



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrental,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler, Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Angaben des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2008



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

Das aktuelle Thema

- | | |
|---|---------|
| Die Kontroverse um die adäquate Behandlung der bipolaren Depression | Seite 2 |
| Die Heroinsubstitution – der Stand der Diskussion | Seite 3 |

Therapie aktuell

- | | |
|---|---------|
| Fieberkrämpfe | Seite 5 |
| Behandlung mit Statinen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz | Seite 6 |
| Eine alternative Behandlungsstrategie für die therapieresistente Hypertonie | Seite 7 |
| Die Behandlung der diabetischen Gastroparese – der Stand heute | Seite 9 |

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- | | |
|---|----------|
| Cytisin und Vareniclin – zwei Wirkstoffe zur Entwöhnung des Tabakrauchens | Seite 10 |
| Eprodisat in der Behandlung des Nierenbefalls bei AA-Amyloidose | Seite 12 |
| Vorhofflimmern: Warfarin auch bei hochbetagten Patienten? | Seite 13 |

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- | | |
|--------------------------------------|----------|
| Psychogene Wirkung von Antiinfektiva | Seite 14 |
|--------------------------------------|----------|

Zitate

- | | |
|--|----------|
| Influenzaimpfung wichtig für Ältere | Seite 17 |
| Diagnose: Osteopenie – Welches Vorgehen in der Praxis? | Seite 17 |

... Was uns sonst noch auffiel

- | | |
|--|----------|
| Vorsicht vor „unabhängiger“ Arzneimittelwerbung, Beispiel: Chinin/Wadenkrämpfe | Seite 19 |
|--|----------|

In eigener Sache

- | | |
|---|----------|
| 32. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ – Programm-Vorschau | Seite 20 |
|---|----------|

Die Kontroverse um die adäquate Behandlung der bipolaren Depression

Eine spezielle und verbreitete Form der Depression ist die sogenannte bipolare Depression (bD), d. h. eine – unter Umständen lang anhaltende – depressive Störung im Rahmen einer manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankung. Neuere Studien haben gezeigt, dass bipolare Patienten im Schnitt wesentlich längere Abschnitte ihres Lebens im depressiven als im manischen Zustand verbringen.

Wie auch auf anderen Feldern der Psychiatrie wird hier seit vielen Jahren eine Kontroverse zwischen Europa und den USA ausgefochten, und zwar zur Frage, welches die effektivste und sicherste Form der medikamentösen Behandlung der bD ist. Während zum Beispiel von deutschen und britischen Autoren nach wie vor aufgrund entsprechender empirischer Ergebnisse die Gabe von Antidepressiva bei dieser Depressionsform als indiziert angesehen wird (1;2), herrscht in den USA die Meinung vor, dass der Gabe von „Stimmungsstabilisierern“ (Lithium, bestimmte Antikonvulsiva, eventuell auch atypische Neuroleptika) der Vorzug zu geben sei. Ausschlaggebend dafür ist das in den USA höher eingeschätzte Risiko des Umschlags einer Depression in eine Manie als eine bekannte Nebenwirkung von Antidepressiva (3). Keines der 25 verfügbaren Antidepressiva ist in den USA zur Behandlung einer bD zugelassen. Die einzige kontrollierte Studie, in welcher ein möglicher Vorteil einer Kombination von Lithiumsalzen plus Antidepressiva versus Lithium plus Placebo getestet wurde, erbrachte ein negatives Ergebnis (4). In einer anderen Studie erwies sich das atypische Neuroleptikum Olanzapin + Fluoxetin bei bD sowohl Placebo als auch einer Olanzapin-Monotherapie überlegen (5).

In dieser Situation sind die Ergebnisse der auf diesem Gebiet bisher größten

und unabhängig, nämlich vom National Institute of Health, finanzierten Studie aus den USA (STEP-BD) von großem Interesse, die gerade erschienen sind (6). In einer doppelblinden randomisierten Versuchsanordnung erhielten Patienten mit einer bipolaren Depression über 26 Wochen einen Stimmungsstabilisierer (Lithium, Valproat, Carbamazepin und andere) plus Antidepressivum (Paroxetin oder Bupropion für je 50 % der Patienten) oder Stimmungsstabilisierer plus Placebo. Jeweils etwa ein Viertel der aus 2.689 potentiellen Teilnehmern ausgewählten 179 bzw. 187 Patienten erreichte eine stabile Symptomremission über mindestens acht aufeinanderfolgende Wochen, nachdem je zwei Drittel der Patienten in beiden Gruppen zunächst, d. h. in der sechsten Woche, eine im Studienprotokoll definierte erste Besserung gezeigt hatten. Die beiden in zahlreichen soziodemographischen und psychiatrischen Parametern gut vergleichbaren Behandlungsgruppen unterschieden sich somit bezüglich des primären Endpunktes nicht. Auch im Hinblick auf verschiedene sekundäre Wirksamkeitsparameter und die Arzneimittelverträglichkeit ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede. Weniger als ein Prozent der Patienten beging einen Suizidversuch. Das Ergebnis wurde durch zusätzliche Psychotherapie nicht verbessert.

Ein Umschlag in eine Manie wurde bei dieser speziellen Versuchsanordnung, in der alle Patienten einen Stimmungsstabilisierer erhielten, bei etwa 10 % beobachtet; die beiden Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht.

Freilich muss bei der Interpretation dieses Ergebnisses beachtet werden – worauf auch das Editorial eines erfahrenen israelischen Depressionsforschers im gleichen Heft hinweist (7) –, dass zum einen Patienten mit einer vorangegan-

genen manischen Phase unter Antidepressiva in dieser Studie eher unterrepräsentiert waren und dass sich auch mit anderen Antidepressiva möglicherweise andere Ergebnisse zeigen könnten. Patienten mit bD stellen eine sehr heterogene Gruppe dar. Von diesen werden vermutlich weder solche mit nur leichter, selbstremittierender Symptomatik in derartige Studien aufgenommen noch solche mit sehr schwerer Depressionsausprägung einschließlich Suizidalität. Für einen Teil von ihnen wird gelten, dass in der Tat die Depression genauso gut und sicher mit zum Beispiel Lithiumsalzen oder Lamotrigin behandelt werden kann wie mit einer Kombination von Lithiumsalzen und einem Antidepressivum. Freilich ist die Wirksamkeit von Lamotrigin primär für die Prophylaxe einer bipolaren Störung belegt, nicht aber für die Therapie einer akuten bD, bei der eine Studie keine Wirksamkeit gezeigt hat (8). Der Kommentator berichtet, dass er in seiner eigenen Praxis bipolare Patienten mit einer Vorgeschichte von nur milden Manien, aber langen schweren Depressionen immer mit Antidepressiva behandelt, während er dies für Patienten mit einer Anamnese von lebensbedrohlichen Manien ausschließt (7). Er weist außerdem warnend darauf hin, dass auch die vorliegende Studie von Sachs et al. (6) wiederum das insgesamt unbefriedigende Therapieansprechen bei Patienten mit bD dokumentiert – gleichgültig, ob sie Antidepressiva erhalten oder nicht.

Literatur

1. Moeller HJ, Grunze H, Broich K: Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256: 1–16.

2. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM et al.: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537–1547.

3. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA et al.: Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232–239.

4. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L et al.: Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906–912.

5. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.

6. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al.: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1711–1722.

7. Belmaker RH: Treatment of bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1771–1773.

8. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al.: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.

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

FAZIT

Die bipolare Depression zeigt in ihren Anforderungen eine große Heterogenität und stellt eine besondere Herausforderung an den behandelnden Arzt dar. Auch wenn eine große, unabhängig durchgeführte amerikanische Studie zeigt, dass die antidepressive Wirksamkeit eines Stimmungsstabilisierers wie z. B. Lithiumsalze, durch zusätzliche Gabe eines Antidepressivums nicht verbessert wird, so wird die praktische Therapie sich doch nach der individuellen Vorgeschichte und dem potentiellen Risiko eines Umschlags der Symptomatik in eine Manie („switch“) unter der Wirkung eines Antidepressivums ausrichten. Ein Patient mit schwer ausgeprägter Depression wird in vielen Fällen ein Antidepressivum benötigen; das Risiko des „switch“ kann und sollte durch gleichzeitige Gabe eines Stimmungsstabilisierers reduziert werden.

Die Heroinsubstitution – der Stand der Diskussion

Die Frage, ob Heroin in die Behandlung opiatabhängiger Patienten eingeführt werden soll, schlägt weiterhin große gesundheits- und parteipolitische Wellen in Deutschland. Trotz einer jetzt abgeschlossenen, großen deutschen Studie zur Anwendung von Heroin als Substitutionsmittel, tun sich Bundestag und Regierung schwer, eine eindeutige Entscheidung zu fällen. In der Folge wird kurz der medizinische und gesundheitspolitische Sachstand referiert:

Heroin ist ein acetyliertes Morphin (Diacetyl-Morphin), das durch diese Veränderung deutlich besser hirngängig ist. Es wird im ZNS rasch zu Morphin metabolisiert und damit auch rasch zentral wirksam, insbesondere als exzellentes Analgetikum. Wie alle Opiate ist es nicht organotoxisch, führt aber bei wiederholter Anwendung rasch zur Substanzabhängigkeit. Aus der Schmerzbehandlung ist aber bekannt, dass die anderen

Opiate bei richtig durchgeführter Dauerbehandlung zwar zu einer begrenzten Toleranz führen, nicht jedoch zur psychischen Abhängigkeit. Heroin ist deshalb und auf Grund internationaler Vereinbarungen in den meisten Ländern seit Jahrzehnten nicht mehr verschreibungsfähig, blieb aber z. B. in England bis heute ein verschreibbares Arzneimittel, ohne dass es dort im Vergleich zu anderen europäischen Ländern zu größeren Problemen mit heroinabhängigen Patienten gekommen wäre.

Warum soll Heroin in der Behandlung opiatabhängiger Patienten in Deutschland erneut Verwendung finden? Tatsache ist, dass heute fast alle opiatabhängigen Patienten heroinabhängig sind und dass die aktuell zur Verfügung stehenden Therapiestrategien insbesondere die Methadonsubstitution in ihrem Erfolg eng begrenzt sind. Daraus ergibt sich die Frage nach besseren oder ergän-

zenden alternativen Behandlungsstrategien.

Welches sind die bisherigen und aktuell zur Verfügung stehenden Erfahrungen mit Heroin als Mittel der Behandlung? Bis jetzt liegen publizierte Erfahrungen aus England, den Niederlanden, der Schweiz, Spanien und aktuell aus Deutschland vor, die kürzlich von Krausz und Uchtenhagen zusammenfassend kommentiert wurden (1). Interessant für unsere Meinungsbildung sind die Erfahrungen in England, wo seit Jahrzehnten eine wechselnde Zahl heroinabhängiger Patienten auch mit Heroin substituiert wird (2). Aktuell wird dort in 42 Ambulanzen Heroin gegeben, wobei trotz Fehlens national verbindlicher Indikationskriterien, aber Dank einer restriktiven Zulassungspraxis entsprechend beauftragter Ärzte, diese Behandlung einen festen Stellenwert im Behandlungssystem hat (3). In den Niederlanden war es

die Anfang der 90er Jahre unter der Leitung von Wim van den Brink durchgeführte Studie (4), die zeigte, dass eine Zusatzabgabe von Heroin (intravenös oder per inhalationem) durchführbar ist, zu einem wesentlich besseren körperlichen und psychischen Gesundheitszustand führt und die soziale Integration erleichtert. Die etwa zur gleichen Zeit in der Schweiz durchgeführte Heroinstudie bei insgesamt 1.146 Patienten ergab zusätzlich einen klaren Rückgang von illegalem Heroin- und Kokainkonsum und einen deutlichen Rückgang der Kontakte zur Drogenszene und der Kriminalität (5). Eine kleine spanische Studie an insgesamt 62 Patienten ergänzte diese Erfahrungen (6).

Die deutsche Heroinstudie „Bundesdeutsches Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger“ – eine multizentrische randomisierte kontrollierte Therapiestudie – wurde zwischen den Jahren 2002 und 2006 an insgesamt 1.032 Patienten durchgeführt und von Vertretern der Bundesärztekammer und der AkdÄ wissenschaftlich begleitet (7;8). Es wurden insgesamt 492 methadonsubstituierte Patienten mit unbefriedigendem und schlechtem Verlauf und außerdem 540 Patienten eingeschlossen, die während mindestens sechs Monaten überhaupt nicht mehr in Behandlung gewesen waren. Noch nie behandelte, schwer erreichbare Patienten fanden sich kaum. Die Haltequote war mit 67,2 % nach 12 Monaten und 61 % nach 18 Monaten beträchtlich. Die beiden Hauptzielkriterien – körperliche und/oder psychische Gesundheit einerseits und Beendigung illegalen Heroinkonsums andererseits – erwiesen sich in der heroingestützten Behandlung als besser als in der klassischen mit Methadon substituierten Behandlungsgruppe. Die Mortalität lag mit 1,2 % deutlich unter dem internationalen Erwartungswert von 2 % und geht auf die mannigfachen körperlichen, psychischen und sozialen Risikofaktoren in dieser Population zurück. Einen Todesfall im Zusammenhang mit der Prüfmedikation Diacetyl-Morphin gab es nicht. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Heroin im Vergleich zu Methadon waren einerseits Krampfanfälle (65 gegenüber 17 Patienten),

andererseits eine Atemdepression respektive Ateminsuffizienz oder Benommenheit. Sie trat unter Heroin 23-mal bei insgesamt 465 beobachteten Patienten auf.

Ursächlich war hier vor allem ein nicht gemeldeter oder nicht bekannter Beikonsum von Benzodiazepinen oder Alkohol, während bei den Krampfanfällen vor allem zusätzliches Kokain eine Rolle spielte. Beide schwerwiegenden Nebenwirkungen konnten aber klinisch gut beherrscht werden, da gemäß Studienplan das Heroin ja unter Beobachtung gespritzt wurde und damit auch während der 30-minütigen Nachbeobachtungszeit sofort interveniert werden konnte. In den sekundären Zielkriterien der Studie zeigte sich, dass sich positive Veränderungen bezüglich Alkohol- und Drogenkonsum, rechtlicher Situation, Familie sowie sozialer Beziehungen in beiden Untersuchungsgruppen entwickelten. Dabei war die Entwicklung in der Heroingruppe in allen diesen Bereichen signifikant besser, während in der Verbesserung des körperlichen und psychischen Bereichs kein Unterschied zwischen Methadon- und Heroingruppe nach einem Jahr festzustellen war. Zu Denken gibt, dass der Alkohol- und Benzodiazepinkonsum wie auch der Kannabiskonsum über ein Jahr Beobachtungszeit nur geringfügig zurückgingen, wobei die Heroingruppe bei Alkohol und Benzodiazepinen trotzdem signifikant besser abschnitt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Patienten der Heroingruppe sich bezüglich Gesundheitszustand und bezüglich Konsum von Straßenheroin (maximal 2 von 5 Proben im Monat 12 positiv) deutlicher besserten als die Patienten der Methadongruppe. Bezüglich der Langzeiteffekte im zweiten Jahr und der legalen Bewährung stehen die definitiven Daten noch aus, doch zeigt sich in der teilweise vergleichbaren Schweizer Studie auf lange Sicht eine deutlich positive Entwicklung (9). Die im Internet als Übersicht publizierten vorläufigen Daten der kriminologischen Forschungsgruppe (10) zeigen jedoch, dass auf der Basis einer hohen Kriminalitätsbelastung aller Studienteilnehmer

in der Gruppe der heroingestützten Behandlung die Kriminalität signifikant deutlicher zurückging. So sank die Anzahl der Teilnehmer mit neuen Straftaten in der Heroingruppe von 55 auf 39 %, in der Methadongruppe jedoch nur von 58 auf 55 %. Auch die Ladendiebstähle gingen in der Heroingruppe um 40 % und die Gewaltdelikte um zwei Drittel zurück. Eine genauere Analyse dieser Befunde steht kurz vor der Publikation (11).

Die Untersucher und die beteiligten Städte schließen daraus, dass eine Anwendung von Diacetyl-Morphin bei einer Subgruppe von heroinabhängigen Patienten medizinisch indiziert und therapeutisch erfolgreich ist. Die auf der politischen Ebene dazu notwendige Zustimmung zur Umsetzung von Diacetyl-Morphin in die Gruppe der verschreibungsfähigen Substanzen steht aber noch aus, obwohl 142 Abgeordnete des Bundestages dazu im März 2007 einen Gesetzesentwurf eingereicht hatten und auf der CDA (Christlich-Demokratische Arbeitnehmerschaft)-Bundestagung Anfang Juni 2007 eine vergleichbare Entscheidung gefordert hatte. Es liegt nun an der Bundesregierung und am Bundestag, die auch von der Bundesärztekammer geforderte Entscheidung im Sinne der betroffenen Patienten zu fällen.

Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das beim Verfasser angefordert werden kann.

*Prof. Dr. med. Markus Gastpar, Berlin
markus.gastpar@fliednerklinikberlin.de*

FAZIT

Die Anwendung von Diacetyl-Morphin (Heroin) bei einer Subgruppe von heroinabhängigen Patienten ist medizinisch indiziert und therapeutisch erfolgreich. Die soziale Wiedereingliederung kann deutlich verbessert und die Kriminalitätsrate gesenkt werden, wie Studien in anderen europäischen Ländern und auch in Deutschland zeigen. Wir befürworten die – strengstens kontrollierte – Gabe von Heroin.

Fieberkrämpfe

Einführung

Nach unterschiedlichen Angaben erleiden 2–5 % aller Kinder zwischen sechs Monaten und sechs Jahren einen Fieberkrampf (1) mit einem Altersgipfel zwischen 12 und 24 Monaten (2). Es handelt sich dabei um fieberassoziierte, sogenannte Gelegenheitsanfälle, die in ihrer Symptomatik meist generalisierten Krampfanfällen entsprechen. Eine familiäre Häufung für Fieberkrämpfe ist bekannt (3).

Definitionsgemäß dürfen eine neurologische Grunderkrankung, vorausgegangene afebrile epileptische Anfälle und insbesondere Hinweise auf eine ZNS-Infektion nicht vorliegen. 30 % der betroffenen Kinder haben mehr als einen Fieberkrampf; Risikofaktoren für rezidivierende Anfälle sind: Beginn vor dem ersten Geburtstag, Auftreten bei nur mäßiger Erhöhung der Körpertemperatur, familiäre Häufung von Fieberkrämpfen.

Fieberkrämpfe treten meist im Rahmen viraler Infektionen, meist im initialen Fieberanstieg, gelegentlich nach Impfungen auf. Letztere ereignen sich meist innerhalb der ersten 24 Stunden, bei Immunisierung gegen Masern-Mumps-Röteln noch 8 bis 14 Tage später (4). Kausal ist die Impfreaktion Fieber, nicht der Impfstoff selbst.

Am häufigsten (ca. 80 %) handelt es sich um unkomplizierte, seltener um komplizierte/komplexe Fieberkrämpfe. Sie werden folgendermaßen unterschieden (5):

Unkompliziert:

1. Dauer < 15 Minuten,
2. generalisierte Anfallssymptomatik,
3. ein einzelner Krampfanfall innerhalb von 24 Stunden.

kompliziert:

1. Dauer > 15 Minuten,
2. fokale Anfallssymptomatik,
3. mehrere Anfälle innerhalb von 24 Stunden.

Klinik

Die Symptomatik tritt unter dem klinischen Bild eines tonisch-klonischen Grand-mal-Anfalls mit Bewusstseinsverlust, Blickdeviation, globaler Tonuserhöhung, Myoklonien auf. Gelegentlich wird über Schaum vor dem Mund und Harn- oder Stuhlabgang berichtet. Je jünger das Kind ist, desto diskreter kann die Symptomatik sein und sich nur mit Atempausen und Tonusverlust manifestieren.

Für die Eltern wirkt der erste Fieberkrampf ihres Kindes in höchstem Maße bedrohlich (selbst Eltern, die Ärzte sind, empfinden dies nicht als banales Ereignis). Sie fürchten um das Leben ihres Kindes, viele unternehmen Reanimationsversuche. Der Anfall verläuft überwiegend selbstlimitierend und sistiert innerhalb von zwei bis drei Minuten spontan. Der hinzugezogene Notfallarzt findet meist ein erschöpftes, schlafendes, oder nicht selten ein wenig beeinträchtigt Kind vor.

Diagnostik

Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptomatik und des neurologisch-pädiatrischen Untersuchungsbefundes gestellt, der neben dem Fieber meist keine Besonderheiten aufweist. Zu den obligaten Laborbestimmungen gehören Infektparameter, Elektrolyte und Blutzucker.

EEG-Ableitung, zerebrale Bildgebung und Lumbalpunktion sind verzichtbar, vorausgesetzt

1. es handelt sich um einen unkomplizierten Fieberkrampf,
2. das Kind hat einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund,
3. Hinweise auf eine ZNS-Infektion fehlen.

Behandlung

Während des Anfallsgeschehens sollte das Kind auf den Boden gelegt werden, fern von Gegenständen, an denen es sich verletzen könnte, enge Kleidungsstücke können gelockert werden. Auf keinen Fall sollte der Mund geöffnet werden, etwa, um einen Zungenbiss zu vermeiden oder ein Medikament sublingual zu applizieren.

Ein Medikament zur Anfallsunterbrechung steht beim ersten Fieberkrampf im Allgemeinen nicht zur Verfügung und ist wegen der kurzen Anfallsdauer meist nicht notwendig. Bei mehr als dreiminütiger Anfallsdauer ist eine medikamentöse Unterbrechung indiziert. Das Mittel der ersten Wahl ist Diazepam, weiter kommen Lorazepam oder Midazolam in folgenden Dosierungen zum Einsatz:

1. Diazepam 0,2–0,5 mg/kg rektal,
2. Lorazepam buccal in einer Dosis von 0,05–0,1 mg/kg (nicht mehr als 2,5 mg) Tavor expidet[®],
3. Midazolam buccal 0,2 mg/kg Dormicum[®] Injektionslösung.

Prävention

Obwohl es für die Wirksamkeit antipyretischer Maßnahmen keine Evidenz gibt, wird schon bei leicht erhöhter Körpertemperatur mit Ibuprofen oder Paracetamol in der üblichen Dosis behandelt. Gelegentlich, insbesondere bei Zustand nach häufigen Fieberkrämpfen, ist eine prophylaktische infektbegleitende Behandlung, z. B. mit Diazepam 0,33 mg/kg x 8 Std. sinnvoll.

Nur bei schwer beherrschbaren gehäuften Anfällen oder status epilepticus ist eine Dauerbehandlung z. B. mit Phenytoin oder Valproinsäure gerechtfertigt.

Differentialdiagnosen

In seltenen Fällen (0,1 %) tritt der Krampfanfall im Rahmen einer Meningitis auf. Bei jedem Fieberkrampf muss daher eine ZNS-Infektion in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden, das gilt insbesondere für das Säuglingsalter. Bei fokaler Anfallssymptomatik mit persistierenden fokalneurologischen Befunden (z. B. Hemiparese) sind ein zerebrovaskuläres Ereignis oder eine Raumforderung durch eine zerebrale Bildgebung auszuschließen.

In seltenen Fällen kann sich eine Epilepsie primär mit febrilen Krampfanfällen manifestieren. Verantwortlich scheinen gelegentlich Mutationen im spannungsabhängigen Natrium-Kanal-Gen *SCN1A* zu sein, die manchmal bei familiären Fieberkrämpfen, aber auch bei schweren Formen der infantilen Myoklonusepilepsie identifiziert werden.

Prognose

Fieberkrämpfe sind, soweit bekannt, ohne negativen Einfluss auf die Gesundheit, die allgemeine Entwicklung und die Intelligenz des Kindes. Veränderungen des Hippocampus im Sinn einer Hippocampussklerose sind nicht zu erwarten. Für einen Kausalzusammenhang

zwischen Fieberkrämpfen und späterer Epilepsie gibt es keine Evidenz.

Literatur

1. Aksu F, Püst B: Klinik, Behandlung und Verlauf von Fieberkrämpfen. Monatsschr Kinderheilkd 2007; 155: 419–24.
2. Millar JS: Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. Am Fam Physician 2006; 73: 1761–1764.
3. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, Christensen K: Genetic and environmental factors in febrile seizures: a Danish po-

pulation-based twin study. Epilepsy Res 2002; 51: 167–177.

4. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD004407.

5. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Epilepsia 1993; 34: 592–596.

*Dr. med. Uta Tacke, Freiburg
uta.tacke@uniklinik-freiburg.de*

FAZIT

Fieberkrämpfe treten bei 2–5 % gesunder Kinder auf. Eine familiäre Häufung ist bekannt. Die Anfälle entsprechen einem generalisierten Krampfanfall und sistieren meist spontan. Bei über dreiminütiger Dauer sollte eine medikamentöse Anfallsunterbrechung (z. B. mit Diazepam 0,2–0,5 mg/kg, rektal oder Lorazepam 0,05–0,1 mg/kg buccal vorgenommen werden). Fokale febrile Anfälle sind selten. Zum Ausschluss von zerebrovas-

kulären Ereignissen oder Raumforderungen ist eine zerebrale Bildgebung indiziert.

Eine ZNS-Infektion muss klinisch oder durch eine Lumbalpunktion ausgeschlossen werden, insbesondere bei Säuglingen, bei denen eine Meningitis im Beginn ohne Lumbalpunktion nicht festgestellt werden kann, die aber in der Frühphase die besten Heilungschancen hat.

Behandlung mit Statinen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

In randomisierten klinischen Studien wurde gezeigt, dass Statine effektiv in der Prävention von atherosklerotischen vaskulären Ereignissen sind. Patienten mit Herzinsuffizienz werden bei derartigen klinischen Studien meist ausgeschlossen. Daher ist die Wirkung von Statinen in dieser meist älteren Patientengruppe unbekannt. Neben der bekannten Eigenschaft der Senkung von Cholesterin werden bei Statinen auch andere Wirkmechanismen diskutiert, beispielsweise die Stabilisierung der Plaques in den Koronararterien (1), die Stimulierung der Angiogenese mit einer

zunehmenden myokardialen Kapillardichte (2), die Aktivierung der endothelständigen NO-Synthase, oder antiinflammatorische Effekte (2;3), die dazu führen könnten, dass auch Patienten mit einer Herzinsuffizienz von dieser Behandlung profitieren.

Mit Daten von 24.598 Patienten einer integrierten Managed Care Organisation in Nord Kalifornien (Kaiser Permanente) wird in einer Kohortenstudie (1) die Beziehung zwischen der Initiierung einer Statingabe und der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz darge-

stellt, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2004 die Einschlusskriterien für diese Kohortenstudie erfüllten, aber bis zu diesem Zeitraum noch nicht mit Statinen behandelt waren. Die beiden wesentlichsten Einschlusskriterien waren eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder mehrere Hospitalisierungen mit Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung und das Vorliegen einer Indikation für die Verordnung von Statinen. Bei 12.648 Patienten wurde nach Diagnosestellung eine Behandlung mit Statinen initiiert (Rezept ausgefertigt) und bei 11.950 nicht. In einem follow-up Zeit-

raum (Median: 2,4 Jahre) wurden dann die Todesfälle sowie die erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz festgestellt. Die Todesrate der mit Statin behandelten Patienten betrug 14,5 Patienten pro 100 Personenjahre gegenüber 25,3 pro 100 Personenjahre in der Gruppe ohne Statintherapie (relatives Risiko RR: 0,76; 95 %-Konfidenzintervall CI: 0,72–0,80). Aus diesen Zahlen errechnet sich eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 10,8 %, was einer Number-needed-to-treat (NNT) von 9,3 entspricht. Auch bezüglich der erneuten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ergab sich ein ähnlicher Vorteil der Patienten mit einer Statintherapie (21,9 Einweisungen pro 100 Patientenjahre gegenüber 31,1, RR: 0,79, CI: 0,74–0,85). Hier kommt man zu einer ARR von 9,2 % und einer NNT von 10,9.

Kohortenstudien werden im Allgemeinen als ungeeignet betrachtet, Evidenz des Erfolgs einer Behandlung zu liefern. Zu vielfältig sind die Verzerrungsmöglichkeiten. Beispiele belegen immer wieder, dass Kohortenstudien zu bedeutsamen Fehlschlüssen führen können. So etwa bei der Hormonersatztherapie (HRT), für die selbst in Kohortenstudien, die methodisch hochwertig sind, der Eindruck entstand, dass damit bei Frauen das Risiko für eine koronare Herzerkrankung gesenkt würde. Nachfolgende randomisierte Studien (WHI) haben im Gegensatz dazu ein erhöhtes Risiko nachweisen können.

Die Autoren der vorliegenden, aus methodischer Sicht einwandfreien Kohortenstudie, berücksichtigen in ihrem Studiendesign in beeindruckender Weise alle klassischen Limitierungen, unter denen Beobachtungsstudien häufig leiden. Dazu zählen unter anderem die unterschiedliche Intensität in der Betreuung der Patienten, die durch die Anzahl der Arztbesuche beim Kardiologen vor Einschluss in die Studie und danach näherungsweise erfasst wurde, Unterschiede in den soziodemographischen und ökonomischen Daten der Patienten, Unterschiede in der Begleitmedikation, die auch im zeitlichen Verlauf der Verordnung erfasst wurde (wie die Statinmedikation) und Unterschiede in Begleiterkrankungen, insbesondere der KHK, für die zusätzlich eine stratifizierte Analyse durchgeführt wurde. Die Autoren verweisen auch darauf, dass solche Patienten aus ihrer Kohortenstudie ausgeschlossen wurden, bei denen vor Diagnosestellung (bis zu 120 Tage davor) eine Behandlung mit Statinen durchgeführt worden war. Hiermit verwenden sie ein Design (4), welches den möglichen Hauptgrund für die extreme Bias (Verzerrung), wie sie bei den HRT Kohortenstudien auftrat, vermeidet.

Literatur:

1. Go AS, Lee WY, Yang J et al.: Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2105–2111.

2. Raina A, Pickering T, Shimbo D: Statin use in heart failure: a cause for concern? *Am Heart J* 2006; 152: 39–49.

3. Merla R, Daher IN, Ye Y et al.: Pretreatment with statins may reduce cardiovascular morbidity and mortality after elective surgery and percutaneous coronary intervention: clinical evidence and possible underlying mechanisms. *Am Heart J* 2007; 154: 391–402.

4. Ray WA: Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 915–920.

*Dr. med. Heinz G. Endres, Bochum
Prof. Dr. rer. nat. Hans J. Trampisch,
Bochum
heinz.endres@ruhr-uni-bochum.de*

FAZIT

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie gibt es keinen Grund, Statine bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz bereits haben oder noch entwickeln, abzusetzen, sofern es eine gute, andere Indikation zur Einnahme von Statinen gibt. Für eine allgemeine Empfehlung einer Statineinnahme bei Herzinsuffizienz ist es aber vor Abschluss noch laufender randomisierter Studien und vor einer gesicherten Abschätzung möglicher Risiken einer Statintherapie bei Herzinsuffizienz höheren Grades zu früh.

Eine alternative Behandlungsstrategie für die therapieresistente Hypertonie

In einer sehr schönen Übersichtsarbeit wird ein veränderter Therapieansatz zur Behandlung schwerer Hochdruckformen diskutiert (1). Kann eine Hypertonie mit drei oder mehr Arzneimitteln (inklusive eines Diuretikums) nicht befriedigend eingestellt werden, spricht man von einer therapieresistenten Hypertonie. Selbst in Schwerpunktambulanzen erreichen bis zu 35 % der Patienten

die angestrebten Blutdruckziele nicht, bei Patienten mit Nierenerkrankungen liegt die Zahl sogar noch höher. In der African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) erreichten 40 % der Patienten der „Niedrig-Blutdruck“ Gruppe ihre Ziele nicht, und dies, obwohl eigentlich beste Voraussetzungen für die Einstellung der Hypertonie bestanden: Motivierte Pati-

enten wurden unter engmaschigen Kontrollen von gut ausgebildeten Spezialisten behandelt (2).

Warum sind die Ergebnisse so schlecht? Betrachtet man die Studien von Spezialambulanzen, so fällt auf, dass sehr häufig (50–80 %) vasodilatierende Wirkstoffe und Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (teilweise AT₁-Antagonist und

ACE-Hemmer in Kombination) verordnet wurden. Demgegenüber lag die Gabe von Diuretika unter 50–60 %. Diuretika werden also nicht nur zu selten sondern auch in Bezug auf die Nierenfunktion in zu geringer Dosis verabreicht. Bei vermehrtem Extrazellulärvolumen dürfte eine Erhöhung der Vasodilatoren keinen Effekt mehr bringen. Bei Patienten mit Volumenüberladung ist aber eine effektive Diurese in der Lage, den Blutdruck um 20 bis 35 mmHg zu senken. Nimmt der Patient zuviel Salz zu sich, können jedoch selbst höhere Dosen von Diuretika unwirksam werden.

Kombiniert man einen Vasodilatator mit einem Diuretikum, können vermehrte Aldosteronsekretion und ein Katecholaminexzess die Folge sein. Dann wäre es wichtig, einen Betablocker in ausreichender Dosierung zu geben.

Wie könnten wir den Blutdruck besser und effektiver behandeln? Könnten wir davon lernen, so fragt Hirsch (1;2), wie die Intensivmediziner einen niedrigen Blutdruck behandeln? Sie messen Volumendefizit, Herzminutenvolumen, peripheren Widerstand und steuern damit ihre Therapie. Taler et al. konnten in einer Studie an 104 Patienten zeigen, dass eine auf hämodynamischen Parametern basierende Therapie einer durch Spezialisten gesteuerten Behandlung überlegen war (3). Die Messwerte wurden nicht invasiv mit Impedanz-Plethysmographie gewonnen: Patienten mit erhöhtem peripheren Widerstand erhielten Vasodilatoren, Patienten mit erhöhtem Herzminutenvolumen Betablocker, diejenigen mit Volumenüberschuss Diuretika. 28 (56 %) von 50 Patienten der „Hämodynamik-Gruppe“ und 18 (33 %) von 54 der „Spezialisten-Gruppe“ erreichten Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,05$).

Diese Studie ist natürlich nicht unverändert in Praxisverhältnisse übertragbar, da die Messung der hämodynamischen Parameter einigen Aufwand erfordert. Hirsch schlägt jedoch vor, anhand einfacher klinischer Parameter die Medikation zu steuern: Patienten mit einer Herzfrequenz $> 84/\text{Min.}$ könnten einen Kate-

cholaminüberschuss haben und sollten zunächst mit einem Betablocker oder bei Kontraindikationen mit einem bradykardisierenden Kalziumantagonisten behandelt werden. Patienten mit Ödemen sollten Diuretika erhalten oder wenn sie diese schon bekommen, sollte die Dosis erhöht werden. Fehlen Ödeme und Tachykardie, wäre ein Vasodilatator erste Wahl.

Bei jeder Kontrolle sollte eine körperliche Untersuchung erfolgen und anhand der Befunde die Dosis der Arzneimittel angepasst werden: Persistenz der Tachykardie \rightarrow Erhöhung des Betablockers; persistierende Ödeme \rightarrow Erhöhung der Diuretikadosis. Hat man die Diuretikagabe ausgereizt, könnte ein Aldosteronantagonist eine sinnvolle Kombination sein, um den sekundären Hyperaldosteronismus zu bekämpfen und so den Blutdruck senken zu helfen.

Die vorgeschlagene Vorgehensweise ist leider aufwändig und zeitintensiv. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Auftitration der Medikamente müssen rechtzeitig erkannt werden. Teilweise muss man die Patienten wöchentlich sehen, um eine überschießende Diurese oder Elektrolytentgleisungen rechtzeitig erkennen zu können. Wird die Betablockerdosis erhöht, müssen weitere bradykardisierende Arzneimittel wie Moxonidin, Diltiazem und Verapamil oft gestoppt werden (z. B. bradykardisierende Kalziumantagonisten).

In den bisherigen Empfehlungen wird leider wenig Wert auf die körperliche Untersuchung gelegt, wenn es um die Entscheidung geht, welche Medikamente zusätzlich gegeben werden können, falls der Zielblutdruck noch nicht erreicht ist (4;5). Vielleicht sollte man die Leitlinien um diesen Punkt präzisieren.

Kommentar

Dass es einen „unbehandelbaren“ Bluthochdruck nicht gibt, haben wir in dem Buch „Arzneiverordnungen, 21. Auflage der AkdÄ“ dargelegt (6). Insbesondere ist Minoxidil (Lonolox®) als stärkster Vasodilatator immer wirksam. Minoxidil verlangt aber gerade die im Artikel von

Hirsch geforderten Überlegungen und Kontrollen, nämlich des Wasser- und Elektrolyt-Haushaltes und der Herzfrequenz (7). Dies ist einfach möglich: Der Patient muss sich täglich wiegen, den Puls zählen, beides aufschreiben und bei der Konsultation vorlegen. Die geringen Verordnungsfrequenzen von Minoxidil weisen darauf hin, dass aber bereits dies für Patient und Arzt eine Hürde darstellt. Dass es keine Endpunktstudien zu Minoxidil gibt, mag auch die Verordnung und Propagierung behindern. Doch kann man sich schwer eine Ethikkommission vorstellen, die bei der Indikation zu Minoxidil (der sonst mit nichts zu beherrschenden Hypertonie) eine randomisierte Studie befürworten würde. Leider werden viele „therapieresistente“ Patienten nicht verlässlich und regelmäßig ihre Medikamente einnehmen. Da dürften dann auch die besten Hämodynamikmessungen vergebens sein.

Literatur

1. Hirsch S: A different approach to resistant hypertension. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 449–456.
2. Wright JT, Jr., Agodoa L, Contreras G et al.: Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1636–1643.
3. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE: Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982–988.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
5. Deutsche Hochdruckliga e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie: <http://www.hochdruckliga.de/Leitlinien-Therapie2007.pdf>. Stand: 2007, zuletzt geprüft: 09. Oktober 2007.
6. Arterielle Hypertonie. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte-

schaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Aufl., Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 650–687.

7. Höffler D: Minoxidil - ein hochwirksames Antihypertensivum. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 1999; 26: 10–11.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de

FAZIT

Auch in hochspezialisierten Zentren erreichen bis zu 40 % der Patienten nicht die angestrebten Blutdruckwerte. Zu viele Patienten werden mit Vasodilatoren, zu wenige mit Betablockern und Diuretika in ausreichender Dosierung behandelt. Eine regelmäßige körperliche

Untersuchung mit Blickrichtung auf den Wasserhaushalt und die Herzfrequenz könnte helfen, die antihypertensive Behandlung zu verbessern. Dieser Aspekt sollte in den entsprechenden Leitlinien deutlicher gemacht werden.

Die Behandlung der diabetischen Gastroparese – der Stand heute

Was ist eine diabetische Gastroparese?

Obwohl die autonome diabetische Polyneuropathie alle gastrointestinalen Organsysteme betreffen kann, steht klinisch die Magenbeteiligung im Vordergrund. Dies wird häufig als *diabetische Gastropathie* bezeichnet, sollte aber aufgrund der überwiegenden Magenentleerungsstörungen mit verzögertem, aber auch beschleunigten Transport besser als *diabetische Gastroparese* beschrieben werden. Die Gastroparese ist durch eine verzögerte Magenentleerung bei fehlender organischer Obstruktion des Magens definiert. Etwa 5–12 % der Patienten mit langjährigem (> 10 Jahre) Diabetes mellitus entwickeln die Symptome einer Gastroparese, wobei sich häufig auch Zeichen einer Retinopathie, einer peripheren und autonomen Neuropathie und einer Nephropathie finden (1).

Die Symptome der Gastroparese sind Übelkeit und Erbrechen sowie die Regurgitation von Nahrung. Obwohl eine Beteiligung sensorischer Nervenfasern im Rahmen der diabetischen Neuropathie in 30–50 % der Fälle vorkommt, kann relative Beschwerdefreiheit vorliegen, so dass sich die Magenentleerungsstörung lediglich als postprandiale Unterzuckerung oder schwierig einstellbarer Blutzucker manifestiert (2). Abzugrenzen sind andere Ursachen des Erbrechens (Schwangerschaft, Urämie, Hirntumor, Ess-Störungen), die sich häufig durch morgendliches Erbrechen äußern, weiterhin die *funktionelle Dys-*

pepsie, die keinen spezifischen Bezug zum Diabetes mellitus aufweist (postprandiales Völlegefühl, vorzeitiges Sättigungsgefühl, Aufstoßen, epigastrische Schmerzen, Druckgefühl).

Die *pathophysiologischen Grundlagen* der diabetischen Gastroparese werden in einer Störung der Vagusfunktion, in einer Reduktion intrinsischer hemmender Nervenzellen und Schrittmacherzellen (Cajal Zellen) sowie in Hormonstörungen (unter anderem erhöhtes Glukagon) gesehen. Aber auch akute Hyperglykämien vermindern die Nervenfunktionen und können zu Funktionsstörungen führen. So verursacht bereits der physiologische postprandiale Anstieg des Blutzuckers eine Verzögerung der Magenentleerung. Die Entleerungsstörung betrifft initial häufig nur feste Nahrungsbestandteile mit intragastraler Fehlverteilung des Speisebreis. Erst später findet sich eine verzögerte Entleerung von Flüssigkeiten. Der gastroscopische Nachweis von Nahrungsresten nach einer achtstündigen Nüchternperiode beweist eine Magenentleerungsstörung. Oft können sonografische Zeichen weiterhelfen. Neben dem Einsatz standardisierter und validierter Fragebögen (Gastroparesis Cardinal Symptom Index: GCSI), haben sich in der klinischen *Diagnostik* Atemtests mit stabilen, nicht radioaktiven Isotopen durchgesetzt. Der ¹³C-Acetat-Atemtest wird zur Messung flüssiger Mahlzeiten und der ¹³C-Oktansäure-Atemtest zur Messung fester Mahlzeiten verwandt.

Die wesentlichen Säulen der *Behandlung der diabetischen Gastroparese* sind die optimale Blutzuckereinstellung und diätetische Maßnahmen (ballaststoffarm, fettreduziert, mehrere kleinere Mahlzeiten). Diese Maßnahmen reichen bei leichten und mittleren Formen der diabetischen Gastroparese häufig aus (3). Gegebenenfalls sind ergänzend nährstoffdefinierte flüssige Zusatznahrungen (hochmolekulare Formuladiät = bilanzierte Diäten (Sondenkost)) einzusetzen, wenn ein ungewollter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in drei bis sechs Monaten durch unzureichende Nahrungsaufnahme vorliegt, eine angestrebte Gewichtszunahme nicht erreicht wird und die Patienten durch regelmäßiges Erbrechen stark eingeschränkt sind. In ausgeprägten Fällen kann die Durchführung einer nasojejunalen Sondenernährung mit konsekutiver perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) oder Jejunostomie (PEJ) erforderlich sein. Die Effektivität neuerer Verfahren wie die lokale Injektion von Botulinumtoxin in einen spastischen Pylorus sowie die Therapie mittels Magenschrittmacher sind ungesichert. Eine subjektive Verbesserung der Symptome kann im Einzelfall erzielt werden, eine Korrelation mit einer Beschleunigung der Magenentleerung besteht aber nicht.

Zur *pharmakologischen Therapie* der Gastroparese stehen Gastroprokinetika zur Verfügung (Metoclopramid, Domperidon). Sie beschleunigen die Magenentleerung und wirken über die Area po-

strema antiemetisch (Metoclopramid). Zu beachten sind extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (Metoclopramid) und ein Wirkungsverlust bei längerer Anwendung. Erythromycin beschleunigt die Magenentleerung und Dünndarmmotorik durch Stimulation der Motilinrezeptoren (siehe Tabelle). Muscarinerge Cholinergika (z. B. Bethanechol), und Cholinesterasehemmer (z. B. Pyridostigmin) können die Magenentleerung beschleunigen. Größere Studien liegen allerdings nicht vor. Die entsprechenden Zulassungen der Präparate sind zu beachten. Wichtig erscheint der Hinweis, dass die Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, postprandiales Völlegefühl, vorzeitiges Sättigungsgefühl, Aufstoßen, epigastrische Schmerzen, Druckgefühl) nicht zwangsläufig mit einer diabetischen Gastroparese assoziiert sein müssen, sondern Ausdruck einer funktionellen Dyspepsie sein können. Zusätzlich zeigen Untersuchungen, dass die Korrelation zwischen Symptomen und objektivierbaren Funktionsstörungen (z. B. Magenentleerung) eher gering ist. Dies bedeutet, dass die Therapie der „dia-

betischen Gastropathie“ individuell erfolgen muss, wobei die gesamte Palette zur Therapie der Dyspepsie eingesetzt werden kann (siehe Tabelle). Der bei der funktionellen Dyspepsie bekannte hohe Placeboeffekt (bis 50 %) ist auch bei der „diabetischen Gastropathie“ zu berücksichtigen.

Literatur

1. Camilleri M: Clinical practice. Diabetic gastroparesis. N Engl J Med 2007; 356: 820–829.
2. Rathmann W, Enck P, Frieling T, Gries FA: Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. Diabetes Care 1991; 14: 1086–1089.
3. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS: American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004; 127: 1592–1622.

Prof. Dr. med. Thomas Frieling, Krefeld
t.frieling@klinikum-krefeld.de

Tabelle 1:

Medikamentöse Therapiestrategien* bei der „diabetischen Gastropathie“ und der funktionellen Dyspepsie.
(* Die jeweiligen Zulassungen sollten beachtet werden)

Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen

- Prokinetika: Domperidon, Metoclopramid, Erythromycin
- Histamin₁ (H₁)-Antagonisten

Schmerzen, Brennen, Unbehagen

- Antazida, Sucralfat
- Protonenpumpenhemmer
- Eradikation des Helicobacter pylori

Meteorismus

- Dimethylpolysiloxan
- Probiotika

Stimmungsaufhellung, Anheben der Schmerzschwelle

- Amitriptylin
- Trimipramin
- Doxepin

Bauchschmerzen

- Butylscopolamin
- Drofenin
- Trospiumchlorid
- Trihexyphenidyl
- Mebeverin
- Pfefferminzöl
- Nitrate

FAZIT

Die Symptome der diabetischen Gastroparese sind unspezifisch (Übelkeit, Erbrechen, Regurgitation), Überlappungen mit der funktionellen Dyspepsie bestehen. Die Korrelation zwischen Symptomatik und objektivierbarer Funktionsstörung (Magenentleerung) ist gering. Die wesentlichen Säulen der Behandlung der diabetischen Gastroparese sind die optimale Blutzuckereinstellung und

diätetische Maßnahmen. Die medikamentöse Behandlung erfolgt durch Prokinetika, besonders Erythromycin und Medikamente, die auch bei der funktionellen Dyspepsie eingesetzt werden. Der Einsatz von Magenschrittmachern bei der Behandlung therapierefraktärer Gastroparesen stellt zur Zeit keine etablierte Therapie dar.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Cytisin und Vareniclin – zwei Wirkstoffe zur Entwöhnung des Tabakrauchens

Die Abhängigkeit vom Rauchen führt weltweit zu den häufigsten vermeidbaren Todesursachen. Einzelheiten sind

beim langjährigen Vorstandsmitglied der AkdÄ, Professor K.-O. Haustein, nachzulesen. Viele Raucher möchten

aber das Rauchen aufgeben. Jedoch schlagen die meisten Versuche nach einem Jahr fehl (Erfolgsraten hier

3–5 %), wenn sie nicht begleitend therapeutisch unterstützt werden (1). Aber auch die gegenwärtig üblichen pharmakotherapeutischen Maßnahmen, bestehend in Nikotinersatz sowie der Verabreichung von Bupropion und Nortriptylin bieten nur mäßige Erfolgsaussichten. So sind die erzielten Kurzzeitabstinenzraten mit diesen Mitteln nur etwa doppelt so hoch wie nach der Verabreichung von Placebo (2,3). Abhängig von weiteren begleitenden Maßnahmen liegen sie innerhalb eines Jahres zwischen 7 % und 30 % (4,5). Als Konsequenz ergibt sich die Suche nach effektiveren Medikamenten und Methoden zur Erzielung einer Abstinenz vom Rauchen.

Cytisin

In den letzten 40 Jahren wurde Cytisin in osteuropäischen Ländern – im Westen weitgehend unbeachtet (6,7) – von einer bulgarischen Firma unter dem Namen Tabex® zur Erzielung einer Abstinenz vom Rauchen vermarktet. Die Vermarktung erfolgt über das Internet. Es ist in Deutschland nicht zugelassen.

Cytisin ist ein Alkaloid, das in allen Teilen des Goldregens (*Cytisus laburnum*) vorkommt. Es wirkt dort wie Nikotin als natürliches Insektizid. Seine Molekularstruktur ist der des Nikotins und des Acetylcholins ähnlich. Pharmakologisch gesehen ist Cytisin ein Agonist zum Nikotin mit besonders hoher Affinität zu dessen Alpha-vier- und Beta-zwei-Nikotinrezeptoren. Seine pharmakologischen Wirkungen entsprechen im Wesentlichen denen des Nikotins.

Kürzlich wurde die verfügbare Literatur über Cytisin zur Raucherentwöhnung in einer sehr sorgfältigen und kritischen Übersicht von Jean-Francois Etter zusammengefasst (8). Der Autor beschäftigte sich insbesondere mit den vorliegenden klinischen Studien, aber auch mit Fragen zu Nebenwirkungen und Toxizität. Ausgewertet wurden in dieser Übersicht zehn Untersuchungen mit unterschiedlicher Qualität. In neun dieser Studien wurde das Präparat Tabex® (1,5 mg Cytisin pro Tablette) angewandt. Die Behandlungsdauer lag meist bei drei Wochen. In den ersten Tagen betrug die

Dosis sechs Tabletten/Tag, sie wurde dann kontinuierlich auf zwei Tabletten/Tag reduziert.

Neben diesen Studien gibt es eine russische Untersuchung, bei der Filmtabletten mit je 1,5 mg Cytisin oder 0,75 mg Cytisin plus 0,75 mg Anabasin zur buccalen Anwendung kamen (9,10,11). Verabreicht wurden vier bis sechs dieser Filmtabletten/Tag über fünf Tage. Anschließend wurde die Dosis bis zum 15. Tag reduziert.

In allen diesen Studien wurde eine Abstinenz vom Rauchen erzielt. Sie unterlag jedoch erheblichen Schwankungen. Als Ursache für diese Diskrepanz werden vom Autor unterschiedliche Studiendesigns, unterschiedliche Kontrollen, unterschiedliche Erfassung der einzelnen Patienten und Probleme bei der Randomisierung genannt (8). Weiterhin erfolgten in manchen Fällen zusätzliche Maßnahmen, wie unter anderem autogenes Training. In einigen plazebokontrollierten Studien doppelblind und nicht doppelblind erfolgte die Gabe von Tabex® über drei Wochen (8). Mittelt man die Daten aus diesen Studien, zeichnet sich ab, dass die Abstinenzrate unter Cytisin etwa vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Therapie bei zirka 52 %, nach sechs Wochen bei zirka 30 % und nach zwei Jahren bei 20 % liegt. Zieht man jedoch die jeweilige Abstinenzrate nach Placebo ab, so verbleiben für die Cytisinwirkung als solche nach vier bis sechs Wochen lediglich 16 %, nach sechs Monaten 14,5 % und nach zwei Jahren nur noch 7,9 % übrig.

Man sieht also aus den Daten, dass lediglich zirka 50 % der Probanden überhaupt auf die Therapie reagiert haben und die Nachhaltigkeit sehr rasch abnimmt. Darüber hinaus scheinen psychologische Einflüsse in diesen Studien einen nicht unerheblichen Effekt zu besitzen, wie dies die relativ hohen Abstinenzraten der Placebogruppe zeigen.

Nebenwirkungen/Toxizität

Die Nebenwirkungen des Cytisins entsprechen im Wesentlichen denen des Nikotins. Aufgetreten sind Geschmacks-

und Appetitänderung, trockener Mund, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Tachykardie, leichte Erhöhung bzw. aber auch leichte Erniedrigung des Blutdrucks, Herzstechen und Durchfall.

Was die Toxizität beim Menschen anlangt, so liegt darüber wenig publiziertes Material vor. Es ist jedoch allgemein bekannt, dass Goldregen "giftig" ist.

Vareniclin

Ausgehend vom Cytisin erfolgte von der Firma Pfizer die Entwicklung des Vareniclins. Vareniclin ist seit 01.03.2007 als Nichtraucherpille unter dem Namen Champix® auch in Deutschland auf ärztliche Verordnung verfügbar. Vareniclin ist ein selektiver partieller Nikotin-Acetylcholin-Agonist, der sich wie Cytisin spezifisch an Alpha-vier- und Beta-zwei-Nikotinrezeptoren bindet (12). Es besitzt einerseits Wirkungen des Nikotins, die jedoch schwächer sind als die des Nikotins und andererseits vermindert es Wirkungen des Nikotins, weil es durch seine höhere Affinität zum Rezeptor nur eine geringere Bindung von Nikotin am Rezeptor zulässt. Von den oben angesprochenen Rezeptoren wird angenommen, dass sie die Eigenschaften des Nikotins hinsichtlich der Freisetzung von Dopamin modulieren (10,11,12). Da die Wirkung von Vareniclin auf die Freisetzung von Dopamin nur 35–60 % dessen beträgt, was nach Nikotin beobachtet wird (12), könnte dieses theoretisch dazu beitragen, dass sowohl Sucht als auch Entziehungssymptome abgeschwächt werden.

Zum Vareniclin liegen zwei klinische kontrollierte Studien vor (13,14). In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblind und plazebokontrollierten Phase-II-Studie an gesunden Rauchern zwischen 18 und 65 Jahren wurden Untersuchungen zur Dosisfindung, Verträglichkeit und Sicherheit durchgeführt. Von drei verschiedenen Dosierungsschemata (0,3 mg/Tag, 1,0 mg/Tag und 2 x 1,0 mg/Tag) war die zweimalige Gabe von 1 mg Vareniclin – gemessen im Kohlenmonoxidtest – am wirksamsten. Bei dieser Dosierung betrug die Abstinenzrate nach 4–7 Wochen 40,8 % nach

4–12 Wochen 28,8 %, nach 4–24 Wochen 20,8 % und nach 4–52 Wochen 14,4 %. Die Plazebowerte werden mit 13,8 %, 10,6 %, 7,3 % und 4,9 % angegeben. Berücksichtigt man jedoch noch die Plazebowerte, so verbleiben für das Vareniclin als solches unter den gegebenen Bedingungen lediglich 27 % versus 18,2 % versus 13,5 % versus 9,5 % (13). Der Plazeboeffekt ist daher auch hier erheblich.

Diese Studie zeigt also bei einmaliger Therapie über sechs Wochen eine Dosisabhängigkeit der Wirkung mit der höchsten Abstinenzrate bei Gabe von 2 x 1 mg/Tag. Wenn es jedoch bei einer einmaligen Behandlung bleibt, so ist die Nachhaltigkeit auf das Jahr gesehen ähnlich wie beim Cytisin gering. Vareniclin scheint daher kaum besser zu sein als die drei- bis vierwöchige Behandlung mit Cytisin.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen des Vareniclins sind wiederum ähnlich wie beim Nikotin und Cytisin und auch dosisabhängig. Vor allen Dingen zeigte sich Übelkeit und zwar in 42–60 % der mit 2 x 1 mg/Tag Vareniclin behandelten Raucher. Diese Nebenwirkung war jedoch dann geringer, wenn mit einer einschleichenden Dosis begonnen wurde (sieben Tage nur eine Dosis von 1 mg, danach 2 x 1 mg/Tag).

Als weitere Nebenwirkungen treten Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, abnorme Träume, Geschmacksveränderungen, Dyspepsie, Blähungen und Verstopfung sowie Atemwegsinfekte, Schwächegefühl, gesteigerter Appetit und trockener Mund auf.

Beurteilung

Cytisin:

Wenngleich die vorliegenden Untersuchungen für eine Wirkung zur Erzielung von Entwöhnung bei Rauchern sprechen, ist die Datenlage diffus. Es ist daher notwendig, qualifizierte klinische Studien durchzuführen, um eine endgültige glaubwürdige Bestätigung für Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu erhalten. Derartige Studien sollten den Vergleich zu etablierten Entwöhnungsstrategien beinhalten. Wegen der Gefahr einer Vergiftung, insbesondere bei Kindern oder bei hohen Dosen, darf ein solches Produkt nicht auf dem freien Markt gehandelt werden. Im Gegenteil, es muss den Zulassungsbestimmungen des Arzneimittelgesetzes genügen. Es ist inakzeptabel, dass das Präparat Tabex® über das Internet ohne Rezept zu beziehen ist, da die unkontrollierte Anwendung ein Gefährdungspotential für den Anwender darstellt.

Vareniclin:

Vareniclin, seit 01.03.2007 in Deutschland unter dem Namen Champix® auf dem Markt, wird als gut tolerierte und neue Therapie für die Raucherentwöhnung angesehen. Allerdings scheint die Nachhaltigkeit der Entwöhnung bei sechswöchiger Behandlung mit Vareniclin kaum besser zu sein als die drei- bis vierwöchige Behandlung mit Cytisin. Eine vergleichende Studie insbesondere versus Nikotin wäre wünschenswert.

Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das beim Verfasser angefordert werden kann.

*Professor Dr. med. H. P. T. Ammon, Tübingen
sekretariat.ammon@uni-tuebingen.de*

FAZIT

1. Weder Cytisin (Champix®) noch Vareniclin (Tabex®) verfügen, verglichen mit der Nikotinbehandlung, über einen neuartigen Wirkungsmechanismus. Die Unterschiede liegen mehr auf der quantitativen Ebene.
2. Beim Vergleich der Nachhaltigkeit in Sachen Abstinenz sind beide nicht besser als die Nikotinbehandlung und die Behandlung mit dem (stark UAW-belasteten) Bupropion.
3. Im Vergleich der Monatskosten zur Nikotinbehandlung (70,00–100,00 Euro) und der Behandlung mit Bupropion (80,00 Euro) ist Vareniclin mit 100,00 Euro etwas teurer. Cytisin

(Tabex®) wird im Internet massiv beworben, mit einem Preis, der ca. ein Drittel dessen beträgt, was die zugelassenen Präparate kosten.

4. Zumindest Cytisin kann als nicht zugelassenes Arzneimittel weder als Ersatz noch als Verbesserung der Therapie zur Raucherentwöhnung angesehen werden. Im Gegenteil, die rezeptfreie Verfügbarkeit auf dem Markt ist mit gesundheitlichen Risiken verbunden.
5. Medikamente zur Raucherentwöhnung sind alle nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig, da sie als Live-style-Medikamente angesehen werden.

Eprodisat in der Behandlung des Nierenbefalls bei AA-Amyloidose

Eine AA-Amyloidose (Serum-Amyloid-Amyloidose, SAA) entsteht auf dem Boden chronisch entzündlicher Prozesse (z. B. Rheumatoide Arthritis, Mittelmeer-

fieber). Fragmente des Serumamyloid A werden in den Geweben als Fibrillen abgelagert. Dies führt zu Proteinurie und fortschreitendem Funktionsverlust. Die

Behandlung der Grundkrankheit kann diesen Prozess vermindern. Glykosaminoglykane (z. B. Heparansulfat) scheinen bei der Fibrillenbildung eine Rolle zu

spielen. Eprodisat ähnelt in seiner Molekülstruktur dem Heparansulfat und ist in Tierversuchen in der Lage, die Ablagerung von AA-Amyloid zu vermindern.

In einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde an 183 Patienten in 27 Studienorten die Wirksamkeit von Eprodisat auf den zusammengesetzten primären Endpunkt Nierenfunktion (Verdopplung des Serumkreatinins oder Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz) oder Tod untersucht (1). Nach 24 Monaten wurde der Endpunkt „terminale Niereninsuffizienz“ nicht signifikant, der oben genannte zusammengesetzte Endpunkt jedoch signifikant beeinflusst. Die Hazard Ratio für ihn betrug 0,58 (95 % Konfidenzintervall 0,37–0,93). Eprodisat schnitt hauptsächlich wegen der Beeinflussung der Nierenfunktion so gut ab: 24 von 89 (27 %) der mit Eprodisat und 38 von 94 (40 %, $p = 0,06$) der mit Plazebo behandelten Patienten verschlechterten sich in ihrer Nierenfunktion. Die Reduktion des absoluten Risikos (ARR) dieses zusammengesetzten Endpunktes betrug demnach 13 % (40–27 %), woraus sich eine NNT von 8 errechnet. Fünf Patienten in beiden Behandlungsgruppen verstarben. Interessanterweise wurde die Größe der Proteinurie, die ja immer als Marker für eine drohende Verschlechterung der Nierenfunktion gilt, nicht beeinflusst. Die Autoren versuchen dies so zu erklären: Der Serumamyloid A Spiegel (SAA) wird durch das Medika-

ment nicht beeinflusst, sondern lediglich dessen Fibrillenbildung. Dieser Erklärungsversuch erscheint nicht völlig plausibel, denn wäre das SAA das schädigende Agens, müsste doch ein wirksames Medikament dessen Konzentration vermindern.

Obwohl die Autoren viel Mühe auf die Randomisierung der Patienten verwendet haben, bleiben natürlich bei einem so heterogenen Krankengut einige Wünsche offen: Das Serumkreatinin in der Eprodisatgruppe betrug zu Studienbeginn 1,1 mg/dl, der diastolische Blutdruck 78 mm Hg, in der Plazebogruppe 1,3 mg/dl bzw. 82 mm Hg. Allerdings ist die Größe der Studie bei der Seltenheit der Erkrankung bemerkenswert.

Eprodisat wurde zweimal täglich oral eine Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten verabreicht. Es musste in seiner Dosierung der Nierenfunktion angepasst werden (800–1600 mg/Tag).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten unter Studienmedikation nicht häufiger als unter Plazebo auf. Da das Mittel bei uns noch nicht im Handel ist, können Aussagen zu Kosten nicht gemacht werden.

Bei dem zunächst positiven Ergebnis (NNT zur Erreichung des zusammengesetzten Endpunktes = 8) stimmen die fehlende Reduktion der Mortalität, der Proteinurie und die fehlende Beeinflussung des Endpunktes „terminale Niereninsuffizienz“ nachdenklich.

Literatur

1. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP et al.: Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2349-2360.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

In einer ersten doppelblinden randomisierten Studie konnte Eprodisat die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit AA-Amyloidose signifikant vermindern (NNT 8). Wenn sich diese günstigen Ergebnisse bestätigen und auch bei Patienten mit anderen

Amyloidoseformen (AL-Amyloidose, familiäre Formen, eventuell sogar Morbus Alzheimer) erzielen ließen, wäre dies ein Lichtblick in der Behandlung dieser Erkrankungen, denen wir bisher hilflos gegenüberstehen.

Vorhofflimmern: Warfarin auch bei hochbetagten Patienten?

Vor einiger Zeit beurteilten wir die ACTIVE-W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan für prevention of Vascular Events)-Studie (1). Das Fazit lautete: Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren sollten weiterhin mit oralen Antikoagulantien¹⁾ antithrombotisch behandelt werden. Die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (75–100 mg/Tag) plus Clopidogrel (75 mg/Tag) hat sich als (allerdings nur geringfügig) unterlegen erwiesen. Wir

empfehlen diese deutlich teurere Kombination nur als Alternative (als Off-label-use), wenn eine orale Antikoagulation nicht indiziert oder schwer durchzuführen ist (1). In ACTIVE-W wurden Patienten im Alter von 70 ± 9 Jahren einbezogen.

BAFTA

In die BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged)-Studie werden deutlich ältere Patienten (81 ± 4

Jahre) aus 260 Hausarztpraxen in England und Wales rekrutiert (2). Da die Anwendung von Warfarin bei älteren Patienten zunehmend problematischer wird, war ein Vergleich von Warfarin mit ASS durchaus gerechtfertigt (Tabelle 1).

Es ist erkennbar, dass Warfarin wirksamer ist als ASS. Das betrifft auch alle Subgruppen: Alterskohorten: 75–79, 80–84, 85 +; Frauen, Männer; vorhergehende Warfarinbehandlung: ja/nein; Schlaganfall/TIA-Anamnese: ja/nein. Da-

mit könnte man das Ergebnis auf sich beruhen lassen.

Trotzdem sollte bei älteren Patienten mit einer Warfarin-Antikoagulation sehr restriktiv umgegangen werden. Das geht auch aus der BAFTA-Studie hervor: Ursprünglich wurden 4.639 Patienten als studientauglich befunden, davon wurden jedoch vor der endgültigen Aufnahme 3.666 Patienten (= 79 %) ausgeschlossen. Die Ursachen waren vielfältig: Rheumatischer Herzschaden, intrakranielle Hämorrhagie in den letzten fünf Jahren, peptisches Ulkus im vergangenen Jahr, Ösophagusvarizen, Allergie, terminaler Zustand, operative Eingriffe während der letzten drei Monate, Blutdruck > 180/ > 110 mmHg, Hausarzturteil, Patientenentscheidung. Es wurden also nur 21 % der ursprünglich vorgesehenen Patienten definitiv randomisiert!

In der Praxis muss beachtet werden, dass es viele Gegenanzeigen, Anwendungsbeschränkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gibt, die die Anwendung von Cumarinderivaten ausschließen oder zumindest einschränken.

Hinzu kommen Probleme der Therapie-treue und der Monitoringkosten.

Völlig unnötig ist die Kombination von oralen Antikoagulantien mit Thrombozytenaggregationshemmern, wie in der WAVE (Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation)-Studie demonstriert wurde (3).

Wir dürfen gespannt sein, was die Zukunft bringt. Zu denken wäre an den oralen Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, der gegenwärtig in verschiedenen Studien gegen Warfarin/Marcumar geprüft wird.

Literatur

1. Meyer FP: Antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien bei chronischem Vorhofflimmern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 7–8.
2. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised con-

trolled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
3. Anand S, Yusuf S, Xie C et al.: Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–227.

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

¹⁾ In den USA ist Warfarin gebräuchlich, in Deutschland Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom® und Generika). Grundsätzliche Unterschiede zwischen beiden Arzneimitteln bestehen nicht.

FAZIT

Eine Antikoagulation mit Warfarin ist auch bei hochbetagten Patienten bei der Reduktion des Schlaganfallrisikos effektiv. Sie ist aber assoziiert mit einem höheren Risiko für Hämorrhagien infolge von Komorbidität, Komedikation und Monitoringproblemen (INR-Einstellung). ASS ist weniger wirksam, aber auch weniger risikoreich. Für ältere Patienten bleibt ASS deshalb im Zweifelsfall eine akzeptable Alternative.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Psychogene Wirkung von Antiinfektiva

Unlängst erreichten die gemeinsam vom BfArM und der AkdÄ geführte Datenbank zur Erfassung Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) Berichte zu psychotischen Störungen unter Anwendung von Antiinfektiva. Dabei fielen Berichte über fünf Patienten auf, die mit dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin behandelt wurden, außerdem drei Fälle unter dem Antimykotikum Terbinafin und ein Fall unter dem Virustatikum (Neuraminidasehemmstoff) Oseltamivir. Die Patienten wurden aufgrund von Infektionskrankheiten wie Sinusitis, fieberhafte Bronchitis, Pneumonie, Helicobacter pylori – positive Gastritis, Nagelmykosen bzw. Influenza behandelt. Das Alter der Clarithromycin-Patienten lag zwischen 31 und 62 Jahren, die Terbinafin-Patienten waren zwischen 24

und 60 Jahre und die Oseltamivir-Patientin 55 Jahre alt. Eine der Clarithromycin-Therapien, zwei der Terbinafin-Therapien und die Oseltamivir-Therapie waren Monotherapien. In Kombination mit Terbinafin (Verstoffwechslung über die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2D6 und 3A4) wurde der Betablocker Metoprolol, der als Hemmstoff des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 gilt und der Cholesterin-Synthese-Hemmstoff Atorvastatin, der als Hemmstoff des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 gilt, gegeben. Eine erhöhte Terbinafinkonzentration ist bei diesem Patienten wahrscheinlich, wurde aber nicht gemessen. Mit Cefixim und Omeprazol wurden in Kombination mit Clarithromycin weitere Wirkstoffe verabreicht, für die bereits über psychotische Reaktionen berichtet

wurde. Wir nehmen dies zum Anlass, zusammenfassend über das Problem Antiinfektiva/psychotische Störungen zu berichten.

Medikamentös induzierte organische Psychosen

Viele Arzneimittel und/oder das Absetzen von Arzneimitteln (Tabelle 1) können psychotische Störungen hervorrufen. Dies betrifft häufig auch Arzneimittel, die primär nicht in der Psychiatrie eingesetzt werden. In den Fachinformationen von gut zwei Dritteln aller Medikamente finden sich diesbezüglich Hinweise. Ende 2003 machten psychiatrische Reaktionen 11 % (!) der in der gemeinsamen UAW-Datenbank von AkdÄ und BfArM gespeicherten Spontanmel-

dungen aus (vgl. Tabelle 3 und 4). Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 3 aufgeführt, insgesamt 6,3 % betrafen Halluzinationen.

Schwerere Fälle ähneln Psychosen, die durch Alkohol, illegale Drogen (Opiate, Halluzinogene, Cannabis) und Toxine (Kohlenmonoxid, Zyanide, Schwermetalle, Cholinergika wie Organophosphate) ausgelöst wurden. Die Symptomatik reicht von Schlafstörungen, Alpträumen, Ängstlichkeit, Depression, Hyperaktivität, Irritabilität und bizarrem Verhalten bis hin zu Manie, Delir, Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Suizidalität. Entzugserscheinungen können nach Absetzen entsprechender Medikamente innerhalb der ersten zwei Tage in Form eines Delirs mit akustischen, taktilen und visuellen Halluzinationen sowie illusionären Verknüpfungen auftreten. Patienten, die von derartigen Symptomen befallen werden, können unter dem Bild einer akuten endogenen Psychose in der psychiatrischen Praxis, vor allem aber in der Allgemein- und Hausarztpraxis vorstellig werden (1–4).

Antiiinfektiva

Den antimikrobiell wirksamen Substanzen, Virustatika und Antimykotika kommt bei der Auslösung zentralnervöser Reaktionen eine besondere Rolle zu (Tab. 2). Bekannt geworden sind insbesondere Fallberichte mit depressiven Störungen inklusive akuter Suizidalität unter Gyrasehemmern (fluorierten Quinolonen wie Ofloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin), aber auch Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), den Beta-Lactamase-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine), den Antimalariamitteln (Disulfiram, Chloroquin, Mefloquin), Virustatika wie den Interferonen, Aciclovir und den antiretroviralen Therapeutika wie Efavirenz, unter Antituberkulostatika und den Antimykotika. Psychiatrische Reaktionen machen 10–25 % der UAW-Meldungen zu antiviralen Substanzen aus. Wirklich ausgeschlossen werden kann kein Wirkstoff. Bei den Beta-Lactamen sind allerdings sehr hohe Blutkonzentrationen eine Voraussetzung, die fast nur bei eingeschränkter Nierenfunktion und nicht re-

Tabelle 1: Substanzgruppen und Substanzen mit (unterschiedlich ausgeprägtem) Potential zur Auslösung psychotroper Nebenwirkungen (nach 7).

Substanzgruppen	Beispiele
Analgetika	NSAR, insbesondere Indometacin, Sumatriptan
Anticholinergika	Biperiden, Atropin
Antidementiva	Donepezil
Antidepressiva	NSMRI, Venlafaxin
Antiepileptika	Phenytoin
Antihistaminika	–
Antihypertensiva	ACE-Hemmer, Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitroprussidnatrium
Antiiinfektiva	siehe Tabelle 2
Glukokortikoide	Prednison, Dexamethason
Zentral wirksame Sympathomimetika	Phenylephrin
Hormonelle Kontrazeptiva	–
Immuntherapeutika	Interferon alfa, Betaferon
H ₂ -Antagonist	Cimetidin
Herz-/Kreislauf-Medikamente	Acetazolamid, Digoxin, Disopyramid, Etacrynsäure, Methyldopa, Procainamid, Chinidin, Theophyllin
Hypnotika	Zolpidem
Muskelrelaxantien	Baclofen, Tizanidin
Narkotika	Opioide (z. B. Fentanyl)
Neuroleptika	Chlorpromazin, Thioridazin, Clozapin, Olanzapin
Parkinsonmedikamente	Levodopa
Vitamin A-Derivate	Isotretinoin

Tabelle 2: Antiiinfektiva mit Potential zur Auslösung psychotroper Wirkungen

Antiiinfektivum-Gruppe	Substanzen/-Gruppen (Beispiele)
Antimykotika	Voriconazol
Antimalaria-Mittel	Mefloquin
Virustatika	Aciclovir Antiretrovirale Therapeutika
Antimikrobiell wirksame Substanzen	
Beta-Lactam-Antibiotika	Penicilline Cephalosporine
Fluorochinolone	Ofloxacin Ciprofloxacin
Makrolidantibiotika	Clarithromycin
Nitroimidazole	Metronidazol
Sulfonamide	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
Antituberkulostatika	Isoniazid Rifampicin

Tabelle 3: Psychiatrische Reaktionen als UAW. Die 40 häufigsten Symptome (Recherche vom 06.05.2005: 21.884 Fallberichte in der gemeinsamen Datenbank vom BfArM und der AkdÄ)

Rang	UAW-Term	Anzahl der Berichte in Prozent
1	Nervosität	14,0 %
2	Somnolenz	12,5 %
3	Verwirrung	11,2 %
5	Depression	9,1 %
7	Angst	8,5 %
8	Suizidversuch	8,3 %
9	Agitiertheit	7,6 %
12	Psychose	6,9 %
13	Halluzinationen	6,3 %
14	Schlafstörungen	5,8 %
18	Asthenie	4,8 %
20	Insomnia	4,5 %

Tabelle 4: Psychiatrische Reaktionen als UAW. Die 40 häufigsten Stoffe/Kombinationen (Recherche vom 06.05.2005: 21.884 Fallberichte in der gemeinsamen Datenbank vom BfArM und der AkdÄ)

Rang	Wirkstoff	Anzahl der Berichte in Prozent	Anzahl der Fälle
1	Metall-Legierung	3,5 %	761
9	Mefloquin	1,6 %	340
12	Ofloxacin	1,3 %	288
16	Interferon	1,0 %	227
20	Ciprofloxacin	1,0 %	211
23	Moxifloxacin	0,9 %	193
27	Ribavirin	0,9 %	187
40	Ciclosporin	0,7 %	145
> 40	Clarithromycin	0,6 %	142
> 40	Aciclovir	0,5 %	113
> 40	Itraconazol	0,5 %	62

duzierter Dosierung erreicht werden. Die AkdÄ hat hierzu berichtet (5;6).

Warum gerade Antiinfektiva ZNS-toxisch wirken können, bleibt spekulativ, vor allem auch mit Blick auf die ihrerseits ja auch völlig unterschiedlichen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen. Wahrscheinlich ist die Häufung der Meldungen zu Antiinfektiva lediglich ein Zahlenphänomen und wird durch die weite Verbreitung der Antiinfektiva suggeriert. Die Rolle des Immunsystems bei

psychiatrischen Symptomen steht seit Jahren im Mittelpunkt des Interesses, ohne dass bislang genaue Zusammenhänge erkannt wurden. Bei Infektionskrankheiten verändert sich aber auch die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Bei der gleichzeitigen Verabreichung mehrerer Medikamente kommt es zu Wirkverstärkungen (pharmakodynamische Interaktion) und zu Änderungen der Wirkstoffkonzentrationen im Gehirn (pharmakokinetische Interaktion). Der gleichzeitige Genuss von Alkohol kann

eine potentielle Toxizität des ZNS-verstärken. Unter anderem werden aber auch antagonistische Effekte auf Neurotransmitter (GABA) oder Pyridoxin, die Produktion neurotoxischer Substanzen und die Hemmung der Proteinsynthese im Gehirn in Betracht gezogen.

Insgesamt sind medikamentös induzierte Psychosen eher selten. Manche Patienten reagieren aber empfindlicher als andere. Es ist nicht bekannt, welche Faktoren dazu beitragen: Individuell gibt es genetisch- und interaktionsbedingte Unterschiede in der Eliminationsfähigkeit der Leber und Nieren, die zu unterschiedlichen Konzentrationen eines bestimmten Medikamentes im Blut und damit potentiell auch dem Gehirn führen können. Bei einigen Patienten wurde beim Auftreten von Psychosen eine deutliche Erhöhung der Wirkstoffkonzentration nachgewiesen. Auffallend ist auch, dass viele dieser Erscheinungen im höheren Lebensalter (> 60 Jahre) auftreten, wo sie auf keinen Fall mit einer beginnenden Demenzerkrankung verwechselt werden sollten.

Literatur

1. Kasper S, Jung B: [Psychiatrically relevant side effects of non-psychopharmacological pharmacotherapy]. *Nervenarzt* 1995; 66: 649–661.
2. Keller S, Frishman WH: Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev* 2003; 11: 73–93.
3. Müller-Oerlinghausen B, Schmidt LG: Psychische Störungen durch Arzneimittel. In: Faust V (Hrsg.): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für die Praxis*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 2007; 791–797.
4. Poser S, Poser W: [Toxic effects of drugs on the central nervous system]. *Nervenarzt* 1983; 54: 615–623.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Bei Verordnung von Gyrasehemmern auf ZNS-Reaktionen achten! *Dtsch Arztebl* 1986; 83: 676.
6. Wolfersdorf M, Müller-Oerlinghausen B: Gyrasehemmer, Depressivität und

Suizidalität. MMW Munch Med Wochenschr 1998; 140: 113–116.

7. Goepfert C, Haen E: Häufig unerkannt: Medikamentös induzierte Psychosen. Neurotransmitter 2005; 16 (Heft 1): 66–71

*cand. rer. nat. Theresa Sorgenfrei,
Regensburg*

*cand. rer. nat. Susanne Rutzinger,
Regensburg*

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

FAZIT

Bei akuten psychotischen Symptomen in der Allgemein- und Hausarztpraxis sollten insbesondere bei der Therapie mit Antiinfektiva immer auch medikamentös induzierte Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Betracht gezogen werden. Bei Kenntnis der Zusammenhänge ist dann nicht immer eine Überweisung in die Facharztpraxis oder gar eine stationäre Einweisung notwendig. Therapie der Wahl ist das Absetzen des in Frage

kommenden Medikamentes. Gegebenfalls kann eine Screening-Substanzsuche im Urin des Patienten wertvolle Informationen liefern. Je nach Eliminationshalbwertszeit werden sich die Symptome in aller Regel binnen weniger Stunden bis Tage von alleine zurückbilden, eine antipsychotische Therapie wird nur in den wenigsten Fällen notwendig sein.

Zitate

Influenzaimpfung wichtig für Ältere

In den USA müssen jedes Jahr infolge einer Influenza und ihren Komplikationen ca. 186.000 zusätzliche Krankenhauseinweisungen vorgenommen werden. Die jährliche Exzessmortalität wird auf 44.000 geschätzt. Vorwiegend sind ältere Personen betroffen. Die jährliche Influenzaimpfung Älterer gilt zwar als eine Erfolg versprechende Präventionsmaßnahme, ist aber nicht frei von skeptischen Vorurteilen. Immerhin beschränkten sich bisherige Effektivitätsstudien auf eine bzw. nur wenige Influenzasaisons.

Jetzt wird in einer Publikation (1) über eine klinische Studie an Personen im Alter von > 65 Jahren über den Zeitraum von zehn Influenzasaisons berichtet. In den Jahren zwischen 1990 und 2000 wurden in 18 Kohorten von je 20.000 selbstständig (z. B. nicht in Heimen) lebenden älteren Menschen Daten gesammelt. Diese Personen wurden im

Rahmen eines Gesunderhaltungsprogramms betreut. Zusammen genommen ergaben sich 713.872 Personensaisons.

Die Wirksamkeit des Influenzaimpfstoffes wurde durch den Vergleich von 298.623 ungeimpften mit 415.249 gegen Influenza geimpften Personen ermittelt. Während der ausgewerteten zehn Influenzasaisons gab es 4599 Krankenhausbehandlungen wegen Pneumonie oder Influenza und 8796 Todesfälle. Die Influenzaimpfung war mit einer deutlichen iReduktion des Hospitalisierungsrisikos (Odds-ratio¹⁾ 0,73; 95 % CI 0,68–0,77) und mit einer noch eindrucksvolleren Reduktion des Mortalitätsrisikos (Odds-ratio 0,52; 95 % CI 0,50–0,55) assoziiert. Die Analyse verschiedener Untergrup-

¹⁾ Die Odds-ratio gibt an: Wenn das Risiko der Nichtgeimpften = 1 ist, beträgt das der Geimpften 0,73. Anders ausgedrückt: Auf 100 Krankenhauseinweisungen der Nichtgeimpften kamen 73 der Geimpften.

pen nach Geschlecht, Grundkrankheiten, ambulantärztlicher Betreuung o. ä. zeigte jeweils ebenfalls eine Effektivität der Impfung auf unterschiedlichem Signifikanzniveau.

Literatur

1. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al.: Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007; 357: 1373–1381.

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

FAZIT

Die Influenzaimpfung von Personen im Alter von > 65 Jahren hat sich in einer umfangreichen, klinischen Studie über einen Zeitraum von zehn Jahren mit Reduktion von Hospitalisierungen und Exzessmortalität als effektiv erwiesen.

Diagnose: Osteopenie – Welches Vorgehen in der Praxis?

Die osteodensitometrische Definition nach WHO (1) bezeichnet Knochendichtewerte unterhalb minus 2,5 Standardabweichungen (SD) unter der Mittellinie

gesunder Menschen um 30 Jahre (sogenannte Peak-bone-mass) als Osteoporose, der Bereich zwischen minus 1 und minus 2,5 SD wird Osteopenie, also „zu

wenig Knochen“ genannt. Was ist die therapeutische Konsequenz dieses Befundes? Anzumerken ist noch, dass das Vorliegen einer Fraktur nach inadäqua-

tem Trauma die Diagnose zur „manifesten“ Osteoporose ausweitet.

An einem typischen Beispiel wird im New England Journal of Medicine eine sinnvolle Strategie entwickelt (2): Wie soll der Arzt eine 55-jährige Frau beraten, die seit fünf Jahren postmenopausal ist, 48 kg wiegt, 160 cm groß ist, nicht raucht, täglich ein bis zwei Gläser Wein trinkt, nie Glukokortikoide einnahm, bisher keine Frakturen erlitt, deren Mutter aber mit 70 Jahren eine Schenkelhalsfraktur hatte, wenn bei ihr die Knochendichte an der Wirbelsäule minus 1,7 SD und am Schenkelhals minus 1,5 SD beträgt und damit eine Osteopenie vorliegt?

In den USA findet sich die Osteopenie bei 39 % der postmenopausalen Frauen (3), d. h. bei 26,9 Millionen Individuen. Offensichtlich kann der Knochendichtewert allein mit seiner begrenzten Bedeutung für die Frakturvorhersage für die Zukunft keine ausreichende Basis für ein sinnvolles Vorgehen sein – das Einbeziehen weiterer Risikofaktoren ist unabdingbar. Folgende Fragen sind vom betreuenden Arzt zu beantworten:

- Ergibt die Anamnese Hinweise auf Nikotin- oder Alkoholabusus;
- höherdosierte und längerfristige Glukokortikoidtherapie in der Vergangenheit oder aktuell;
- Untergewicht;
- Fallneigung z. B. bei schlechtem Sehen, beginnender Demenz, Psychopharmakaeinnahme;
- Östrogenmangel in jüngeren Jahren (vor 45); niedrige Zufuhr von Kalzium (bzw. Vitamin D);
- reduzierte körperliche Aktivität als Lebensgewohnheit (aber z. B. auch infolge von Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis)?

Notabene: auch das Älterwerden ist ein Risikofaktor, allerdings ohne jegliche Möglichkeit der Einflussnahme, wenn man an die Frage der Prävention denkt. Gab es wirklich keine Fraktur in der Vorgeschichte? Gerade Wirbelbrüche können klinisch stumm verlaufen (Sinterung). Die frühere Fraktur erhöht das Risiko für eine künftige in der Größen-

ordnung der Verdoppelung. Zum Ausschluss eines solchen Wirbelbruches muss nicht unbedingt geröntgt werden, wenn für die Wirbelsäulenknochendichtemessung ein Gerät verwendet wurde, das gleichzeitig Wirbelverformungen (Morphometrie) erfasst.

Ist die Messung von Knochenstoffwechselmarkern nützlich? Leider nur bedingt und im Einzelfall kaum hilfreich. Zwar zeigen die Therapiestudien an großen Kollektiven, dass die Mittelwerte z. B. unter einer antiresorptiven Therapie von erhöhten Ausgangswerten deutlich abfallen – das Individuum kann hier aber herausfallen. Gründe sind Tagesschwankungen, Laborunterschiede, vorausgegangene Frakturen u. a. Die Autoren von (2) schließen daher: „Die routinemäßige Messung dieser Marker bei der Beurteilung von Patienten mit Osteopenie kann derzeit nicht empfohlen werden“.

Hilft das sonstige Labor? Hier ist zunächst der klinische Eindruck des Arztes gefragt. Zum Ausschluss asymptomatischer Erkrankungen, die eine sekundäre Osteoporose induzieren können, sind Basis-Laborprogramme bewährt (4;5). Kalzium, Phosphat und die alkalische Phosphatase sind hier eingeschlossen. Sind die Anamnese (Frage nach regelmäßigem Konsum von Milchprodukten) und der klinische Eindruck (Hautpigmentierung) hinsichtlich der Vitamin D-Versorgung fragwürdig, ist die Bestimmung des 25-OH-Vitamin D im Blut indiziert. Bestätigt sie einen Mangel, sollte eine Substitution vor der Initiierung einer pharmakologischen Therapie erfolgen.

An die Bestandsaufnahme aller Risiken schließt sich die Entscheidung an: verspricht die Elimination bestimmter aufgedeckter Risiken eine Besserung auch der Knochendichte, die in ein bis drei Jahren der weiteren Beobachtung belegt werden sollte, oder ist von vornherein an eine Intervention mit spezifischen osteotropen Medikamenten zu denken? Letzteres ist beispielsweise der Fall, wenn eine Frau eine Osteopenie aufweist, obwohl sie sportlich ist, sich knochengünstig ernährt und weder raucht noch trinkt. Umgekehrt: hat die Anam-

neseerhebung und Untersuchung ein beeinflussbares Defizit ergeben, sollte zunächst dieses behoben und der Erfolg abgewartet werden. Folgende Interventionsebenen stehen offen:

Optimierung der Kalziumzufuhr. Die gesamte tägliche Kalziumeinnahme sollte postmenopausal 1.200 mg besser 1.500 mg Kalzium betragen. Garantiert die Ernährung (einschließlich Getränke) diese Menge nicht, sollte substituiert werden.

Optimierung der Vitamin D-Versorgung. Die Bedarfsfestlegung ist hier schwieriger (Minimum: 400 IE/Tag), da der Bedarf mit dem Älterwerden in nicht exakt bekanntem Umfang wächst und die Eigenproduktion unter dem UV-Licht der Sonne abnimmt. Im Zweifelsfall ist an eine Substitution im Bereich von 400 bis 800 IE/Tag zu denken, wobei in Studien mit dem Ergebnis der Abnahme von Wirbelfrakturen auch bis zu 2.000 IE/Tag verabreicht wurden. Das Risiko von Nebenwirkungen (Nierensteine) ist im Auge zu behalten.

Optimierung der körperlichen Belastung. Knochen wird durch Bewegung auf- und durch Immobilisierung abgebaut. Im Aufbautraining sind gewichtsbezogene Übungen vorzuziehen. Auch Gehen ist bei ausreichender Regelmäßigkeit nützlich. Unterschätzt wird sicherlich das Schwimmen, da es die Knochendichte nicht erhöht und damit aus dem „osteodensitometrischen Weltbild“ herausfällt.

Nicht rauchen sowie der Abbau eines übermäßigen Alkoholkonsums sind weitere Möglichkeiten des Knochenschutzes.

Viele Aspekte sind weiterhin ungewiss und nicht genügend oder überhaupt nicht untersucht. So ist bei den Versuchen, ein globales Zehnjahresrisiko für osteoporotische Frakturen zu berechnen, die unterschiedliche Epidemiologie der Wirbelfrakturen und der Schenkelhalsfrakturen zu bedenken. Messungen an einer Stelle (Wirbelsäule versus Schenkelhals) reflektieren nicht unbedingt das Risiko an der anderen, die sinn-

volle kombinierte Messung ist nicht unbedingt überall Standard. Der Einfluss der Körpergröße ist noch nicht ausreichend erforscht. Bei Männern ist die Datenlage noch unbefriedigender. Hinsichtlich des Zeitraums bis zur Kontrollmessung zur Beurteilung der Wirksamkeit des eingeschlagenen Weges der Intervention werden zwei bis drei Jahre diskutiert, wobei Fälle mit ausgeprägter Osteopenie (unter minus 2 SD) jährliche Kontrollen rechtfertigen.

In ihren Empfehlungen für eine rationale Verschreibung zur Prävention der Osteoporose¹⁾ zählt die hier referierte Arbeit den Zulassungsstatus durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) auf: als Bisphosphonate: Alendronat, Risedronat, Ibandronat; als Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM): Raloxifen; als Östrogene: konjugierte equine Östrogene, 17-beta-Östradiol (Empfehlungen für Deutschland siehe Literatur 4 und 5).

Zurück zum Casus propositus: Diese eher schlanke Frau hat immerhin (zu-

¹⁾ Die Bisphosphonate sind bei uns nur zur Therapie, nicht zur Prävention zugelassen.

sätzlich) eine familiäre Belastung. Ihr sollte zu angemessenem körperlichen Training geraten werden, zu einer täglichen Kalziumzufuhr von 1.200 mg, zu 400 bis 800 IE Vitamin D (andere Patienten könnten auch mehr benötigen). Die Option einer zusätzlichen pharmakologischen Therapie mit Darlegung des jeweiligen Nutzens und Risikos sollte mit ihr ausführlich diskutiert werden, um sie in die Entscheidung einzubeziehen, da bis auf weiteres verlässliche wissenschaftliche Daten zu dieser Frage fehlen. Als Kontrollabstand sind zwei bis drei Jahre zu empfehlen.

Zum Schluss noch ein Hinweis aus der Praxis: Die Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr ist nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Es gibt aber preiswerte fixe Kombinationen, die rezeptfrei in Apotheken erhältlich sind.

Literatur

1. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO, Geneva 1994; Technical Report Series 843.

2. Khosla S, Melton LJ, III: Clinical practice. Osteopenia. N Engl J Med 2007; 356: 2293–2300.

3. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al.: Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164: 1108–1112.

4. AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Februar 2003; Band 19, Sonderheft 1.

5. Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e.V.: Osteoporose-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie - bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Langfassung. Stuttgart, New York: Schattauer, 2006

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

FAZIT

Eine Osteopenie, d. h. einen Knochendichtewert zwischen minus 1 und minus 2,5 Standardabweichungen unterhalb der Mittellinie gesunder 30-jähriger Frauen, haben in den USA 39 % der postmenopausalen Frauen = 26,9 Millionen

Individuen. Neben dem Knochendichtewert hat eine exakte Analyse weiterer bekannter Risikofaktoren für das Knochenschicksal zu treten, um die Frage eines individuellen Interventionsbedarfs zu beantworten. Je nach Befundspek-

trum kommt die Behebung erkannter Risiken bzw. die (zusätzliche) pharmakologische Intervention in Betracht; der Erfolg ist adäquat zu kontrollieren.

... Was uns sonst noch auffiel

Vorsicht vor „unabhängiger“ Arzneimittelwerbung, Beispiel: Chinin/Wadenkrämpfe

Wie aufmerksam man gegenüber „unabhängigen“ Mitteilungen sein muss, lehrt uns die folgende Mitteilung:

Chinin als „zweifelhaftes Mittel gegen Wadenkrämpfe und andere Beschwer-

den“ prangert die Zeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ in ihrer aktuellen Ausgabe an. Anlass dazu war eine Empfehlung der „Deutschen Gesundheitshilfe“, die sich zwar als „unabhängig“ bezeichnet, in Wahrheit aber eine Partner-

schaft mit der „Marketing Gesellschaft Deutscher Apotheker“ (MGDA) eingegangen ist.

In Australien wurde 2004 für Chininpräparate die Indikation „nächtliche Wa-

denkrämpfe“ gestrichen. Auslöser waren insgesamt 228 Nebenwirkungsmeldungen zu Thrombozytopenien, von denen sechs tödlich verliefen. Auch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA warnte kürzlich wegen schwerwiegender Sicherheitsbedenken und Todesfällen in Verbindung mit nicht zugelassenen Chininpräparaten. In den USA sind chininhaltige Medikamente ausschließlich zur Behandlung der Malaria zugelassen.

Der „Ratgeber“ der Deutschen Gesundheitshilfe ist von Dr. Wolfgang Grebe verfasst worden und präsentiert Chinin „als Mittel der Wahl“. Auch in der Broschüre

wird betont, dass die Deutsche Gesundheitshilfe unabhängig sei.

Der Leser erfährt nicht, dass Dr. Grebe auf einer Pressekonferenz des Chininherstellers Casella-med aufgetreten ist.

Weitere Informationen:

<http://www.gutepillen-schlechtepillen.de/Werbung-Aufgepasst.28.0.html>

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Christian Wagner

Tel: 0431-64 89 659

www.gutepillen-schlechtpillen.de

Gute Pillen – Schlechte Pillen ist ein Gemeinschaftsprojekt von: Der Arzneimittelbrief, arznei-telegramm und Pharma-Brief. Auch AVP (und damit die AkdÄ) arbeitet in der Redaktion aktiv mit. Alle beteiligten Zeitschriften sind Mitglied der International Society of Drug Bulletins (ISDB)

32. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“

Hinweise zur Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft am 12.01.2008

Vorschau auf das 32. Interdisziplinäre Forum der Bundesärztekammer.

Tagungsort ist das Tagungszentrum Hotel Aquino, Hannoversche Str. 5 b, 10115 Berlin.

Nähere Informationen finden Sie auf der Internetseite der Bundesärztekammer.

**Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
am Samstag, 12.01.2008, 9.00–12.30 Uhr: „Pädiatrische Arzneimitteltherapie“**

Moderation:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin – Prof. Dr. med. Hannsjörg W. Seyberth, Marburg

Themen/Referenten:

Pharmakoepidemiologischer Hintergrund der pädiatrischen Arzneimitteltherapie

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg

Physiologische Besonderheiten des kindlichen Organismus mit Relevanz für die Arzneimitteltherapie

Prof. Dr. med. Hannsjörg W. Seyberth, Marburg

Die neue Rolle von Kindern im Arzneimittelrecht und ihre praktischen Konsequenzen – Was hat mein Kind von der EU?

Prof. Dr. med. Joachim Boos, Münster

Arzneimittelsicherheit und Patientensicherheit in der Pädiatrie

Dr. med. Dirk Mentzer, Langen

Empfehlungen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Kinderkliniken – zugleich ein Bericht des Projekts „Risiken verringern – Sicherheit steigern“

Prof. Dr. Dieter Hart, Bremen

Dr. med. Hans Wille, Bremen

Neue Therapiekonzepte bei der anti-asthmatischen Therapie im Kindesalter

Prof. Dr. med. Gesine Hansen, Hannover