider Rosacea, topisch Isotretinoin (Isotrex® Gel oder -Creme), notfalls auch peroral (Roaccutan®). Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist wegen der Teratogenität während einer peroralen Gabe von Isotretinoin eine sichere Kontrazeption notwendig. Die topische Anwendung sollte im Fall einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden. Das Rhinophym bedarf der chirurgischen Behandlung. Eine Spontanheilung tritt bei der Rosacea im Allgemeinen nicht ein. Der Patient sollte bei auch nur geringer Sonneneinstrahlung das Gesicht schützen oder eine Lichtschutzcreme verwenden.

Literatur

Landes, E.: 1999 Häufige Dermatosen, 2. Auflage, Köln: Echo-Verlag, 1999
Lehmann, P.: Medikamentöse Therapie der Rosacea: Klinische Studien zur topischen Therapie mit Metronidazol. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2003; Suppl. 1: 568

*Prof. Dr. med. E. Landes, Darmstadt
Kleukensweg 2
64297 Darmstadt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. R. Niedner, Potsdam, zu Dank verpflichtet.

FAZIT

Die Rosacea ist eine polyätiologische häufige Erkrankung beider Geschlechter. Im Stadium I und II ist die Therapie der Wahl Metronidazol 0,75 % in Gel-form bei fettiger und als Creme bei trockener Haut. Die Therapie kann verstärkt werden durch die gleichzeitige perorale Gabe von Doxycyclin (0,1 g/Tag) oder Minocyclin (0,05 g/Tag). Im Stadium III ist Isotretinoin topisch oder peroral indiziert. Hitze, Sonneneinstrahlung, irritierende Lokalanwendungen, aber auch scharf gewürzte Speisen und Alkohol werden als Triggerfaktoren angesehen.

Pharmakotherapie des Tennisellbogens

Die Epicondylitis humeri radialis, auch „Tennisellbogen“ oder „Tennisarm“ genannt, ist eine der häufigsten orthopädischen Erkrankungen, wobei diese nur in 5 % der Fälle auf das Tennisspielen zurückzuführen ist. Über Schmerzen im lateralen Ellbogen klagen 1–3 % der Bevölkerung, wobei insbesondere Erwachsene zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr betroffen sind. Die Epikondylitis wird zu den Insertionstendopathien gerechnet, deren Entstehung auf einmalige oder anhaltende, einseitige und starke Überlastung in exponierten Sehnenansatzzonen zurückgeführt wird, die zu Mikroeinrissen an den Sehnen führen. Hierdurch tritt eine Entzündungsreaktion im Gewebe ein, die zu lokalem Druck- und Bewegungsschmerz sowie gelegentlich zur Schwellung führt. Die Patienten klagen über Schmerzen im Bereich des Epicondylus lateralis humeri, die sich bei Faustschluss und kräftiger Dorsalextension im Handgelenk verstärken. Die Ellbogenschmerzen können in Unter- und/oder Oberarm ausstrahlen, so dass dann der gesamte Arm schmerzt.

Die Ziele der Therapie sind die Reduktion und Beseitigung des Schmerzes und der Entzündung sowie die Wiederherstellung der Funktion. Daher ist die The-

rapie des Tennisellbogens primär konservativ, wobei die schädigende Noxe ausgeschlossen wird und eine antiphlogistische Behandlung erfolgt. Die Prognose ist gut, vorausgesetzt, der Ellbogen wird geschont; unbehandelt klingen die Symptome bei über 80 % der Patienten innerhalb eines Jahres ab (1; 2).

Zwei randomisierte klinische Studien mit kleinen Patientenzahlen konnten zeigen, dass topisch appliziertes Diclofenac, verglichen mit Placebo, innerhalb von vier Wochen die Schmerzen reduzieren kann, während eine Funktionsbesserung nicht festgestellt wurde. Aussagefähige Daten über eine länger dauernde topische Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) liegen nicht vor. Derzeit existieren keine randomisierten klinischen Studien, in denen topisch applizierte NSAR untereinander oder versus orale Applikation verglichen werden, so dass keine Rückschlüsse hinsichtlich des zu verwendenen NSAR oder der am besten geeigneten Applikationsmethode gemacht werden können. Die Datenbasis zur Wirksamkeit oral applizierter NSAR ist spärlich (3).

In einer placebokontrollierten klinischen Studie wurde mit Diclofenac eine kurzfristige, leicht schmerzreduzierende

Wirkung festgestellt, während eine andere Studie mit Naproxen über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr keine schmerzlindernde und funktionsverbessernde Wirkung ermitteln konnte. Aufgrund der geringen systemischen Verfügbarkeit der Wirkstoffe bei vorschriftsmäßiger Anwendung scheinen topisch angewendete NSAR mit weniger unerwünschten Wirkungen einherzugehen als oral applizierte (4). So wurden nach topischer Anwendung gering ausgeprägte Hautirritationen beobachtet, während nach oraler Anwendung gastrointestinale Wirkungen im Vordergrund standen.

Obwohl Glukokortikoidinjektionen häufig durchgeführt werden, zeigen die vorliegenden randomisierten und kontrollierten klinischen Studien mit kleinen Patientenzahlen nur eine geringe Evidenz für eine kurzzeitige symptomatische Verbesserung nach Steroidinjektion versus Placebo, einem Lokalanästhetikum, Ellbogenbandagen oder Physiotherapie (3). Eine kürzlich publizierte niederländische Studie mit einer etwas größeren Anzahl an Patienten (N = 185) verglich die innerhalb von sechs Wochen maximal dreimal durchgeführte lokale Infiltration einer Glukokortikoid-Lokalanästhetikum-Lösung (1 ml Triamcino-

lon (10 mg/ml) + 1 ml Lidocain 2 %) mit Physiotherapie oder keiner Behandlung über einen Zeitraum von einem Jahr (2). Die Injektion führte kurzfristig zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden und Funktion, wobei dieser Vorteil gegenüber der Physiotherapie ab der zwölften Woche schwand. Nach einem halben Jahr überwog der physiotherapeutische Erfolg gegenüber der Glukokortikoidinjektion, verglichen mit unbehandelten Patienten, wurde jedoch nur ein geringer Vorteil ermittelt.

In zwei randomisierten klinischen Studien wurde oral appliziertes Naproxen (500 mg) mit einer Injektion einer Glukokortikoid-Lokalanästhetikum-Lösung (20 mg Methylprednisolon plus Lidocain bzw. 6 mg Betamethason plus Prilocain) verglichen. Für die Injektionsmethode ergab sich eine kurzfristige (vier Wochen) Überlegenheit, während nach 26 Wochen signifikant geringere Schmerzen nach Gabe des NSAR ermittelt wurden (3). Grundsätzlich gilt, dass ein Kontakt der Kanülenspitze mit der Knochenhaut unbedingt zu vermeiden ist, da damit häufig heftigste, anhaltende Schmerzreaktionen ausgelöst werden können.

Die Injektion von Botulinumtoxin (BTX) zur Therapie des Tennisellbogens, ein Off-label-use, wird derzeit noch geprüft. So zeigte eine kürzlich publizierte Pilotstudie (5), dass bei 15 von 20 Patienten selbst zwei Jahre nach einmaliger Injektion von BTX noch eine deutlich geringer ausgeprägte oder sogar fehlende Schmerzsymptomatik vorhanden war; ein vergleichbares Ergebnis lieferte die Operation nach Hohmann (teilweises Ablösen der Handgelenksstrecker vom Kno-

chen mit anschließender narbiger Ausheilung, was funktional einer Sehnenverlängerung entspricht). Für die beobachtete schmerzlindernde Wirkung von BTX dürfte dessen Hemmung der cholinergen Übertragung mit daraus resultierender Parese mitverantwortlich sein.

Neben der medikamentösen Therapie stehen noch eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, die im Wesentlichen empirisch begründet sind. Valide klinische Studien sind für die meisten dieser Methoden wie Akupunktur, extrakorporale Stoßwellentherapie, Ultraschall, Orthesen und Physiotherapie rar (3). Die Beleglage ist lückenhaft, was jedoch nicht gleichzusetzen ist mit fehlender Wirksamkeit. Vielmehr ist die Durchführung entsprechender Studien notwendig. Nach Versagen der konservativen Behandlung bleibt nur noch die Operation nach Hohmann oder Wilhelm (wie bei Hohmann-OP mit zusätzlicher Denervation am Epicondylus); auch für diese operativen Verfahren gibt es derzeit noch keine kontrollierten klinischen Studien. Eine prospektive, offene Studie konnte bereits zeigen, dass fünf Jahre nach Operation bei 52 von 57 Patienten keine oder nur geringe Schmerzen vorhanden waren (6).

Literatur

1. Haahr JP, Andersen JH: Prognostic factors in lateral epicondylitis: a randomized trial with one-year follow-up in 266 new cases treated with minimal occupational intervention or the usual approach in general practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1216–1225.
2. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ et al.: Corticosteroid injections, phy-

- siotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 657–662.
3. Assendelft W, Green S, Buchbinder R et al.: Tennis elbow. *BMJ* 2003; 327: 329.
4. Steinmeyer J: Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2: 379–385.
5. Keizer SB, Rutten HP, Pilot P et al.: Botulinum toxin injection versus surgical treatment for tennis elbow: a randomized pilot study. *Clin Orthop* 2002; 125–131.
6. Verhaar J, Walenkamp G, Kester A et al.: Lateral extensor release for tennis elbow. A prospective long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1034–1043.

PD Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen
juergen.steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

FAZIT

Unverzichtbar ist das Unterlassen jeglicher Bewegung, die den Schmerz hervorruft. Die topische Anwendung von NSAR stellt eine risikoarme sowie zuverlässige Möglichkeit dar, kurzfristig die Beschwerdesymptomatik des Tennisellbogens zu lindern. Auch die orale Applikation von NSAR scheint hilfreich zu sein, wobei jedoch vor allem die gastrointestinalen UAW zu beachten sind. Schließlich kann die nicht gerade risikoarme Injektion eines Glukokortikoids zusammen mit einem Lokalanästhetikum kurzzeitig die Schmerz- und Entzündungsreaktion unterdrücken. Die Wirksamkeit weiterer Behandlungsmethoden ist bisher nicht sicher belegt.

Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden?

Aktuelle Situation

Jeder Arzt weiß, dass die Osteoporose eine chronische Knochenerkrankung ist, deren adäquate Betreuung ein Langzeit-

konzept voraussetzt. Für die bei der Osteoporose verwendeten Arzneimittel gilt freilich weiterhin: Die optimale Verordnungsdauer der Antiosteoporotika zur

Prävention und Therapie ist unbekannt (1); übliche Verschreibungszeiträume sind drei bis vier Jahre. Nimmt man das Beispiel der „ältesten“ antiresorptiven

Osteoporosetherapie, die postmenopausale Östrogensersatztherapie, so ist die vor allem von Seiten der Gynäkologen früher vorgebrachte Empfehlung des „möglichst lebenslänglich“ nach Erkennung des inhärenten Brustkrebsrisikos u. a. hinfällig (2). Nimmt man das Beispiel der neuen anbau-stimulierenden Osteoporosetherapie mit Parathormon (Teriparatid, rhPTH 1–34), so beschränken Sicherheitsaspekte (und auch der Zulassungsstatus) die Verschreibung bis auf Weiteres auf 18 Monate (3). Wie sieht es denn sonst aus?

Bisphosphonate

Heutzutage haben die Bisphosphonate andere Antiosteoporotika in der Verschreibungshäufigkeit hinter sich gelassen (4). Über die oben erwähnten drei bis vier Jahre hinaus sind konkrete zeitliche Behandlungsempfehlungen vage, Gleiches gilt für Sicherheitsdaten. Immerhin gibt es aber zahlreiche Einzeldaten von anderen metabolischen Osteopathien, wie Morbus Paget des Skelettes oder fibröse Dysplasie – deren Patienten erhielten Bisphosphonate früher und in höherer Dosierung als bei der Osteoporose, ohne dass z. B. das theoretische befürchtete „Einfrieren des Knochens“ beobachtet worden wäre: Therapiezeiten bis zu zehn Jahren und hohe kumulative Dosen (z. B. Pamidronat per os, 380 Gramm in zehn Jahren) blieben ohne erkennbare ungünstige Folgen. Wünschenswert wären aber Daten an größeren Patientenzahlen.

Zehnjahresdaten zu Alendronat

Eine aktuelle Publikation legt für dieses Problem weitere systematische Daten vor (5). Die Patientinnen der Zulassungsstudien für Alendronat wurden zum Teil in Anschlussstudien bis zu zehn Jahre behandelt. Das Studienprotokoll ist entsprechend kompliziert: Nach der ursprünglichen randomisierten Dreijahresstudie erhielt die Placebogruppe im vierten und fünften Jahr Alendronat 10 mg/Tag, dann war hier die Studie beendet. Sowohl die 5 mg-Gruppe als auch die 10 mg-Gruppe behielten ihre Dosen in drei Verlängerungsphasen bei (4. bis 5., 6. bis 7. und 8. bis 10. Jahr). Die letzte Gruppe hatte am Anfang zwei Jahre

lang 20 mg/Tag, durch das dritte Jahr 5 mg/Tag erhalten – diese 5 mg wurden im vierten bis fünften Jahr beibehalten. Während der Phasen zwischen dem sechsten und dem zehnten Jahr wurde hier Placebo verabreicht. Sowohl die Studienärzte als auch die Patientinnen der Langzeitstudien wussten, dass jede Frau über mindestens fünf der zehn Jahre Alendronat erhielt – die aktuelle Zuschreibung zu einer Dosis war ihnen laut Publikation unbekannt. Kumulativ hatte die 10 mg-Gruppe in zehn Jahren je 36,5 Gramm Alendronat eingenommen.

Die wichtigsten Resultate: Die Knochendichte lag in der 10 mg-Gruppe nach fünf Jahren bei +10 %, nach zehn Jahren bei +13,7%. Die 5 mg-Gruppe bot nach fünf Jahren +6,8%, nach zehn Jahren +9,3%. Die mit 20 mg gestartete Gruppe (die kumulativ nach zehn Jahren exakt so viel Alendronat erhalten hatte wie die 5 mg mg-Gruppe) lag nach fünf Jahren bei +9 %, nach zehn Jahren (also nach dann fünf Jahren Placebo) bei +9,3%. Man sieht also beim Dosisprung von 5 mg zu 10 mg noch einen Wirkungszuwachs, über diese Dosis hinaus ist dies nicht belegt. Die Endresultate nach zehn Jahren sind bei kumulativ identischen, dazwischen variierenden Dosen gleich. Dies spiegeln auch die An- und Abbaumarker wider: Bleibend 10 mg senken am stärksten und anhaltend. Bei 5 mg kontinuierlich bzw. kumulativ gleichen sich nach zehn Jahren die AUCs (bei etwas unterschiedlichen Verläufen: 20 mg hatten anfangs stärker gesenkt als 5 mg – nach dem Absetzen fand ein langsamer Wiederanstieg statt, jedoch weit entfernt vom Ausgangsniveau).

Neue Wirbelfrakturen waren in der ursprünglichen Dreijahresstudie unter Placebo bei 6,2% der Frauen aufgetreten gegenüber 3,2% in den gepoolten Alendronatgruppen. Zu dem vierten und fünften Jahr äußert sich die Publikation nicht. Für die Jahre sechs bis zehn werden angegeben: 5% neue Wirbelfrakturen (radiologisch als Wirbelverformung ausgemessen; im Gegensatz zu so genannten klinischen Frakturen) in der 10 mg-Gruppe, 13,3% in der 5 mg-Gruppe, 6,6% in der gemischt behandelten Gruppe. Sta-

tistisch unterschieden sich die drei Gruppen nicht. Eine grundsätzlich von Anfang an nicht behandelte Gruppe lag in der Verlängerungsstudie zum Vergleich nicht mehr vor. Der Kommentar zu den Frakturdaten lautet in der Diskussion: „Wir schätzten die Frakturinzidenz eher als Maßstab für die Sicherheit ein als für die Wirksamkeit“.

Die Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die Laborsicherheitsprofile ließen keine ungünstigen Effekte der Therapie erkennen. Dies gilt auch für die vor zehn Jahren beobachteten Ösophagusläsionen, die ja seinerzeit nach dem Appell zur exakten Beachtung der Einnahmевorschriften rasch abgenommen hatten.

Die Arbeit liefert also weitere Befunde, dass eine Langzeittherapie über zehn Jahre mit Bisphosphonaten (hier Alendronat) weder ein Gesundheitsrisiko für den Knochen noch extraösär für den Organismus darstellt. In der gemischten Gruppe zeigte sich, dass die Effekte von Alendronat nach Absetzen erfreulich lange anhalten. Unbeantwortet bleiben die Fragen, wie lange therapiert werden sollte und ob sich die in den ersten Behandlungsjahren belegte Abnahme des statistischen Frakturrisikos wirklich noch weiter bessert, wenn man bis zu zehn Jahren behandelt. Vielleicht bringen weitere Analysen der umfangreichen Datenmenge Anhaltspunkte dafür, wann eine Therapiefortsetzung gerechtfertigt erscheint bzw. wann Alternativen zu überlegen wären. Nach wie vor ist die Diskussion der ursprünglichen Knochenstoffwechselsituation ausgespart (vgl. auch 1).

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2003; 30.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung. Arzneiver-

ordnung in der Praxis (Sonderheft) 2003; 30.

3. Schwabe U, Ziegler R: Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report, Berlin, Heidelberg: Springer, 2003; 624–642.

4. Pfeilschifter J, Ziegler R: [Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome]. Med Klin (Munich) 1998; 93: 352–359.

5. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al.: Ten years' experience with alendro-

nate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 1189–1199.

FAZIT

Auch bei (begründet!) mehrjähriger, über die üblichen drei bis vier Jahre hinausgehender Therapie mit potenten Bisphosphonaten (hier: Alendronat) muss nicht mit theoretisch befürchteten unerwünschten Folgen am Knochen („frozen bone“ im Sinne der aufgehobenen Reaktionsfähigkeit auf Umbauereize und hierdurch erhöhter Frakturanfälligkeit) oder anderwärts im Organismus gerechnet werden. Dass der Arzt beim Betreten von Neuland (Therapie jenseits der hier vorgestellten zehn Jahre!) unvermindert wachsam bleiben muss, versteht sich von selbst. Als schwierigste Frage bleibt offen: Wie lange *muss* therapiert werden bzw. wie lange ist es *sinnvoll*?

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

Memantin und Donepezil bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Alzheimer – eine neue amerikanische Studie

Das Thema Morbus Alzheimer beschäftigt die Öffentlichkeit und uns Ärzte zunehmend, so dass wir einen neuen Therapieansatz, wenn er auch nicht allzu vielversprechend ist, vorstellen wollen (1): Die *zusätzliche* Gabe von Memantin, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, bei Patienten, die bereits seit mindestens sechs Monaten auf den Cholinesterasehemmer Donepezil eingestellt sind.

Donepezil (Aricept®) und Memantin (Axura®, Ebixa®) sind bei uns zur Behandlung des Morbus Alzheimer zugelassen. In den Empfehlungen zur Therapie der Demenz wurde Donepezil als „positive Aussage gut belegt“ eingestuft, während für die Wirksamkeit von Memantin noch nicht genügend Erkenntnisse vorlagen (2). Inzwischen publizierten jedoch Reisberg et al. eine Studie, die für Memantin bei mittelschwerer und schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ zu einem positiven Ergebnis kommt (3).

In der hier dargestellten Arbeit wurde eine Kombination beider Substanzen untersucht. An der Studie nahmen insgesamt 404 Patienten mit mittlerem bis schwerem Morbus Alzheimer teil. Von diesen er-

hielten 203 Patienten randomisiert zusätzlich zu Donepezil Memantin, 201 zusätzlich Plazebo. Memantin wurde ansteigend von 5 bis 20 mg/Tag gegeben. Es gab zwei primäre Zielkriterien, ein Test für kognitive Funktionen (SIB, Severe Impairment Battery, Skala von 0 bis 100) und ein Test für Aktivitäten im täglichen Leben (ADCS-ADL19, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Life mit 19 Items, Skala von 0 bis 54). Sekundäre Zielkriterien waren weitere psychometrische Tests und das klinische Urteil (CIBIC Plus, Clinician's Interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input).

Ergebnisse

Der erste Parameter, die kognitive Leistung, besserte sich unter Donepezil und Memantin von 78,0 auf 78,9 Punkte, während diese unter Donepezil und Plazebo um 2,5 Punkte fiel. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der zweite Parameter, Aktivität im täglichen Leben, blieb unter Donepezil und Memantin zunächst konstant und fiel dann um 2 Punkte, während der Score unter Donepezil und Plazebo sofort um insgesamt 3,4

Punkte fiel. Der Unterschied war ebenfalls signifikant ($p = 0,03$). Von den Sekundärparametern ist die klinische Einschätzung (CIBIC Plus) am anschaulichsten. Das Urteil „gleich oder besser“ erhielten 45 % der Donepezil und Plazebo- und 55 % der Kombinations-Patienten. Das entspricht einer NNT (number needed to treat) von zehn Patienten.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit ergaben sich zwischen beiden Behandlungsgruppen nur geringe, statistisch nicht gesicherte Unterschiede. Die Autoren bezeichnen die meisten der beobachteten UAW als mild bis mäßig und sahen keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Medikation.

Literatur

1. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 317–324.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverord-

nung in der Praxis (Sonderheft) 2001.
3. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al.: Memantine Study Group: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348: 1333–1341.

Prof. Dr. med. Rudolf Reppes, Aachen
rudolf.reppes@planet.nl

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. H. J. Gertz, Leipzig, zu Dank verpflichtet.

FAZIT

Vergleicht man den zeitlichen Verlauf der beiden Parameter, so verschlechtern sich diese unter Donepezil und Plazebo gleich ab Beginn der Behandlung, während sie unter Donepezil und Memantin für acht bzw. zwölf Wochen konstant blieben oder sich leicht verbesserten, um dann aber mit der gleichen

Geschwindigkeit wie unter Plazebo abzufallen. Eine Wirkung ist also für einen begrenzten Zeitraum nachweisbar. Weitere Studien sind erforderlich. Erst dann könnte ggf. eine Empfehlung dieser Kombinationstherapie ausgesprochen werden.

Valaciclovir vermindert die Übertragung und die Ausbreitung von Herpes genitalis

Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2) verursacht eine chronische genitale Infektion, die sexuell übertragen wird und häufig rezidiert bzw. sich in loco ausbreiten kann. HSV-2 ist verantwortlich für die meisten Genitalulzera weltweit, und immerhin finden sich bei 22 % der Erwachsenen Antikörper gegen dieses Virus.

In einer breit angelegten randomisierten, plazebokontrollierten Studie über acht Monate an immunkompetenten, heterosexuellen monogamen Paaren litt jeweils ein Partner an einer HSV-2-Infektion (Seropositivität und klinische Erscheinungen, sog. Quell-Partner), der andere Partner war sowohl erscheinungsfrei als auch seronegativ (sog. Empfänger-Partner). Um den Einfluss einer prophylaktischen Gabe von Virustatika zu untersuchen, erhielt die Hälfte der HSV-2-infizierten Quell-Partner täglich 500 mg Valaciclovir (Valtrex®), die andere Hälfte ein Plazebo. Während der Studie wurden alle Empfänger-Partner monatlich auf das Neuaufreten einer HSV-Infektion untersucht, sowohl klinisch als auch mittels PCR. Alle Daten wurden von einer unabhängigen Kommission überprüft.

Einige Ergebnisse zeigt die Tabelle. Von 1.484 Paaren beendeten 1.159 die Untersuchung protokollgerecht. Die Abbruchrate war in beiden Gruppen etwa gleich (Verum 21 %, Plazebo 23 %) und hatte

verschiedenste Ursachen wie z.B., dass sich das Paar trennte. Die Erstmanifestation des Herpes entwickelte sich bei den Empfänger-Partnern der Valaciclovir-Paare langsamer als in der Plazebogruppe, wobei Frauen viermal häufiger betroffen waren als Männer.

In einer Studien-Untergruppe, bestehend aus 89 Quell-Partnern, wurde die Ausbreitung der HSV-2-Infektion klinisch und mittels Abstrich und anschließender DNA-Analyse täglich über 58 Tage untersucht. Eine Ausbreitung wurde bei 19 der 39 Valaciclovir-behandelten und bei 41 der 50 plazebo-behandelten Quell-Partner gefunden.

Eine parallele Befragung aller Paare bezüglich ihres Sexualverhaltens (Erkrankungsdauer, Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs, Benutzung von Kondomen, Dauer der Partnerschaft) ergab, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Transmission auf die Empfänger-Partner umso höher war, je häufiger die Sexualkontakte waren, je kürzer der Herpes genitalis bestand und je seltener Kondome benutzt wurden. Waren Männer Quell-

Partner, so kam es eher zu Neuinfektionen bei den (weiblichen) Empfänger-Partnern, als wenn Frauen die Quell-Partner waren. All diese Ereignisse traten bei der Valaciclovir-Gruppe seltener auf als bei der Plazebo-Gruppe.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass die Effektivität einer Behandlung von Quell-Partnern mit antiviralen Arzneimitteln das Risiko einer Transmission von HSV-2 auf die Empfänger-Partner reduziert. Dies hat nicht nur Bedeutung für die eigentliche Infektion selbst, sondern auch für die Infektion mit HIV, da HSV-2-seropositive Personen ein gesteigertes Risiko für eine Infektion mit HIV aufweisen.

Diese sehr große, über mehrere Jahre angelegte Studie konnte belegen, dass eine antivirale Behandlung von Patienten mit HSV-2-Infektionen die Häufigkeitsrate an Rezidiven vermindert (therapeutische Wirksamkeit), ebenso die Transmission von HSV-2 auf den seronegativen Empfänger-Partner (prophylaktische Wirksamkeit). Zu hinterfragen ist jedoch die Kosten-Nutzen-Relation, denn

	Plazebo	Valaciclovir	P-Wert
Potenzielle Empfänger	741	743	
Klinische Symptome entwickelten	16	4	< 0,008
Neu infiziert	27	14	< 0,04
Durchschnittliche Rezidivrate/Monat	0,4	0,11	< 0,001

die Extrapolation des Zahlenmaterials ergibt, dass 18 Personen mit rezidivierendem Herpes genitalis über ein Jahr lang mit Virustatika behandelt werden müssen, um einen einzigen Fall einer HSV-2-Neuinfektion bei dem Empfänger-Partner zu verhindern (NNT = 18). Bei TTK von 3,33 Euro ergeben sich Jahreskosten von 1.215 Euro. Kondome wären billiger.

Literatur

1. Corey L, Wald A, Patel R et al.: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11–20.

Valaciclovir in einer Dosierung von 500 mg/Tag über acht Monate appliziert verringert die Häufigkeit des Auftretens von HSV-2-Neuinfektionen bei Partnern von solchen Personen, die bereits an rezidivierendem Herpes genitalis leiden. So wird nicht nur die Häufigkeit einer Transmission des Herpesvirus vermindert, sondern auch die Häufigkeit von Rezidiven. Da der Schutz aber nicht komplett ist, er-

gibt sich aus der Kosten-Nutzen-Analyse, dass ein routinemäßiger Einsatz nicht gerechtfertigt ist. Indiziert ist der Einsatz eher bei Frauen von an rezidivierendem Herpes genitalis leidenden Partnern, ist doch so die Wahrscheinlichkeit für ein Neugeborenes geringer, an einer lebensbedrohlichen HSV-2 (und HSV-1)-Infektion zu erkranken.

2. Crumacker CS: Use of antiviral drugs to prevent herpesvirus transmission. *N Engl J Med* 2004; 350: 67–68.

*Prof. Dr. med. Roland Niedner, Potsdam
rniedner@klinikumebv.de*

Ximelagatran – ein neues orales Antikoagulans

Ximelagatran und sein wirksamer Metabolit Melagatran sind neu entwickelte, synthetische direkte Thrombininhibitoren, die seit Ende Juni 2004 in Deutschland für die stationäre Anwendung, also nur in Kliniken zugelassen sind. Die Antikoagulantien haben sich u.a. zur Prävention venöser Thromboembolien nach orthopädischen Operationen und zur Prophylaxe des Zerebralininfarktes bei Vorhofflimmern in verschiedenen klinischen Studien als wirksam erwiesen. Im Unterschied zu den Vitamin-K-Antagonisten sind Kontrollen der Gerinnungswerte nicht notwendig. Sie zeichnen sich außerdem durch eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, eine kurze Halbwertszeit und eine vorteilhafte therapeutische Breite gegenüber den herkömmlichen Antikoagulantien aus. Auch sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrung nicht bekannt. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen gehören neben Blutungen ein Anstieg der Leberenzyme, deren Kontrolle bei der Beurteilung der Wirkstoffe beachtet werden muss.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Ximelagatran wird als oral verfügbares Prodrug nach der Resorption zu Melagatran, dem aktiven Metaboliten transfor-

miert. Melagatran dagegen muss parenteral appliziert werden, da es bei oraler Gabe nur unzureichend resorbiert wird (1). Die Halbwertszeit von Melagatran beträgt 2,5–3,5 Stunden (1;2). Melagatran wird nicht metabolisiert, die Clearance erfolgt zu circa 80 % über die Niere. Deshalb sind bei Niereninsuffizienz Dosisanpassungen notwendig. Bei leichten bis mäßigen Hepatopathien oder bei Übergewicht ist dies wohl nicht erforderlich. Auch Alter und Geschlecht scheinen die Plasmakonzentration von Melagatran nicht zu beeinflussen (3). Eine fixe Dosierung ist demnach bei Ausschluss einer klinisch relevanten Niereninsuffizienz angemessen.

Melagatran ist ein starker kompetitiver Inhibitor von Thrombin, der die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin verhindert (2;4). Der Thrombin hemmende Effekt ist laboranalytisch durch eine Verlängerung der Plasma-Thrombinzeit und der aPTT sowie der Ecarinzeit nachweisbar. Melagatran wirkt als direkter Inhibitor sowohl von freiem als auch Fibrin-gebundenem Thrombin und hemmt darüber hinaus die Thrombinbildung. Weiterhin verstärkt Melagatran den fibrinolytischen Effekt von Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) und hemmt den Effekt von Thrombomodulin-gebundenem Thrombin (4;5).

Außerdem vermindert Melagatran die Präzipitation und Aggregation von Thrombozyten (3;5).

Klinische Anwendung

Melagatran und Ximelagatran wurden in klinischen Studien zur Prävention und Therapie von venösen Thromboembolien eingesetzt. Bei den Studien in der Chirurgie wurde überwiegend präoperativ Melagatran parenteral verabreicht und die Therapie postoperativ mit Ximelagatran oral fortgeführt. Mehrere Untersuchungen wurden auf orthopädisch-chirurgischem Gebiet durchgeführt. Eine Dosierung von 2 x 24 mg/Tag hat sich hinsichtlich Wirkung und Sicherheit als vergleichbar zu Dalteparin erwiesen (6). Bei höheren Dosierungen von Melagatran/Ximelagatran konnten signifikant weniger tiefe Beinvenenthrombosen beobachtet werden als mit Dalteparin (7). Im Vergleich mit Warfarin wurden beim Kniegelenkersatz vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in Bezug auf Blutungskomplikationen gefunden (8).

Ximelagatran wurde darüber hinaus zur Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose in der THRIVE I-Studie (Thrombin Inhibitor in Venous ThromboEmbolism) mit einer Standardtherapie mit Daltepa-

rin und nachfolgendem Warfarin verglichen (9). In beiden Gruppen wurde eine äquivalente Thrombusregression bei insgesamt 69 % der Patienten beobachtet. Eine Thrombusprogression wurde dagegen bei 8 % versus 3 % der Patienten festgestellt.

Ximelagatran wurde weiterhin zur Prävention des Zerebralinfarakts bei Vorhofflimmern eingesetzt. In der SPORTIF IV-Studie (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation) wurden 2 x 36 mg/Tag Ximelagatran gegen Warfarin bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem anderen Hirninfarktrisiko randomisiert (10). Es wurden Raten von 1,8 versus 6,8 Hirninfarkte oder TIAs und Blutungsraten von 0,9 versus 4,1 pro 100 Behandlungsjahre gefunden.

In zwei weiteren randomisierten Studien (SPORTIF III und V) hat sich ebenfalls gezeigt, dass Ximelagatran in dieser Indikation mindestens ebenso effektiv wie Warfarin ist (11;12).

Nebenwirkungen und Antagonisierung

Wie bei den klassischen Antikoagulantien sind Blutungen die wichtigste Komplikation unter einer Therapie mit Ximelagatran. In mehreren klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei adäquater Dosierung die Blutungsraten im Vergleich zum herkömmlichen Standard äquivalent bis niedriger waren (7–9;13;14). Vorsicht ist bei eingeschränkter Nierenfunktion geboten, da mit kumulativ hohem Wirkspiegel die Blutungsgefahr steigt. Analgetika vom ASS-Typ oder Arzneimittel, die die Plättchenfunktion negativ beeinflussen, sollten nicht gemeinsam mit Thrombininhibitoren verabreicht werden. Bei der klinischen Anwendung von Ximelagatran wurden transiente Anstiege der Leberenzyme beobachtet, deren Ausmaß im Vergleich zu Heparinen niedriger war. Ein spezifischer Antagonist steht nicht zur Verfügung. Als mögliche Gegenmaßnahmen bei Blutung werden für direkte Thrombininhibitoren die Hämofiltration sowie die Gabe von rekombinantem Faktor VII, aktiviertem Prothrombinkomplex oder Desmopressin empfohlen (14).

Literatur

1. Gustafsson D, Nystrom J, Carlsson S et al.: The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001; 101: 171–181.
2. Gustafsson D, Elg M: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res* 2003; 109 Suppl 1: 9–15.
3. Johansson LC, Frison L, Logren U et al.: Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 381–392.
4. Nilsson T, Sjöling-Ericksson A, Deinum J: The mechanism of binding of low-molecular-weight active site inhibitors to human alpha-thrombin. *J Enzyme Inhib* 1998; 13: 11–29.
5. Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R et al.: Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 1998; 79: 110–118.
6. Heit JA, Colwell CW, Francis CW et al.: Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2215–2221.
7. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P et al.: Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441–1447.
8. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD et al.: Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648–655.
9. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D et al.: A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin

inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 41–47.

10. Petersen P, Grind M, Adler J: Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445–1451.

11. Olsson SB: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–1698.

12. Verheugt FW: Can we pull the plug on warfarin in atrial fibrillation? *Lancet* 2003; 362: 1686–1687.

13. Bergqvist D, Holmdahl L, Solhaug JH: Efficacy and safety of sc melagatran and oral ximelagatran as prophylaxis against thromboembolic complications following general abdominal surgery. *Thromb Haemost* 2001; 86: Abstract.

14. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D: Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2001; 101: 145–157.

*Prof. Dr. med. Ulrich T. Seyfert,
Homburg/Saar
G. Pindur, Homburg/Saar
htallgem@uniklinik-saarland.de*

FAZIT

Ximelagatran und Melagatran sind neu entwickelte Thrombininhibitoren, die sich als Antikoagulantien u.a. zur Prophylaxe venöser Thromboembolien und des Zerebralinfaraktes bei Vorhofflimmern als wirksam erwiesen haben. Ximelagatran ist oral verabreichbar. Bei beiden Wirkstoffen sind im Unterschied zu den Vitamin-K-Antagonisten Kontrollen der Gerinnungswerte nicht notwendig. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen zählt neben Blutungen jedoch ein Anstieg der Leberenzyme, die kontrolliert werden müssen.

Im Jahr 2003 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung

Gruppennummer Rote Liste 2004	Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Bewertung
5	Adalimumab	Humira	Rheumatoide Arthritis	B
5	Valdecoxib	Bextra	Rheumatoide Arthritis	C
48	Adefovir dipivoxil	Hepsera	Chron. Hepatitis B	B
10	Emtricitabin	Emtriva	HIV-Infektion	C
10	Enfuvirtid	Fuzeon	HIV-Infektion	A
14	Aprepitant	Emend	Cisplatin-induziertes Erbrechen	A
40	Laronidase	Aldurazyme	Mukopolysaccharidose I	A
40	Miglustat	Zavesca	Morbus Gaucher Typ I	A/D
50	Pegvisomant	Somavert	Akromegalie	A
51	Pegfilgrastim	Neulasta	Neutropenie	B
68	Diboterminalfa	InductOs	Akute Tibiafraktur	A
68	Teriparatid	Forsteo	Postmenopausale Osteoporose	A
71	Escitalopram	Cipralax	Depressionen	C
76	Norelgestromin	Evra	Hormonelle Kontrazeption	B/C
82	Dutasterid	Avodart	Benigne Prostatahyperplasie	C
82	Tadalafil	Cialis	Erektile Dysfunktion	B
82	Vardenafil	Levitra	Erektile Dysfunktion	C

- A. Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- B. Verbesserungen pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Therapieprinzipien
- C. Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

- D. Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

*Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke, Köln
uwe.fricke@medizin.uni-koeln.de*

In jedem Jahr bewertet der Kölner Pharmakologe Prof. Dr. rer. nat. U. Fricke anhand publizierter Unterlagen und den

Angaben der Hersteller die jeweils neu auf den Markt gebrachten Wirkstoffe. Er berichtet über seine Analyse regelmäßig auf den Therapiesymposien der AkdÄ, im aktuellen Arzneiverordnungsreport von Schwabe/Paffrath sowie in der Reihe „Neue Arzneimittel“, wissenschaftliche Verlagsanstalt mbH Stuttgart. Der Abdruck hier erfolgt mit seiner freundlichen Genehmigung.

Spieglein, Spieglein an der Wand – Cipralax® ist nun im Land

Bedeutung von Enantiomeren in der Pharmakologie

R,S-Citalopram war bisher der selektivste Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitor). Er hat in verschiedenen Studien seine Wirksamkeit bei der Behandlung depressiver Störungen bewiesen. R,S-Citalopram ist eine racemische Substanz, die aus einem pharmakologisch aktiven S-Enantiomer und einem fast inaktiven R-Enantiomer besteht. Enantio-

mere (= Stereoisomere) bestehen aus Stereozentren (meist asymmetrische Kohlenstoffatome), um die herum verschiedene Reste chiral angeordnet werden. Die Enantiomere, die gleichzeitig in einer racemischen Substanz vorliegen, können sich in verschiedenen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Ein bekanntes Beispiel für die unterschiedlichen Eigenschaften von Enantiomeren ist Levofloxacin, S-Enantiomer von Ofloxacin. Durch seine Isolierung

wurde die antibakterielle Aktivität der Fluorchinolone vor allem im grampositiven Bereich erhöht, so dass verschiedene Keime, die auf Ofloxacin grenzwertig sensibel waren, eine gute Sensibilität auf Levofloxacin aufweisen. Die Vermarktung von Enantiomeren geschieht häufig zu einem Zeitpunkt, zu dem der Patentschutz für die bisher zugelassene racemische Verbindung erlischt.

Wirksamkeit von Escitalopram

Im April 2003 wurde Escitalopram, das S-Enantiomer von R,S-Citalopram (Cipramil®), unter dem Namen CipraleX® auf den deutschen Markt gebracht. Escitalopram ist damit der selektivste und potenteste Hemmer des Serotonin-Transporters (SERT) (Dissoziationskonstante (K_i) SERT Escitalopram 1,1 nmol/l, R,S-Citalopram 1,6 nmol/l). In wenigen randomisierten, kontrollierten Kurzzeit-Studien konnte seine antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen werden (1; 2). Außerdem verlängert Escitalopram erwartungsgemäß den Zeitraum bis zum Wiederauftreten von depressiven Episoden gegenüber Placebo innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 36 Wochen (1). Schließlich reduziert der SSRI die Häufigkeit von Panikattacken bei Patienten mit unterschiedlichen Angstsyndromen. Aus diesen Gründen wurde Escitalopram in Deutschland für Episoden von endogenen Depressionen sowie Angststörungen mit und ohne Agoraphobie zugelassen. Die wirksame Dosierung liegt bei 1 x 10–20 mg/Tag. Eine orale Dosis von 20 mg Escitalopram ist bioäquivalent zu einer Dosis von 40 mg R,S-Citalopram.

Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit des S-Enantiomers bei depressiven Erkrankungen im Vergleich zu R,S-Citalopram untersucht (1; 2). 10–20 mg Escitalopram zeigten dabei keinen Vorteil gegenüber 20–40 mg Citalopram. Zu diesem Ergebnis kam auch eine gepoolte Analyse verschiedener kontrollierter Studien. Sie umfasst die Daten von über 1.300 Probanden (1). Leider reduziert das Enantiomer im Vergleich zu der razemischen Verbindung nicht das Auftreten bekannter Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit (2).

Unterschiede zwischen Escitalopram und R,S-Citalopram sollen sich im *Beginn* des Wirkungseintritts finden. Der Wirkungseintritt eines antidepressiven Arzneimittels kann durch verschiedene Skalen erfasst werden, die zur Klassifizierung endogener Depressionen angewendet werden. Eine häufig verwendete Skala ist die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). In einer

Untersuchung wurde das Ansprechen auf Escitalopram und R,S-Citalopram als eine Abnahme der Punktzahl in der MADRS um mindestens 50 % definiert. Diese Wirkung stellte sich mit Escitalopram in einer Subgruppenanalyse etwa eine Woche früher ein als mit R,S-Citalopram (2). Ein früheres Ansprechen auf die Medikation wurde für verschiedene Antidepressiva immer einmal wieder in der Vergangenheit behauptet, hat sich aber nie bestätigt. Im Gegenteil: Das Zeitintervall bis zum Auftreten eines antidepressiven Effektes scheint bei Respondern auf ein beliebiges Antidepressivum oder ein Placebo identisch zu sein (3).

Der Herstellerbeschreibung zufolge wurden die wesentlichen präklinischen Daten zur Sicherheit von Escitalopram von der razemischen Verbindung Citalopram extrapoliert.

Pharmakoökonomische Gesichtspunkte

In Deutschland liegt der Verkaufspreis von 20 Tabletten CipraleX® 10 mg bei 35 Euro. Dies entspricht dem Preis von Cipramil® 20 mg in gleicher Anzahl (Rote Liste 2004). Generische R,S-Citalopram-Produkte kosten dagegen etwa 22 Euro in gleicher Stärke und Anzahl (Rote Liste 2004). Um einschätzen zu können, ob Escitalopram möglicherweise sekundäre Kosten der Depression senkt, sind weitere Untersuchungen mit längeren Beobachtungszeiträumen notwendig und weiterreichende klinische Erfahrungen.

Bewertung

Das pharmakologisch aktive Enantiomer von R,S-Citalopram, Escitalopram, ist ein wirksames Arzneimittel bei Episoden endogener Depressionen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie. Es ist der aus pharmakologischer Sicht momentan potenteste und selektivste SSRI. Dennoch bietet Escitalopram gegenüber der razemischen Verbindung keine Verbesserung der Wirksamkeit und reduziert nicht die bekannten Nebenwirkungen (4). Die Behauptung einer früher einsetzenden antidepressiven Wirkung erscheint wenig plausibel,

bevor nicht gezielte Untersuchungen zu dieser Frage vorgelegt werden. Es fehlen weiterhin Langzeitstudien und Vergleiche mit diversen anderen Antidepressiva. Zudem ist Escitalopram 50 % teurer als generische R,S-Citalopram-Präparate. Es bleibt zu hoffen, dass sich dies im Rahmen der Festbetragsregelungen – auch im patentgeschützten Bereich – wird lösen lassen.

Literatur

1. Gorman JM, Korotzer A, Su G: Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr* 2002; 7: 40–44.
2. Lepola UM, Loft H, Reines EH: Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211–217.
3. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A: Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 87–96.
4. Svensson S, Mansfield PR: Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 2004; 73: 10–16.

*Andreas L. Birkenfeld
Prof. Dr. med. Jens Jordan, Berlin
jordan@fvk.charite-buch.de*

FAZIT

Das pharmakologisch aktive Enantiomer von R,S-Citalopram, Escitalopram (CipraleX®), ist ein wirksames Arzneimittel bei Episoden endogener Depressionen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie. Nach aktueller Datenlage besteht kein klinisch relevanter Vorteil von Escitalopram gegenüber der Muttersubstanz R,S-Citalopram, der die um etwa 50 % höheren Kosten von CipraleX® gegenüber generischen R,S-Citalopram-Präparaten rechtfertigen würde.

Ist die Depletion von Ubichinon (Coenzym Q₁₀) ein kritischer Faktor bei Therapie mit Statinen? (Kurzfassung)

Ein deutscher Generikahersteller wirbt dafür, seinen Lipidsenker vom Statintyp mit dem lipophilen Vitaminoid, Ubichinon (Coenzym Q₁₀) zu kombinieren. Die Empfehlung gründet auf dem gemeinsamen Syntheseweg des Cholesterins und des Q₁₀. Alle Statine hemmen durch Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase neben der Cholesterinsynthese auch die Biosynthese von Q₁₀.

Als Atmungskettenferment ist Q₁₀ essentiell für die mitochondriale und extramitochondriale Energiebereitstellung. Die höchsten Q₁₀-Konzentrationen finden sich in Organen mit hohem Energiebedarf, wie z.B. im Herzmuskelgewebe. Niedrige Q₁₀-Gewebs- und Serumspiegel sind mit degenerativen Erkrankungen und *per se* mit höherem Alter assoziiert (1, 2).

Auch zur Therapie der Herzinsuffizienz wird Q₁₀ seit längerem empfohlen. Die ältesten publizierten Studien datieren aus den 1960er Jahren und stammen aus Japan (3). Seither erschienen mehrere klinische Studien unterschiedlicher Qualität, die in der Summe einen positiven Effekt auf die kardiale EF, den enddiastolischen Volumenindex, Häufigkeit von Lungenödem und anderen Stigmata des kongestiven Herzversagens erkennen lassen (4).

Interessanterweise enthält der gegenwärtige Anzeigentext für Lipitor® (Atorvastatin) sowie auch jener für das neue Statin, Crestor® (Rosuvastatin), in der kanadischen Ausgabe des *New England Journal of Medicine* tatsächlich den Hinweis, dass „...unter Atorvastatin/Rosuvastatin signifikante Abfälle des Serum Ubichinon (Coenzym Q₁₀)-Spiegels zu beobachten waren.“ Es heißt dort weiter: es sei berichtet worden, dass „ein Abfall der myokardialen Q₁₀-Konzentration bei Patienten mit grenzwertigem kongestiven Herzversagen zur Verschlechterung der Herzfunktion führen kann“.

De facto ließ sich bereits im Jahr 1990

die Firma Merck die Q₁₀-Co-Administration zur Behandlung einer „HMG-CoA-Reduktasehemmer-verursachten Myopathie“ patentrechtlich schützen (US-Patentschriften 4,929,437 und 4,933,165; www.uspto.gov/). Sollte also Q₁₀ einen Nutzen bei der Therapie der myokardialen Pumpschwäche haben und, *vice versa*, kann *à la longue* die Suppression der endogenen Q₁₀-Synthese durch Statine Probleme verursachen? Wenn ja, ist dies vom Statintyp und/oder von der Dosis abhängig und kann Q₁₀ diese negative Wirkung kompensieren? Fragen, die logischen Überlegungen folgen.

Seit Beginn der Statin-Ära wurden mindestens fünfzehn Untersuchungen an Menschen, davon neun kontrollierte Studien publiziert, die Statine im Hinblick auf Q₁₀ untersuchten. In acht der neun kontrollierten Studien fanden sich signifikante Beeinträchtigungen des Q₁₀-Status unter Statingabe (5, 6). Auch in Tierversuchen zeigten sich bei sechs verschiedenen Spezies dosisabhängig Q₁₀-Depletion sowie deletäre biologische Effekte unter Statinen (7, 8). Die negativen Effekte der Statine waren durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Q₁₀ vermeidbar (1).

Wenn also Statine eine subklinische Herzinsuffizienz induzieren können oder aber eine bestehende verschlechtern, müsste dies klinisch wie auch an Parametern wie dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen, der EF, oder am Verlauf der Konzentration des Brain Natriuretic Peptide (BNP) zu erkennen sein. Insgesamt vermisst man jedoch große Endpunktstudien mit Statinen bei Herzinsuffizienzpatienten (9). Dennoch plädieren einige bereits für die Behandlung dieser Patientengruppe mit Statinen (10–12) und erste Studien deuten darauf hin, dass niedrige Statindosen auch bei idiopathischer dilatativer (13) und ischämischer Kardiomyopathie positive Effekte haben (14–16).

Widerlegen diese Arbeiten die kritischen Stimmen *in puncto* Herzinsuffizienz be-

reits, oder weisen sie lediglich darauf hin, dass die Wahrheit, wie so oft, in der Mitte liegt?

Mittlerweile ist besonders in den USA und Kanada eine zunehmende Auseinandersetzung zwischen Statinkritikern und den vehementen Befürwortern einer immer offensiveren Statinanwendung zu beobachten. In einem Brief im renommierten Fachblatt *Lancet* beklagten sich etwa zwei Kollegen darüber, dass es aufgrund der Warnungen von Statinkritikern zunehmend zu Compliance-Problemen bei Personen käme, die dringend Statine bedürften (17). Ebenso scharf argumentieren im Gegenzug die Kritiker einer überbordenden Statinanwendung und beanstanden, dass Statine für immer mehr Indikationen lanciert werden (Kinder, Neurodegeneration, Primärprävention etc.) (5, 18, 19).

Vor diesem Hintergrund ist es bedauerlich, dass die Zahl der veröffentlichten Patienten/Kontroll-Subsets in den neun publizierten kontrollierten Studien zur Frage Q₁₀/Statindepletion um mehrere Größenordnungen unter jener liegt, die mittlerweile durch die großen Statinstudien generiert wurden. Zum kongestiven Herzversagen und Q₁₀ liegen bis 2002, unabhängig von der Statindiskussion, 39 publizierte Studien mit zusammen 4.498 Patienten vor (5).

Resümee

Q₁₀ hat als körpereigene und daher nicht-patentierbare Substanz den Status eines rezeptfreien Nahrungsergänzungsmittels (NEM). In Japan ist es jedoch eines der am häufigsten verordneten Arzneimittel.

Legt man das (bedingt durch das Fehlen sorgfältiger Studien) heute noch bestehende spekulative Element positiv im Sinne der Patienten aus, so mag man geneigt sein, in speziellen Situationen die Q₁₀-Co-Administration bei Statintherapie in Betracht zu ziehen. Die pathophysiologische Indizienkette dazu ist stabil.

Berücksichtigt man dagegen nur Untersuchungen allerhöchsten Evidenzgrades mit ausreichender statistischer Aussagekraft, wird man, auch die Zusatzkosten im Blick gegenwärtig, nicht zur breiten Q₁₀-Co-Administration unter Statintherapie raten (20). Da jedoch die angestrebten LDL-Zielkonzentrationen unter Statintherapie im Trend immer niedriger festgelegt werden, sollte die Frage Q₁₀ bei Statintherapie im Sinne der Pharmakovigilanz nicht vernachlässigt werden.

Am Ende bleibt die stereotype Forderung nach weiteren konfirmatorischen Studien. Es gilt eindeutig eine Wissenslücke zu schließen. Zudem muss kritisch gefragt werden, warum es bis 2002 nicht gelang, die Frage Q₁₀/Statine hieb- und stichfest zu klären. Kleinere Studien, die Q₁₀-Co-Administration zur Statin-gabe untersuchen, sind unterwegs (21, 22). Warum jedoch große Studien mit Head-to-head-Vergleich „Statin vs. Statin plus Q₁₀“ bisher nicht aufgelegt wurden, muss gefragt werden.

Die Literaturziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis der Langfassung im Internet.

*Dr. med. Markus P. Look, Bonn
drlook@drlook.de*

Tetra-Gelomyrtol® – kritische Betrachtung einer Fixkombination aus Sekretolytikum und Antibiotikum

Die akute Bronchitis ist durch Husten und Auswurf gekennzeichnet und kann mit einer progredienten Atemwegsobstruktion einhergehen. Sie ist eine meistens durch Virusinfektionen hervorgerufene Erkrankung, der nicht selten eine bakterielle Superinfektion folgt. Die akute Bronchitis wird in der Regel symptomatisch (Dampfinhalationen, warme Getränke, Hals-, Brust- und Wadenwickel sowie lokale Wärme) therapiert und heilt innerhalb einiger Tage aus. Die Therapie kann durch Sekretolytika wie Myrtol unterstützt werden, deren Bedeutung für die weitere Genesung aber umstritten ist (1). Eine Antibiotikagabe ist auch im Falle einer bakteriellen Superinfektion bei einem vorher gesunden Patienten nur in Ausnahmefällen indiziert (2).

Nun steht seit einiger Zeit eine Fixkombination des Sekretolytikums Myrtol (300 mg) mit dem Antibiotikum Oxytetracyclin (250 mg) zur Verfügung, das unter dem Namen Tetra-Gelomyrtol® angeboten wird. Empfohlen wird die 4 x tägliche Gabe. Diese Fixkombination erscheint aus einer Reihe von Gründen problematisch:

– Die routinemäßige Gabe von Antibiotika bei einer Infektion der oberen Atemwege ist unsachgemäß. Der frühe Ein-

satz einer Antibiotikatherapie – obwohl bei über der Hälfte aller Patienten eingesetzt – ist nicht nur der Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Therapie des Patienten hinderlich, sondern trägt auch mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer beschleunigten Resistenzentwicklung von Mikroorganismen bei (2; 3).

– Die „klassischen Tetrazykline“ Chlor-tetracyclin, Tetracyclin und das hier vorliegende Oxytetracyclin werden wegen der unsicheren und variablen Bioverfügbarkeit seit Jahrzehnten nicht mehr empfohlen. Vielmehr werden nur Minocyclin und Doxycyclin peroral verwendet, die nahezu vollständig (> 90 %) enteral aufgenommen werden.

– Aufgrund verbreiteter Resistenzentwicklung erscheinen Tetrazykline ohnehin bei Infektionen der oberen Atemwege nicht sinnvoll. Hier sind Amino-Penicilline und Cephalosporine Mittel der ersten Wahl.

Literatur

1. Gillissen A, Tasci S, Ewig S et al.: [Good sense and nonsense of antitussive agents]. Internist (Berl) 2001; 42: 134–142.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der akuten Atemwegsinfektionen. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2002.

3. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA: Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA 1997; 278: 901–904.

AkdÄ

redaktion-avp@akdae

FAZIT

Mit der Fixkombination von Myrtol und Oxytetracyclin und der daraus resultierenden Verschreibungspflicht soll die Erstattungsfähigkeit von (Tetra-)Gelomyrtol auch nach dem Gesundheitsmodernisierungsgesetz im Jahre 2004 gesichert werden. Aus den genannten Gründen sollte von einer Verschreibung abgesehen werden.

Arzneimittel-induzierte Torsade-de-Pointes-Arrhythmien

Einleitung

Lebensbedrohliche Torsade-de-Pointes-Arrhythmien (TdP) können nicht nur bei kardiovaskulär erkrankten Patienten auftreten, sondern auch bei Herzgesunden durch verschiedenste Arzneimittel ausgelöst werden (Tabelle 2). Arzneimittel-induzierte TdP sind eher selten; sie führen meist zu Schwindel oder einer Synkope und beenden sich oftmals selbst. Es kann aber auch ein Kammerflimmern entstehen mit potenziell letalem Ausgang. Der zeitliche und kausale Zusammenhang mit einer Arzneimittelaufnahme ist nicht immer eindeutig; außerhalb der Arrhythmiephase lässt sich jedoch meist eine pathologisch verlängerte QT-Zeit nachweisen, daneben auch T-Wellenveränderungen und hohe U-Wellen (Haverkamp et al. 2002).

TdP waren trotz ihrer Seltenheit in den vergangenen Jahren der Grund für die Marktrücknahme verschiedener Arzneimittel: Prenylamin, Terodilin, Sertindol, Astemizol und Cisaprid. Für andere Arzneimittel wurden Verschreibungsaufgaben bzw. Warnhinweise ausgesprochen: Terfenadin, Budipin, Pimozid und Halofantrin (Haffner et al. 2002). Um sich ein Bild von der Inzidenz dieser UAW zu machen, seien folgende Zahlen, die sich nur annäherungsweise aus den spontan gemeldeten UAW-Fällen ermitteln lassen, genannt: Unter Chinidin muss mit 1 Fall von TdP auf 60 Patienten, unter Cisaprid mit 1 Fall auf 120.000 und bei Azithromycin mit 1 Fall auf 12 Mio. Patienten gerechnet werden.

Anhand der an die FDA gemeldeten Verdachtsfälle konnte eine Reihenfolge des TdP-Risikos verschiedener Fluorchinolone vorgenommen werden (Owens et al., 2002): Gatifloxacin (27 TdP/10 Mio. Verordnungen) > Levofloxacin (5,4 TdP/10 Mio. Verordnungen) > Ofloxacin (2,1 TdP/10 Mio. Verordnungen) > Ciprofloxacin (0,3 TdP/10 Mio. Verordnungen). Aus tierexperimentellen Befunden ergibt sich eine ähnliche Reihung (Kang et

al. 2001): Sparfloxacin > Grepafloxacin (wg. TdP vom Markt genommen) > Moxifloxacin > Gatifloxacin > Levofloxacin > Ciprofloxacin > Ofloxacin.

Pathophysiologie

Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG wird als ein Prädiktor für die Entstehung von TdP angesehen, jedoch lösen nicht alle Arzneimittel, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen, auch automatisch TdP aus (Milberg et al. 2002). Da die Verlängerung der QT-Zeit im EKG beim Menschen als Surrogatparameter für ein TdP-Risiko anwendbar ist, wird diese frequenznormiert („QTc-Intervall“) auch für die individuelle Risikoabschätzung herangezogen. Sie errechnet sich nach der Formel: $QTc = QT\text{-Dauer}/RR\text{-Abstand}^{1/2}$. Von einer Verlängerung wird gesprochen, wenn ein QTc-Intervall von 450 ms^{1/2} bei Männern und 470 ms^{1/2} bei Frauen überschritten wird, als eindeutig pathologisch gilt ein Wert > 500 ms^{1/2}.

Prädisponierende Faktoren für QT-Verlängerung und Torsade-de-Pointes-Arrhythmien

Bei Patienten mit angeborenen QT-Verlängerungen, sog. „long-QT-Syndrome“ (LQTS), müssen QT-verlängernde Arzneimittel vermieden werden (Tabelle 1). Die Inzidenz von LQTS wird auf etwa 1 : 5.000 geschätzt. Weitere bedeutsame

Risikofaktoren für das Entstehen von Arzneimittel-induzierten TdP sind Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie. Patienten mit Sinusbradykardien und höhergradigen AV-Blockierungen sind ebenso gefährdet wie Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit (Haffner et al.). Frauen sind etwa doppelt so häufig von TdP betroffen wie Männer.

Praktische Hinweise

Bei der Verordnung von Arzneimitteln, für die das Risiko für TdP bekannt ist, an Patienten mit Risikofaktoren (Tabelle 1) bzw. bei der Verordnung von Arzneimitteln mit hohem TdP-Risiko (z. B. Hinweise Budipin) sollte ein EKG vor Therapiebeginn abgeleitet werden, um eine eventuelle Verlängerung des QTc-Intervalls erkennen zu können. Den Hinweis auf QT-Verlängerung bzw. auf das Risiko für TdP kann man den Fachinformationen der pharmazeutischen Hersteller entnehmen (www.fachinfo.de) oder spezialisierten Internetseiten (<http://medc.uni-muenster.de/medc/forschung/index.html>). Eine Verlängerung der QTc-Zeit um mehr als 50 ms^{1/2} muss als Warnsignal gewertet werden. Es empfiehlt sich das Absetzen des Arzneimittels, auch wenn noch keine TdP aufgetreten ist. Unter der Behandlung mit möglicherweise TdP-induzierenden Substan-

Tabelle 1:

Risikofaktoren für Arzneimittel-induzierte Torsade-de-Pointes-Arrhythmien

Kongenitale Long-QT-Syndrome (z. B. Romano-Ward- und Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom)
Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie)
KHK, Kardiomyopathie, Hypertonie, Bradykardie
Hypoglykämie, Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Hypophyseninsuffizienz
ZNS-Alterationen (Apoplex, Trauma, Tumor, Infektion)
Iatrogenes Kaliumverlust, z.B.
<ul style="list-style-type: none"> ● Laxantien mit Sennaglykosiden, Bisacodyl, Natriumpicosulfat ● Schleifendiuretika ● Bei antiemetischer Therapie mit Serotoninantagonisten wie Ondansetron oder Dolasetron
Weibliches Geschlecht

Tabelle 2:

Ausgewählte Arzneimittel, die zur Verlängerung des QT-Intervalls und Auslösung von TdP führen können (Haffner et al. 2002)

<p>Antiarrhythmika:</p> <p><i>Klasse Ia:</i> Chinidin, Disopyramid, Ajmalin</p> <p><i>Klasse Ib:</i> Mexiletin</p> <p><i>Klasse Ic:</i> Flecainid, Propafenon, (eher durch QRS-Verbreiterung proarrhythmisch:) Tocainid</p> <p><i>Klasse III:</i> Amiodaron, Sotalol</p> <p><i>anderes Antiarrhythmikum:</i> Adenosin</p>
<p>Kalziumantagonisten:</p> <p>Isradipin, Nicardipin, Verapamil</p>
<p>Neuroleptika:</p> <p>Thioridazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon</p>
<p>Antidepressiva:</p> <p>Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Doxepin, Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin, Sertralin, Citalopram, Lithium, (unklarer Mechanismus:) Trazodon</p>
<p>Dopaminerge und serotonerge Wirkstoffe:</p> <p>Domperidon, (weniger Metoclopramid, hier sind eher supraventrikulär proarrhythmische/sinusblockierende Wirkungen beschrieben), Dolasetron, Zolmitriptan, Sumatriptan, Naratriptan</p>
<p>Andere zentral wirksame Stoffe:</p> <p>Budipin, Chloralhydrat, Felbamat, Cocain, Levomethadon</p>
<p>Antihistaminika:</p> <p>Terfenadin, (weniger auch:) Azelastin, Loratadin</p>
<p>Antiinfektiva:</p> <p><i>Makrolide:</i> Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin</p> <p><i>Fluorchinolone:</i> Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin</p> <p><i>Andere Antibiotika:</i> Pentamidin, Clindamycin, fraglich: Cotrimoxazol</p> <p><i>Antimykotika:</i> Fluconazol, (Ketoconazol, Miconazol und Itraconazol nur indirekt proarrhythmisch durch Metabolismushemmung von anderen proarrhythmischen CYP3A4-metabolisierten Substanzen)</p> <p><i>Virustatika:</i> Foscarnet, Amantadin</p> <p><i>Antimalaria-Mittel:</i> Halofantrin, Chinin, (möglicherweise auch Chloroquin und Mefloquin)</p>
<p>Andere Arzneimittel:</p> <p><i>Sympathomimetika</i> (in höheren Dosen oder bei prädisponierten Personen): Beta₂-Mimetika (Fenoterol, Formoterol, Salmeterol), Katecholamine, Amphetaminderivate (z. B. Sibutramin), Vasokonstriktoren wie Ephedrin</p> <p><i>Immunreaktionshemmer:</i> Tacrolimus</p> <p><i>Zytostatisch wirkende Arzneimittel:</i> Arsentrioxid</p> <p><i>Verschiedene:</i> Indapamid, Moexipril, Tizanidin, Octreotid, Tamoxifen</p>

zen muss das Kalium im Serum kontrolliert werden, besonders bei Patienten unter Diuretikatherapie. Die Patienten müssen auf das Risiko dieser Rhythmusstörung hingewiesen werden und man muss ihnen Verhaltensmaßnahmen empfehlen, wenn z. B. starkes Erbrechen und Durchfall zu Elektrolytstörungen führen können (Haffner et al. 2002, Haverkamp et al. 2002).

Literatur bei den Autoren

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann,
Wuppertal

pthuermann@wuppertal.helios-kliniken.de

Dr. med. Klaus Ehrental, Hanau
dr.klaus.ehrental@gmx.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Regensburg
monika.rupp@klinik.uni-regensburg.de

FAZIT

Lebensbedrohliche Torsade-de-Pointes-Arrhythmien können durch verschiedenste Arzneimittel ausgelöst werden (Tabelle 1). Sie sind eher selten und beenden sich meistens selbst. Immer aber droht Kammerflimmern mit potenziell letalem Ausgang. Hingewiesen wird der Arzt auf eine solche mögliche UAW,

wenn der Patient Schwindelzustände oder gar eine Synkope angibt. Im Zweifelsfalle sollte das QTc-Intervall ermittelt und wenn möglich mit dem Ausgangswert verglichen werden. Dies ist besonders zu beachten bei Patienten mit Prädispositionen.

Arzneimittel-Interaktionen beim älteren Patienten – mögliche Folgen: unerwünschte Arzneimittelwirkungen und dadurch bedingte Krankenhausaufnahmen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind für ca. 5% aller Krankenhausaufnahmen und für erhebliche Kosten verantwortlich (1). Auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführende UAW sind oftmals vorhersehbar und damit potenziell vermeidbar. Es fehlen allerdings bisher systematisch erhobene bevölkerungsbezogene Daten zur Epidemiologie von Arzneimittelinteraktionen und deren klinischen Folgen in der ambulanten medizinischen Praxis.

In drei eingebetteten Fall-Kontroll-Studien* wurden administrative Behandlungs- und Verschreibungsdaten einer bevölkerungsbasierten Kohorte von ca. 1,5 Millionen Patienten (≥ 66 Jahre) aus Ontario von 1994–2000 analysiert, um die Assoziation zwischen Arzneimittelinteraktionen und deren klinischen Folgen bei älteren Patienten zu untersuchen (2). Es wurden drei bekannte Interaktionen ausgewählt, die häufig gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel betreffen und zu relativ spezifisch erfassbaren Nebenwirkungen führen: Glibenclamid und Cotrimoxazol; Digoxin und Clarithromycin; ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika. Insgesamt wurden aus der Kohorte 909 mit Glibenclamid behandelte Patienten mit Hypoglykämie als der primären Aufnahmediagnose des Krankenhauses identifiziert, 1.051 Patienten mit Digoxintoxizität und 523 mit ACE-Hemmern behandelte Patienten, die primär wegen Hyperkaliämie aufgenommen wurden. Diesen wurden jeweils bis zu 50 Kontrollpatienten pro Fall (Krankenhauspatient) zugeordnet, die nach Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Dauermedikation passten.

Bei den mit Glibenclamid behandelten Patienten war die Wahrscheinlichkeit, wegen Hypoglykämie ins Krankenhaus

aufgenommen zu werden, ca. sechsfach erhöht, wenn den Patienten zusätzlich Cotrimoxazol verschrieben worden war. Patienten unter Digoxintherapie, denen Clarithromycin verschrieben worden war, hatten ein ca. zwölfmal höheres Risiko, wegen Digoxintoxizität ins Krankenhaus aufgenommen zu werden, und bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, war das Risiko einer krankenhauspflichtigen Hyperkaliämie zwanzigmal erhöht, wenn ihnen gleichzeitig ein kaliumsparendes Diuretikum rezeptiert worden war (siehe auch AVP Ausgabe 3,1995, S. 6). Aufgrund der sehr stringenten Definition der primären Aufnahmediagnose dürften die vorgestellten Ergebnisse nur einen Bruchteil der in der Realität auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführenden Krankenhausaufnahmen bei älteren Patienten abgebildet haben.

Es wurde errechnet, dass durch Beachtung dieser bekannten Interaktionen insgesamt ca. 3,3% der Krankenhausaufnahmen wegen Hypoglykämie, 2,3% der Aufnahmen wegen Digoxintoxizität und 7,8% der Aufnahmen wegen Hyperkaliämie hätten vermieden werden können.

Es ist bemerkenswert, dass nach der Krankenhausaufnahme aufgrund der UAW bei ca. 42% (Glibenclamid), 34% (Digoxin) und 42% (ACE-Hemmer) der Patienten diese Substanzen abgesetzt wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass zwar die UAW als solche, nicht jedoch die wahrscheinlich zugrunde liegende Arzneimittelinteraktionen von den behandelnden Ärzten als potenziell reversible Ursache für die UAW erkannt worden waren.

Trotz der bekannten Limitationen von Studien, die auf Verwaltungsdaten von Kostenträgern beruhen, belegt diese bevölkerungsbasierte Studie, dass Arzneimittelinteraktionen auch im ambulan-

ten Bereich beim älteren Patienten ein gravierendes Problem mit erheblichen medizinischen und ökonomischen Folgen darstellen.

Literatur

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200–1205.
2. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A et al.: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289: 1652–1658.

PD Dr. med. Christian Meisel, Berlin
christian.meisel@charite.de

FAZIT

In einer großen kanadischen Studie wurden die Folgen der bekannten Interaktionen von Glibenclamid und Cotrimoxazol; Digoxin und Clarithromycin sowie ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika untersucht. Es zeigte sich, dass diese Kombinationen die Wahrscheinlichkeit, in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden, erheblich steigerten. Viele dieser Krankenhausaufnahmen hätten vermieden werden können. Sicher könnte eine intensivere Ausbildung und regelmäßige Fortbildung von Ärzten und Apothekern in Klinischer Pharmakologie das Problembewusstsein für UAW und Interaktionen schärfen. Da immer mehr Arzneimittel auf den Markt kommen und immer mehr Interaktionen bekannt werden, dürften jedoch erst intelligente Softwarelösungen in Praxis, Krankenhaus und Apotheke wesentlich zur Verbesserung der Situation beitragen.

* Unter einer eingebetteten (engl. nested) Fall-Kontroll-Studie versteht man ein spezielles Studiendesign, für das alle Fälle und Kontrollen aus einer gut definierten Gruppe von Personen rekrutiert werden.

Dermatitis herpetiformis nach AT₁-Antagonist

Die Liste der Substanzen, die eine Dermatitis herpetiformis hervorrufen können, muss offenbar um AT₁-Antagonisten erweitert werden.

Es wird über einen 72-jährigen Patienten berichtet, der wegen einer arteriellen Hypertonie mit Candesartan (Atacand®, Blopress®, 16 mg/Tag), behandelt wurde (1). Der Patient litt außerdem an einem Diabetes mellitus, der oral behandelt wurde. Bisher waren bei ihm niemals Unverträglichkeitsreaktionen nach Anwendung von Arzneimitteln aufgetreten. Zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit Candesartan trat Juckreiz am Stamm auf. Die Medikation wurde zunächst fortgeführt, worauf die Beschwerden zunahm und sich ein Hautausschlag entwickelte. Acht Wochen nach Beginn der Behandlung zeigte der Patient Plaques und Blasen, erosive Flächen und Krusten. Eine Hautbiopsie ergab typische IgA-Ablagerungen. Daraufhin wurde Candesartan abgesetzt und der Patient mit Betamethason topisch behandelt. Einen Monat später waren die Läsionen verschwunden.

Zehn Monate später erhielt er mit Eprosartan (Teveten®) erneut einen AT₁-Antagonisten. Es kam erneut zu Hauterscheinungen, und wieder wurden IgA-Ablagerungen an den Basalmembranen festgestellt. Nach Absetzen des Arzneimittels und einer Behandlung mit Kortikosteroiden verschwand die Dermatitis rasch.

Britische Autoren berichten von einem ähnlichen Fall bei einer 68-jährigen Patientin, die wegen einer arteriellen Hypertonie den ACE-Hemmer Benazepril (Cibacen®) erhielt (2). Sie zeigte im Bereich der Haut sowie der Mundschleimhaut Läsionen in Form kleiner Bläschen. Es konnten auch hier IgA-Ablagerungen an der epithelialen Basalmembran nachgewiesen werden. Nach Umsetzen der Medikation von Benazepril auf einen Betablocker klangen die Hautläsionen rasch ab.

Aufgrund der hohen und ständig steigenden Verordnungsvolumina dieser Substanzgruppen (AT₁-Antagonisten 682 Mio. DDD und ACE-Hemmer 2.490

Mio. DDD im Jahre 2002) dürfte wohl damit zu rechnen sein, dass auch bei uns entsprechende Fälle beobachtet werden (3).

Literatur

1. Pena-Penabaz C, Rodriguez-Lozano J, del Pozo J et al.: Linear IgA bullous dermatosis induced by angiotensin receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 114: 163–164.
2. Femiano F, Scully C, Gombos F: Linear IgA dermatosis induced by a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 169–173.
3. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2003*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2003.

JDT/Hö

Arzneimittelinteraktionen beim metabolischen Syndrom

Den vielen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom sind die verzögerte Insulinsekretion nach Nahrungsaufnahme und eine Dyslipoproteinämie mit Hypertriglyzeridämie gemeinsam. Als orale Antidiabetika mit rasch einsetzender und wieder abklingender Wirkung werden für diese Patienten die Glinide empfohlen. Als Mittel gegen die Hypertriglyzeridämie würden sich die Fibrate anbieten, wenn sie nicht in Kombination mit Statinen schwerwiegende, gelegentlich tödliche Komplikationen auslösen könnten. Deshalb wählt man, besonders im Ausland, gegen die hohen Triglyzeride gerne Gemfibrozil.

Die Kombination von Gemfibrozil mit Repaglinid kann allerdings das Therapiekonzept verderben und auch gefährlich werden: Finnische Autoren haben gezeigt, dass Gemfibrozil (und andere selten angewandte Arzneimittel) den Abbau von Repaglinid so stark hemmen, dass aus dem Kurzzeit-Antidiabetikum ein ausgesprochenes Langzeit-Antidiabetikum mit lange verlaufenden Hypoglykämien werden kann. Diese Arzneimittelinteraktion ist expressis verbis noch wenig bekannt. Vorsicht ist daher geboten.

Literatur

1. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ: Effects of gemfibrozil,

itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003; 46: 347–351.

Prof. em. Dr. med. Friedrich-Arnold Gries, Neuss

FAZIT

Keine Kombination von Repaglinid (NovoNorm®) und Gemfibrozil (Gemfi®, Lipox®, Gevilon®)!

UAW bei Oxycodon und Hydrocodon bei schnellen Metabolisierern

Das Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) ist ein polymorphes Enzym, das zahlreiche Antipsychotika und Antidepressiva und andere Arzneimittel metabolisiert. Fünf bis 14 % der Mitteleuropäer besitzen im Sinne eines genetischen Polymorphismus kein katalytisches CYP2D6 und werden als „schwache Metabolisierer“ (poor metabolizer) klassifiziert. Es gibt aber auch Menschen, die durch Genduplikation oder -multiplikation (bis zu dreizehnfach) sehr viel mehr von dem genannten Enzym exprimieren können als andere. Dies ist bei etwa 1–3 % der Europäer der Fall. In anderen Bevölkerungsgruppen kommt dies sehr viel häufiger vor (20 % bei Saudi-Arabiern und 29 % bei Äthiopiern). Diese Menschen werden als „ultraschnelle Metabolisierer“ (ultrarapid metabolizer) bezeichnet. Wenn man diesen UM z. B. Nortriptylin verabreicht, entwickeln sie nur sehr niedrige Plasmakonzentrationen, und das Arzneimittel wirkt bei ihnen nicht.

Codein, Hydrocodon und Oxycodon werden durch CYP2D6 aktiviert. Dieses

Enzym führt z. B. Codein in Morphin über. Wenn es also in geringem Maße vorhanden ist, d. h. der Patient definitionsgemäß ein PM ist, können diese Substanzen keine analgetische Wirkung entfalten. Gleichzeitig können PM-Patienten offenbar von solchen oralen Opioiden nicht abhängig werden.

US-Autoren berichten vor diesem Hintergrund über einen 44-jährigen Kaukasier, der wegen einer Zahnoperation Oxycodon erhielt (1). Nachdem er zwei Dosen von je 10 mg genommen hatte, fühlte er sich irgendwie „anders“, er konnte nicht schlafen, hatte Angst, fühlte sich „aufgezogen“ und verbrachte eine sehr unruhige Nacht. Bei diesem Patienten wurde ein UM-Phänotyp festgestellt. Ebenso ging es einem 40-jährigen Mann (Kaukasier), ebenfalls ein UM, der Hydrocodon wegen einer kleinen chirurgischen Maßnahme erhalten hatte. Bereits nach der Einnahme von 5 mg fühlte er sich „außer Kontrolle“ und nahm die zweite ihm verschriebene Dosis nicht. Die Autoren durchsuchten die Literatur und fanden einen Fall von UM, bei dem

es nach Codein zu entsprechenden Symptomen gekommen war.

Literatur

1. de Leon J, Dinsmore L, Wedlund P: Adverse drug reactions to oxycodone and hydrocodone in CYP2D6 ultrarapid metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 420–421.

Hö

FAZIT

Wir sollten in Zukunft mehr darüber wissen wie – genetisch bedingt – unsere Patienten Arzneimittel unterschiedlich metabolisieren. Die Bestimmung des Genotyps von CYP2D6 ist derzeit in einigen spezialisierten Labors möglich. Sie ist noch keine etablierte Routine. Laufende technische Weiterentwicklungen werden dafür sorgen, dass CYP-Genotypisierungen in angemessener Zeit und zu angemessenem Preis in naher Zukunft verfügbar sind.

Sind nicht-steroidale Antirheumatika abortauslösend?

In einer Kohortenstudie wurde bei 1.055 Schwangeren das Abortrisiko nach Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) im Zeitraum von der Konzeption bis zur 20. Schwangerschaftswoche untersucht (1). 1.033 Schwangerschaftsverläufe kamen zur Auswertung. In 13 von 53 (entspr. 25 %) NSAR-behandelten Fällen und in fünf von 22 (entspr. 23 %) mit Acetylsalicylsäure (ASS) behandelten Fällen wurden Aborte registriert. In der Kontrollgruppe betrug die Abortfrequenz 149 von 831 Fällen (entspr. 18 %). Während die NSAR-Behandlung zur statistisch signifikanten Erhöhung der Abortrate führte, blieb bei einer zusätzlich untersuchten

mit Paracetamol behandelten Gruppe die Rate unverändert (24 von 172 Fällen entspr. 14 %).

Die Autoren führen die Risikohöhung auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch NSAR zurück. Seit langem ist bekannt, dass der normale Schwangerschaftsverlauf von einer Zunahme der mütterlichen Prostaglandinproduktion abhängt und deren Hemmung zu Störungen führen kann.

Untersuchungen über Arzneimittelnebenwirkungen in der Schwangerschaft erfüllen eine wichtige Aufgabe, sie sind jedoch häufig mit erheblichen Schwie-

rigkeiten verbunden und weisen oft methodische Schwachpunkte auf. Auch diese Studie hat ihre Schwachpunkte: Es fehlt eine Aufarbeitung der Ergebnisse nach Dosierung der einzelnen Arzneimittel; es finden sich nicht einmal Angaben darüber, welche NSAR-Präparate zur Anwendung gelangten. Auch bei ASS, das übrigens zur NSAR-Gruppe gehört, wurden keine Dosen angegeben. Ebenso nicht bei Paracetamol, das jedoch bekannterweise die Prostaglandinsynthese nicht wesentlich beeinflusst.

Es bleibt ungeklärt, inwieweit die Erkrankungen, die zur Einnahme von

NSAR führten, das Abortrisiko verändert haben. Von den Autoren wurden sieben Fälle mit Krämpfen, ohne diese näher zu spezifizieren, als mögliche abortauslösende Erkrankungen von der Auswertung ausgeschlossen. Indikationen für die NSAR-Gabe sind nicht zu finden. Mit Fieber einhergehende Erkrankungen können z. B. ebenfalls das Abortrisiko erhöhen. Erwähnenswert scheint zu sein, dass die Ergebnisse aus einer Studie stammen, deren Hauptziel die Risikofassung durch pränatale Exposition von magnetischen Feldern war; die Erfassung des Abortrisikos ist somit nur ein Nebenbefund.

Die Ergebnisse weisen zwar darauf hin, dass eine medikamentöse Hemmung der Prostaglandinsynthese in der Schwangerschaft unter gewissen Um-

ständen zu deren Schädigung führen kann. Die vorliegende Studie gibt jedoch keine Antwort darauf, welchen Anteil die NSAR-Einnahme und welchen Anteil die Erkrankungen an der Abortauslösung haben. Da bei einer gesunden Schwangerschaft die Prostaglandinsynthese sehr stabil ist, dürften jedoch nur hohe NSAR-Dosen in der Lage sein, die Schwangerschaft zu beeinflussen und abortauslösend zu wirken. Unabhängig davon sollte jedoch der Grundsatz, Arzneimittel in der Schwangerschaft sehr restriktiv einzusetzen, auch bei NSAR eingehalten werden.

Literatur

1. Li DK, Liu L, Odouli R: Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarria-

ge: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368.

*Prof. Dr. med. T. H. Lippert, Tübingen
theodor.h.lippert@uni-tuebingen.de*

FAZIT

In der vorliegenden Studie wurde unter NSAR und ASS häufiger ein Abort beobachtet als in einer Vergleichsgruppe, die diese Arzneimittel nicht erhielt. Wegen einer Reihe von Unsicherheiten kann jedoch ein Kausalzusammenhang nicht eindeutig behauptet werden. Immerhin unterstreicht die Studie die seit Contergan allgemein beachtete Regel, mit Arzneimitteln in der Schwangerschaft, besonders in der Frühschwangerschaft, sehr zurückhaltend umzugehen.

Zitate

Echinacea unwirksam bei der Behandlung von oberen Luftwegsinfektionen bei Kindern – eine randomisierte Studie

Wir hatten bereits in AVP unter dem Titel „Echinacea – ohne belegten Nutzen aber nicht ohne Risiko“ (Ausgabe 3/2003, Band 30, S. 11) berichtet, dass eine so genannte „Abwehrstärkung“ oder „Vorbeugung“ für Echinacea nicht zu belegen ist. Nun liegt eine große amerikanische Studie vor, die 707 obere Luftwegsinfektionen bei 407 Kindern zum Gegenstand hat (1). 337 dieser Infektionen wurden mit Echinacea und 370 mit Plazebo behandelt. Verwendet wurde Echinacin® Liquidum der Firma Madaus. Bei der Dosierung hielt man sich an die Angaben der Herstellerfirma. Die Randomisierung der 200 Kinder in der Verum- und 207 Kinder in der Plazebo-Gruppe gelang bezüglich der verschiedenen Kriterien (Alter, Geschlecht, Zahl der Geschwister u. a.) gut. Als Erfolgskriterien wurden Dauer und Schwere der Symptome, Zahl der Tage, an denen die Kinder Fieber hatten und anderes gewählt. Bei

keinem dieser Kriterien konnte ein Unterschied zwischen beiden Gruppen gesehen werden. Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) war bei beiden Gruppen bezüglich der verschiedenen Symptome wie Diarrhoe, Erbrechen, Kopfschmerz ebenfalls kein Unterschied festzustellen. Jedoch hatten 24 Kinder (7,1%) in der Echinacea-Gruppe ein Exanthem, während nur 10 Kinder (2,7%) in der Plazebo-Gruppe ein Exanthem hatten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,008$). Dies ist aber auch die einzige Signifikanz, die sich in der gesamten Studie ergab.

Literatur

1. Taylor JA, Weber W, Standish L et al.: Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2824–2830.

Hö

FAZIT

Echinacin® ist in der gewählten, vom Hersteller empfohlenen Dosierung, in der Behandlung von Infektionen der oberen Luftwege bei Kindern nicht wirksam. Man nimmt bei der Behandlung das Risiko eines Exanthems in Kauf.

Asthma bronchiale als Folge von Hormontherapie?

Eine Patientin aus England schreibt mir, sie habe im Daily Mail über „meine wissenschaftlichen Ergebnisse“ gelesen, dass Hormontherapie Asthma erzeugen kann. Sie selber sei ein Beispiel für einen solchen Zusammenhang. Ich will ihr gerade antworten, dass ich so etwas niemals behauptet habe und Asthma als Nebenwirkung einer Hormontherapie mir völlig unbekannt sei. Dann lese ich ihre Selbstdarstellung nochmals genauer: Sie sei jetzt 59 Jahre alt, habe Prempak-C (ein englisches Kombinationspräparat mit konjugierten Östrogenen und Norgestrel) vor elf Jahren für nur zwei Monate eingenommen. Innerhalb von sechs Wochen sei sie erkrankt an Asthma, „allergischen“ Hautreaktionen, die wie Verbrennungen aussahen, Attacken von Schwindel und Übelkeit. Seitdem habe sie mehrfach im Krankenhaus und auf der Intensivstation behandelt werden müssen; für ca. die Hälfte des Jahres benötige sie jetzt 30 mg/Tag Prednisolon, zusätzlich brauche sie gelegentlich Hydrocortisoninjektionen und verschiedene „Inhalers“. Sie habe viele Spezialisten aufgesucht, die alle bestätigten, dass sie an einem „chronischen, entzündlichen Prozess“ leide, dessen Ursache aber unbekannt bleibe. Niemand wolle anerkennen, dass die Hormontherapie ihre Krankheit ausgelöst habe.

In unserer gerade publizierten Leitlinie zur Hormontherapie findet sich keinerlei Hinweis auf einen derartigen Zusammenhang (1), aber im Internet entdeckte ich Informationen, die mich neugierig machen: Es gibt offenbar im Englischen den Ausdruck „catamenial asthma“, womit das Auftreten von Asthma während bestimmter Zeiten des Menstruationszyklus gemeint ist. Allergologisch tätige Kollegen/innen in den USA wollen beobachtet haben, dass bei bestimmten Frauen Asthma eindeutig auftritt bzw. sich verschlechtert, wenn sie die „Pille“ nehmen. Immerhin müssen diese Beobachtungen so vielfältig sein, dass die angesehene Fachzeitschrift

„Thorax“ dazu 1999 eine Übersicht publiziert, deren Autorin zu dem Schluss kam, dass *keine* ausreichende Evidenz für einen derartigen Zusammenhang existiert (2; 3). Dem steht aber eine neue Analyse von Daten aus der großen Nurses' Health Study entgegen, die kürzlich von G. Barr bei einem Kongress des American College of Chest Physicians vorgelesen wurde. In dieser Studie werden über 120.000 Frauen im Alter von 30–55 Jahren seit 1976 fortlaufend bezüglich ihres Gesundheitszustandes befragt. Es zeigte sich, dass bei den Frauen, die Östrogene einnehmen, ein höheres Risiko (abhängig von Dosis und Behandlungsdauer) für das Auftreten von Asthma sowie Asthma plus COPD besteht, nicht jedoch für das Auftreten von COPD allein. Interessanterweise war das Risiko in gleicher Weise erhöht bei Frauen, die früher einmal Hormone genommen hatten und solchen, die sie gegenwärtig einnahmen. Bezogen auf 475.000 Frauenjahre in der Zeit von 1984–1996 waren insgesamt 756 neue Diagnosen von Asthma, 345 neue Diagnosen von Asthma plus COPD und 409 neue Diagnosen von COPD aufgetreten. Der Autor erinnerte daran, dass vor der Pubertät Jungen ein höheres Asthmarisiko haben als Mädchen, dass sich dieses Verhältnis nach der Pubertät umkehrt, und dass das Erkrankungsrisiko nach der Menopause für beide Geschlechter gleich ist. Freilich scheinen entsprechend einer Studie von Henriksen et al. aus dem Jahr 2003 (4) diese Geschlechtsunterschiede erheblich davon abzuhängen, wie jeweils „Asthma“ definiert wird! Hinzu kommt, dass es möglicherweise eine komplexe Wechselwirkung zwischen den Faktoren Übergewicht, Geschlecht und der Prävalenz von Asthma gibt (5).

Eine herstellerunabhängige gezielte Fall-Kontroll-Studie könnte die notwendige Information zur klinischen Bedeutung einer entsprechenden Assoziation erbringen. Die Ärzteschaft wird um verstärkte Aufmerksamkeit und ggf.

Meldung an die AkdÄ gebeten. Für behördliche Maßnahmen dürfte wohl noch kein Anlass sein.

Der Autor dankt Herrn Prof. Dr. G. W. Sybrecht, ordentliches Mitglied der AkdÄ, für kritische Hinweise zum Manuskript.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2003; 30.
2. Forbes L: Do exogenous oestrogens and progesterone influence asthma? Thorax 1999; 54: 265–267.
3. Forbes L, Jarvis D, Burney P: Do hormonal contraceptives influence asthma severity? Eur Respir J 1999; 14: 1028–1033.
4. Henriksen AH, Holmen TL, Bjermer L: Gender differences in asthma prevalence may depend on how asthma is defined. Respir Med 2003; 97: 491–497.
5. Chinn S: Asthma and obesity: where are we now? Thorax 2003; 58: 1008–1010.

Prof. Dr. med. Bruno
Müller-Oerlinghausen, Berlin
bmoe@zedat.fu-berlin.de

FAZIT

Aufgrund von Fallbeobachtungen und den Ergebnissen epidemiologischer Studien erscheint ein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit weiblichen Sexualhormonen und dem Auftreten eines noch nicht näher klassifizierbaren Asthmas nicht ausgeschlossen.