

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

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höfler

Redaktion

N.N.

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,
Telefon: 021 74/74 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 39,- (für Studenten/AiP: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2005

Editorial

Dioxin in Eiern – Ein neues Problem in der Lebensmittelsicherheit? Seite 38

Das aktuelle Thema

Evidence based medicine – nur eine gute Idee? Seite 39

Anpassungsfähig: Wie sich die Risiken einer Einnahme von Antirheumatika im Laufe der Zeit „verändern“ Seite 41

Therapie aktuell

Testosteronsubstitution beim Mann Seite 43

Pharmakotherapie von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen – Lehren aus der aktuellen Entwicklung Seite 45

Bisphosphonate in der Tumorthherapie Seite 48

Blutdruckselbstmessung – wie wichtig ist sie für die tägliche Praxis? Seite 49

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Senkt die regelmäßige Behandlung mit Statinen bei Typ 2-Diabetikern die kardiovaskuläre Mortalität? Seite 50

Im Jahre 2004 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung Seite 52

Parathormon 1–34 = Teriparatid (Forsteo®): Ein neues Osteoporose-Medikament Seite 53

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei welchen Medikamenten kommt es zur Interaktion mit Johanniskraut? Seite 54

Erythromycin und Risiko eines plötzlichen Todes aus kardialer Ursache Seite 55

Das Rhabdomyolyse-Risiko: Unterschiede zwischen den Statinen? Seite 56

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Niere Seite 57

Phototoxische Reaktionen der Haut durch Arzneimittel Seite 60

Zitate

Caspofungin zur antimykotischen Therapie bei Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber Seite 63

Impfung gegen Humanes Papillom Virus (HPV) in einem viel versprechenden Stadium Seite 64

Aus der Praxis – Für die Praxis

Frage eines Hausarztes zur Polio-Impfung Seite 65

Anfrage eines Kinder- und Jugendarztes zu Umckaloabo® Seite 65

Leserzuschrift zu einem Artikel aus AVP 1/2005, Seite 20, Schizophrenie Seite 66

... was uns sonst noch auffiel

HDL-Cholesterin: CETP-Hemmer als neues pharmakotherapeutisches Konzept? Seite 66

Zur Verordnung von Triptanen Seite 66

Wie sich der Medikamentenumsatz vervielfachen lässt Seite 67

In eigener Sache

Verdienstkreuz am Bande für Ulrich Schwabe Seite 68

Dioxin in Eiern – Ein neues Problem in der Lebensmittelsicherheit? Ein Kommentar zu einem aktuellen Thema mit vielen Nullen

Dioxin ist eigentlich im Plural zu verwenden. Dioxine sind eine Gruppe von gemeinsam vorkommenden chemischen Verbindungen. Sie entstehen neben der Produktion in der Chemieindustrie bei Verbrennungsprozessen (Müllverbrennungsanlagen, Otto-Motor). Von den Dioxinverbindungen hat das TCDD (2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin) durch den schweren Chemieunfall 1976 in Seveso traurige Berühmtheit erlangt. Die Bilder der durch schwerste Chlorakne gekennzeichneten Kinder stehen auch heute noch für den Schrecken möglicher Chemieunfälle, und die täglich den Medien zu entnehmenden Fotografien des ukrainischen Präsidenten Juschtschenko führen uns das gleiche Bild aktuell vor Augen.

Neue Berichte zu überhöhten Dioxinbefunden in Eiern frei laufender Hühner könnten daher große Sorgen hervorrufen. Aber wie immer: Sola dosis facit venenum; das Paradigma des Paracelsus ist auch hier zutreffend.

Wie wirkt Dioxin? Die akute Toxizität von Dioxin ist zwischen verschiedenen Spezies sehr unterschiedlich. Die Dosis, bei der 50 % der behandelten Tiere sterben (LD 50), reicht von 2 Mikrogramm/kg beim Meerschweinchen bis zu 5.000 Mikrogramm/kg beim syrischen Hamster. Umgerechnet auf einen 70 kg schweren Menschen betrüge dies 140 Mikrogramm bzw. 35 mg. Spitzenwerte der jetzt als belastet gefundenen Eier lagen bei 20 Nanogramm/1 000 g Eifett (= Dotter). Ein Ei hat 5 – 10 g Eifett, was pro Ei 0,2 Nanogramm (entspricht 0,000 2 Mikrogramm oder 0,000 000 2 mg) Dioxin ausmacht und somit um einen Faktor von 70.000.000 bis 175.000.000 unter der LD 50 vom Meerschweinchen bzw. syrischem Hamster liegt. Damit wird schon er-

sichtlich, dass eine akute lebensbedrohliche Wirkung vom Genuss eines solchen Eis nicht ausgehen kann.

Dioxin hat allerdings einige Besonderheiten: einmal in den Körper aufgenommen, verlässt es ihn praktisch nicht mehr. Die Halbwertszeit liegt bei 60 Jahren. Damit kumuliert einmal aufgenommenes Dioxin im Körper und Dioxin ist praktisch ubiquitär vorhanden. Hohe einmalige und auch wiederholte Dioxinaufnahmen erzeugen Chlorakne, das Immunsystem wird geschädigt und im Tierversuch wurden Geburtsfehler und Störungen der Fruchtbarkeit beobachtet. Ferner traten Tumore in verschiedenen Geweben auf, deren Bedeutung für den Menschen bislang ungeklärt ist.

Weil Dioxin auch in der Umwelt praktisch nicht abbaubar ist, hat man sich entschlossen, sehr restriktive Maßnahmen zu ergreifen, welche die Dioxinbelastung so weit wie möglich verringern. Diese Maßnahmen haben über die letzten zehn Jahre hin zu einer Halbierung der Dioxinbelastung in der Umwelt und auch in Lebensmitteln geführt. Dennoch: Dioxin ist noch immer im Boden enthalten und Hühner, die im Freien umherlaufen, nehmen auch über das Aufpicken vom Boden Dioxin auf, welches sich dann bei der erheblichen Fettlöslichkeit von Dioxin im Eigelb anreichert.

Aber wie steht es mit den gesundheitlichen Bedenken und den Grenzwerten? Aus den oben beschriebenen Tierversuchen, in welchen Geburtsfehler und Störungen der Fruchtbarkeit beobachtet wurden, wurde eine lebenslange tägliche Dosis von 0,001– 0,004 Nanogramm/kg berechnet, die beim Menschen als duldbare Aufnahme angesehen wird. Für einen 70 kg schweren Menschen wären

dies 0,14 Nanogramm täglich. Der Spitzenwert der Freiland Eier von 0,2 Nanogramm liegt darüber. Aber: Haben wir nicht gelernt, dass wir wegen des Cholesterins nicht jeden Tag ein Ei essen sollen?

Warum also die niedrigen erlaubten Werte in den Eiern? Der Wert von etwa 0,03 Nanogramm pro Ei wurde festgesetzt unter der Annahme ungewöhnlicher Essgewohnheiten, z.B. einer erheblichen Aufnahme von Eiern. So sollen auch extreme Eier- und Fleischesser noch unter der täglich duldbaren Aufnahme liegen.

In summa: Bei Beachtung einer cholesterinarmen Ernährung sollte von den stärker als bei Käfighaltung mit Dioxin belasteten Freiland Eiern keine gesundheitliche Gefährdung ausgehen. Paracelsus sei Dank!

AkdÄ

Evidence based medicine – nur eine gute Idee?

In Forschung & Lehre 5/2004 formulierte Haverich (1) explizit, dass „evidence based medicine“ (EBM) den wissenschaftlichen Fortschritt hemme und dass deshalb nachdrücklich vor einer Überbewertung von EBM zu warnen sei. Zwei Jahre zuvor hatte Köbberling (2) fast ein wenig resigniert gesagt: „*Evidenzbasierte Medizin mag eine noch so gute Idee sein, sie liegt aber leider eben nicht im Trend.*“ Führt EBM zu einem „Konkurs der ärztlichen Urteilskraft“, wie Kienle et al. (2003) provokativ fragten (3)? Oder ist EBM eine Hilfe, das „*autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin*“ (Bleuler 1919) langsam abzutragen (4)?

Niemand bezweifelt, dass Einfallsreichtum, Wille zur Innovation und (therapeutische) Risikobereitschaft in der Vergangenheit zum Fortschritt in der Medizin beigetragen haben (1). Leider haben wir aber in den letzten zehn bis 15 Jahren auch wiederholt erkennen müssen, dass viele Neuerungen eher dem Wunschdenken ihrer Initiatoren und/oder dem (legitimen) Profitstreben der einschlägigen Industrie entsprangen. Der Patient war dann zweifach der „Erduldende“ – als Kranker und als Behandler. Die Geschichte vom Auf- und Abstieg der Coxibe ist dafür ein gutes Beispiel.

Nachweisorientierte Medizin

Evidence bedeutet im englischen Sprachraum eine *Methode des Wissenserwerbs*. EBM kann folglich als *nachweisorientierte Medizin* definiert werden. Um die Effizienz therapeutischer Angebote überprüfen zu können, bedarf es prospektiver, multizentrischer, kontrollierter, randomisierter, doppelt verblindeter klinischer Studien. Dabei müssen zum Schutz der Patienten bestimmte Randbedingungen erfüllt sein, z. B. die Einhaltung der Empfehlungen der jeweils aktuellen Version der Deklaration

von Helsinki, der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis und der Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes, außerdem die informierte schriftliche Aufklärung der Studienteilnehmer und deren schriftliche Einwilligung (informed consent), die Meldung der Studie durch den Sponsor an die zuständigen Landesbehörden und die Bundesoberbehörde. Ganz wesentlich ist die Beratung des Leiters der klinischen Prüfung, des Sponsors und der Studienärzte durch die zuständigen Ethik-Kommissionen der Universitäten/Hochschulen und/oder der Ärztekammern der Länder.

Nur unter Einhaltung dieser Prämissen lassen sich Ergebnisse erzielen, die für definierte Patientengruppen valid (zutreffend), reliable (zuverlässig), klinisch relevant und für die Ärzteschaft akzeptabel sind.

Grenzen

Dass auch in der klinischen Forschung – wie bei jeder wissenschaftlichen Arbeit –

Probleme auftreten können, darf nicht verschwiegen werden: Studien können schlecht geplant und nachlässig durchgeführt sein, die Ergebnisse können gefälscht oder geschönt sein, auch ein auf dem 5 % Niveau statistisch signifikantes Ergebnis ist definitionsgemäß in 5 % der Fälle falsch. Statistische Signifikanz ist nicht gleich klinische Relevanz.

In der tabellarischen Übersicht wurden einige Aspekte subsumiert, die zeigen, inwieweit sich der hochselektierte Studienpatient vom konkreten Patienten in der Praxis unterscheidet.

Dass aus diesen Differenzen Probleme resultieren können, wenn Studienergebnisse in die Praxis umgesetzt werden sollen, wird nicht bestritten. Trotzdem dürfen diese kritischen Argumente nicht dazu dienen, wissenschaftliche klinische Forschung zu diskreditieren.

Hinzu kommt, dass es bei den meisten klinischen Studien nicht möglich ist, die Patienten, die tatsächlich von einer Behandlung profitieren, komplex zu cha-

Tabelle 1: Wirksamkeit des Pharmakons unter Studienbedingungen (Efficacy) und Wirksamkeit einer Pharmakotherapie unter Alltagsbedingungen (Effectivness)

„Efficacy“	„Effectivness“
Kontrollierte klinische Studien	Medizinische Wirklichkeit
Homogene Patientengruppen <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien • Ausschlusskriterien 	Heterogene Patientenklientel <ul style="list-style-type: none"> • kaum Selektionsmöglichkeiten • allenfalls Abschieben durch Überweisen
Eng umrissene gesicherte Indikation <ul style="list-style-type: none"> • möglichst keine Komorbidität • möglichst keine Komedikation 	Oftmals wenig gesicherte Indikation mit einer <ul style="list-style-type: none"> • Vielzahl weiterer Erkrankungen, Leiden, Beschwerden und daraus resultierender Zusatzmedikation
Hoch motivierte Teilnehmer <ul style="list-style-type: none"> • Ärzte • Patienten 	Mäßig motivierte Partner <ul style="list-style-type: none"> • Ärzte (unter Zeitdruck) • Patienten (misstrauisch bis hoffnungsvoll)
Wenig Compliance-Probleme <ul style="list-style-type: none"> • sorgfältige und stringente Beobachtung und maximale Dokumentation 	Massive Compliance-Probleme <ul style="list-style-type: none"> • eher lockere Beobachtung und minimale Dokumentation

rakterisieren (5). Nachträgliche Subgruppenanalysen sind dafür ungeeignet.

Wissenschaftlicher Fortschritt durch klinische Studien

Über Jahrhunderte, Jahrtausende dominierten bei der Behandlung kranker Menschen tradierte und/oder persönliche Erfahrungen der Heilkundigen aller Genres, modifiziert durch „göttliche Eingebungen“ und die überlieferten Vorstellungen von Kräuterfrauen usw. Nachfolgend soll an wenigen Beispielen der Arzneimitteltherapie gezeigt werden, wohin es manchmal führte, wenn in der Vergangenheit – als die klinische Forschung noch in den „Kinderschuh“ steckte – Behandlungsmethoden propagiert/etabliert wurden (6;7):

Das Jahr 1991, in dem die CAST-Studie publiziert wurde, war ein denkwürdiges Jahr für die rationale Pharmakotherapie – zumindest für alle diejenigen, die den Mut hatten, hinzuzulernen und tradierte Erfahrungen zu hinterfragen. Neben die persönliche Erfahrung des Arztes trat die wissenschaftliche Erfahrung.

Antiarrhythmika

Über viele Jahre wurde davon ausgegangen, dass durch die erfolgreiche Beseitigung potenziell lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien nach einem Herzinfarkt die Prognose der Patienten verbessert werden könne. Die Behandlung solcher Patienten mit Antiarrhythmika war deshalb „Goldstandard“. 1991 wurde die CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)-Studie veröffentlicht. In ihr wurden die Antiarrhythmika Encainid und Flecainid gegen Placebo vergleichend untersucht. Nach einer Zwischenauswertung wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da unter Encainid und Flecainid 10,2% bzw. 5,9% der Patienten verstorben waren, unter Placebo aber nur 3,5%! Wie wir heute wissen, kam dieses Ergebnis dadurch zu Stande, dass unter dem Einfluss der Ethik-Kommissionen nur Patienten mit geringfügigen Arrhythmien rekrutiert wurden sowie solche, für die aus heutiger Sicht das Behandlungsrisiko größer war als das Krankheitsrisiko.

Durch diese Antiarrhythmika wurde die Prognose der behandelten Patienten also nicht verbessert, wie man allgemein vermutet hatte, sondern verschlechtert.

Digitalis

Vor etwa 230 Jahren erfuhr der englische Arzt William Withering (1741–1799) von einer Kräutermischung, mit der man in der Lage sein sollte, Patienten von der Wassersucht zu heilen. Seit dieser Zeit wird Digitalis bei den unterschiedlichsten Indikationen eingesetzt, in den letzten 100 Jahren vor allem bei Herzinsuffizienz. Wissenschaftliche Basis für dieses Vorgehen waren die bekannten negativ bathmotropen, chronotropen und dromotropen Wirkungen. Auf die Prognose quoad vitam hatten die Effekte auf diese Surrogatkriterien keinen Einfluss. Der positiv inotrope Effekt schadet herzinsuffizienten Patienten eher, wie wir jetzt wissen. Am 20. Februar 1997 bekannte die Digitalis Investigation Group, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch Digoxin – im Vergleich zu Placebo – die Mortalität nicht vermindert werden kann. Aus einer nachträglichen Subgruppenanalyse, die 2002 veröffentlicht wurde, war sogar zu erkennen, dass sich die Anwendung von Digoxin bei Frauen fatal auswirken konnte: Unter Digoxin verstarben mehr Frauen als unter Placebo! Das betraf sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität.

Weitere Beispiele

Hier sind unter anderem zu nennen, die Hormonersatztherapie bei menopausalen und postmenopausalen Frauen. Die geringfügige sekundärpräventive Wirkung der Statine, die nicht direkt mit ihrer cholesterolsenkenden Wirkung korreliert, sondern in einem unbekanntem Ausmaß mit anderen Effekten. Zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen und der rheumatischen Arthritis sind nach heutiger Studienlage Coxibe allenfalls Mittel der zweiten Wahl. Neuerdings erfahren wir, dass der Beta-Blocker Atenolol für Hochdruckpatienten offenbar weniger gut geeignet ist als andere blutdrucksenkende Substanzen (8).

Auch an weiteren Beispielen könnte ge-

zeigt werden, dass durch EBM die ärztliche Urteilskraft gestärkt wird.

Literatur

1. Haverich A: Wohin führt uns die Wissenschaft? Forschung & Lehre 2004; 246-247.
2. Köbberling J: Die trendbasierte Medizin – Jede Satire ist noch zu „toppen“-. Z ärztl Fortbild Qual sich 2002; 96: 623.
3. Kienle S, Karutz M, Matthes H et al.: Evidenzbasierte Medizin: Konkurs der ärztlichen Urteilskraft? Deutsches Ärzteblatt 2003; 100: A 2142 – A 2146.
4. Bleuler E: Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1919.
5. Senn S: Individual response to treatment: is it a valid assumption? BMJ 2004; 329: 966–968.
6. Meyer FP: Die Unhaltbarkeit von Motivationsparadigmata – Geschichten vom Ende medizinischer Legenden. In: May

FAZIT

Die nachweisorientierte Medizin ist – gegenwärtig – die höchste und am besten begründete Form des Wissenserwerbs. Dass daneben in der praktischen Medizin, für die Therapie und für die psychische Führung der Patienten oft noch Handlungsanweisungen existieren, die sich nicht auf objektive Sätze stützen können, ist sicher richtig und wird auch immer so bleiben.

Was nicht passieren darf, ist der Missbrauch von EBM unter dem Deckmantel einer „Kochbuch- oder Leitlinienmedizin“! Dazu bedürfte es keiner Ärzte. Das könnte jeder Computer. Reilly (9) meinte, dass EBM nicht als trojanisches Pferd dienen darf, um Kosten zu senken und die Autonomie des Arztes zu untergraben. Wissenschaftliche (d.h. studienbegründete) Erfahrung und persönliche ärztliche Erfahrung sind zwei Seiten derselben Medaille – zum Nutzen unserer Patienten.

B, Sass H-M, Viefhues H, editors: Verantwortungsethik. Interessenkonflikte um das Medikament – Wo steht der Patient? Heft 155, Bochum: Zentrum für Medizinische Ethik, 2004; 27–43.

7. Meyer FP: Arzneimittel – Hände der Götter? Oschersleben: dr. ziethen verlag; 2001.

8. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684–1689.

9. Reilly BM: The essence of EBM. BMJ 2004; 329: 991–992.

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

Anpassungsfähig: Wie sich die Risiken einer Einnahme von Antirheumatika im Laufe der Zeit „verändern“¹

Antirheumatika oder NSAR (nicht steroidale Antirheumatika) sind die weltweit am weitesten verbreiteten und mit die am längsten industriell hergestellten Medikamente. 1853 begann in Deutschland die industrielle Herstellung der Salizylsäure und schließlich der Acetylsalicylsäure, des bis heute am meisten verkauften Medikamentes überhaupt. Schon 1877 waren alle wesentlichen Nebenwirkungen bekannt. Für Phenylbutazon wurde 1949 zum ersten Mal der Begriff NSAR benutzt.

Seit den 80-er Jahren wurde erkennbar, dass ein NSAR mit verbesserter Wirkung nur mehr schwer zu entwickeln sein würde. Bessere Verträglichkeit als Produkteigenschaft rückte in den Vordergrund. Historisch interessant ist, wie sich auf Grund der Vermarktungsinteressen die Deutung von „objektiven“ epi-

demiologischen Daten wandelte. Es traten Präparate auf den Markt, welche die „Magenverträglichkeit“ verbessern sollten (Tabelle 1). Dabei muss beachtet werden, dass jeder zehnte Mensch im Lauf seines Lebens mit einem Ulcus rechnen muss (1). Zitat eines Expertengesprächs in Heidelberg 1987: „Bei 60 bis 65 % der endoskopierten Fälle sieht man eine Oberflächengastritis.“

Rückblick (2)

Ketoprofen wurde 1972 eingeführt (3) und mit Indometacin verglichen, das damals als stärkstes NSAR galt. Die Publikationen stellten eine Effektivität fest, die mindestens der von Indometacin entspräche. Nebenwirkungen wurden anekdotisch erwähnt und traten in der Größenordnung von Placebo auf. Es wurden persönliche, durchweg positive

Eindrücke berichtet. Evidenzbasierte Medizin (EBM) war noch nicht bekannt. Auf dem internationalen Rheumakongress (Sydney) wurde 1985 das Ergebnis einer Studie vorgestellt, bei der 187 Ärzte NSAR unter Praxisbedingungen bei 1.823 teils sehr alten Patienten eingesetzt hatten. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in 18 % der Fälle auf, aber „das Nebenwirkungsrisiko (sei) auch im Alter nicht erhöht“ (4). Im Jahre 1986 wurde das Prodrug Nabumeton als „erste intelligente Rheumatherapie“ herausgebracht (5). Zitat: „The lack of effect of nabumetone on the gastric mucosa in all species was particularly impressive.“ 1987 wurde die erste Anwendungsbeobachtung an 18.047 Patienten abgeschlossen, 1989 die zweite an 10.800. Über 22.000 Patienten in der damaligen BRD und mehr als 100.000 Patienten weltweit seien erfolgreich behandelt worden. 1 g Nabumeton wurde dabei mit 3,6 g(!) Acetylsalicylsäure verglichen. Das Ergebnis: Acetylsalicylsäure produzierte signifikant häufiger Nebenwirkungen. Die UAW von 1 oder 2 g Nabumeton waren dagegen so häufig wie diejenigen unter Einnahme eines Placebos! Während Nabumeton in den USA immer noch unter dem Namen Relafen® und Relifex® und in der Schweiz als Balmox® erfolgreich ein bedeutendes Marktsegment behauptet, ist es in Deutschland vom Markt verschwunden. Die Ursache für dieses Verschwinden ist wahrscheinlich banal: Nabumeton konnte nicht intramuskulär appliziert werden. Hier-

Tabelle 1: Versuche der Vermeidung gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Einnahme von NSAR.

Maßnahme	Folge/Anmerkung
● Chemische Veränderung eines bekannten Moleküls	● Acemetacin (Rantudil®) als Abwandlung von Indometacin
● Gleichzeitige Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors (PPI)	● Wird von der AkdÄ empfohlen s. AVP 1/2005; 32: 7
● Fixe Kombination eines Antazidums mit einem NSAR	● Kombination von Diclofenac und Misoprostol (Arthotec®)
● Prodrug	● Nabumeton (Artaxan®)
● Selektive COX2-Hemmung	● Meloxicam (Mobec®) als erster semi-selektiver COX2-Hemmer. ● Coxibe
● Klinische Praxis ● Beachtung pharmakologischer Eigenschaften der NSAR	● Halbwertszeit ● Einnahmezeitpunkt ● Indikation ● Ausweichen auf Paracetamol oder Opioide

¹ Vergleiche auch die Zusammenstellung von Brune, Müller-Oerlinghausen und Schwabe in AVP 2005; 32: 3–8

durch war seinerzeit dessen Anwendung in den Praxen als suggestiv wirksame Intervention nicht möglich. Intramuskuläre Applikationen werden in den USA bis heute aus Angst vor Existenz bedrohenden Schadensersatzansprüchen gemieden.

1987 wurden Experten zu einer Standortbestimmung nach Heidelberg eingeladen. Anlass war die Promotion von Acemetacin, dessen Galenik versprach, die Potenz von Indometacin mit besserer Verträglichkeit zu verbinden. Zum letzten Mal wurden Hypothesen vorgetragen, die zwölf Monate später überholt waren. Für die Entstehung eines Magengeschwürs wurden noch Stress, Rauchen und falsche Ernährung an erster Stelle genannt. *Helicobacter* wurde noch nicht diskutiert, obwohl die entscheidende Arbeit von Marshall und Warren bereits 1983 publiziert worden war (6), und dies in einer viel gelesenen Zeitschrift (Lancet). Aber auch moderne Studien werden der Problematik eines Zusammenhanges zwischen Säureproduktion, NSAR-Einnahme und der *Helicobacter*-Infektion keine Aufmerksamkeit schenken (7). Gastroenterologen und Rheumatologen trafen sich 1987 zu einem Expertengespräch in Kairo. Berichtet wurde, dass unter stationären Beobachtungen Rheumatiker bei der Einnahme von NSAR im Vergleich zu anderen Patienten seltener ein Ulcus entwickelten (8), die Wertigkeit von Cimetidin für die Prophylaxe diskutierten 1988 Rheumatologen und Gastroenterologen in Frankfurt. Eine Metaanalyse aus 525 Studien ergab, dass lediglich bei den unspezifischen „gastritischen“ Beschwerden zwischen einem Placebo und einem NSAR eine signifikante Differenz zu beobachten war (381/6356 gegenüber 556/6467). Die Autoren kamen zu dem Schluss: „The data (...) reveal a remarkable paucity of GI side effects.“ Als Letztes wurde PGE₂, Misoprostol, welches zur Ulkustherapie nicht erfolgreich platziert werden konnte, ersatzweise in der fixen Kombination mit Diclofenac unter dem Namen Arthrotec® eingeführt. Diese Kombination ist noch auf dem Markt. Damit enden die Berichte über Nebenwirkungen in einer so geringen Häufigkeit. Bereits seinerzeit wurde kritisch

angemerkt, dass die Studien Wirksamkeit gegen rheumatische Schmerzen nachweisen wollten. An der Aufdeckung von Nebenwirkungen bestand ein zweitrangiges Interesse.

Ein „Anstieg“ von gastrointestinalen Nebenwirkungen würde die Entwicklung und Vermarktung neuer NSAR begünstigen. Dazu passend stieg laut einer Übersichtsarbeit im Deutschen Ärzteblatt aus dem Jahre 1989 mit einem Male die Häufigkeit von Magenschädigungen auf 50 % bei einer Einnahme von Acetylsalicylsäure, auf 30 % bei der von Indometacin und auf 20 % bei Diclofenac, wobei selektiv Arbeiten aus den Jahren 1975 bis 1984 zitiert wurden. Die Komplikationen werden jetzt als „nicht selten tödlich“ bezeichnet.

ARAMIS (the Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) sammelt seit drei Jahrzehnten Daten von über 36.000 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in den USA und Kanada. 1997 veröffentlichte ARAMIS die Zahlen, welche die Basis für die Propagierung der Coxibe liefern sollte (9). Ausgewertet wurden 13.000.000 Patienten. Fünf bis 15 von 100 beendeten die Einnahme von NSAR. Unter 13.000.000 Patienten verstarben 16.500 (0,13 %) jährlich an Komplikationen, die mit der Einnahme eines NSAR in Verbindung zu bringen sind. Nicht in diese Rechnung ging ein, dass US-Amerikaner im Gegensatz zu Europäern einen großzügigeren Umgang mit NSAR pflegen. In Deutschland wurde die Zahl der Bundesbürger, die wegen einer Komplikation unter NSAR-Einnahme versterben (10) auf jährlich 1.200 bis 2.400 geschätzt. Im Jahre 2000 wurden die Ergebnisse der ARAMIS-Studie/USA erneut bemüht. Die Häufigkeit von Todesfällen in Folge einer gastrointestinalen Blutung ohne Einnahme eines NSAR lag bei 0,05 %, viermal niedriger als unter Therapie. Das relative Risiko stieg auf 2,51 % bei Patienten mit Arthrose bzw. 6,77 % bei Patienten mit Arthritis. In der Ära vor dem Einsatz der Coxibe lag gemäß der 1988 publizierten ARAMIS-Daten die Letalität auf Grund GI-Komplikationen bei 4,2 %. Unerwähnt blieb und bleibt, dass die Mortalität bei einer entzündlich rheu-

matischen Erkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung bereits 1,4- bis zweimal höher ist.

Das Lebensalter wurde als weiteres Argument für die Verschreibung entdeckt. Das gipfelte in der Aussage, dass die „Älteren“ besonders für gastrointestinale Komplikationen durch NSAR gefährdet seien und dass selbstverständlich, trotz zunehmend knapper werdender finanzieller Mittel – aus ethischen Gründen –, den Alten die modernen, wenn auch teuren NSAR nicht vorenthalten werden dürften. Unzweifelhaft ergeben sich mit dem Alter Veränderungen in der Pharmakodynamik und -kinetik. Aber bereits das Prodrug Nabumeton hatte nachweislich kein im Zusammenhang zum numerischen Alter stehendes erhöhtes Risiko.

Obwohl rheumatische Erkrankungen im Alter seltener werden, sind Verordnungen von NSAR bei älteren Patienten überproportional häufig (11). Damit werden Arzneimittelinteraktionen unüberschaubar. Bereits Nabumeton wurde unter dem Gesichtspunkt der „Altersverträglichkeit“ 1986/87 weltweit bei 948 Patienten > 65 Jahre untersucht. Es wurden keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, weder hinsichtlich Wirksamkeit noch Nebenwirkungen, beobachtet: „It can be seen, that there was no difference in the incidence of adverse experiences between the total population and those over 65 years of age“ (5). Seit der Einführung der Coxibe steigen angeblich die gastrointestinalen Risiken. Rund zwei Drittel aller Patienten hätten demnach die Beschwerdefreiheit mit GI-Läsionen bezahlt, 15 % aller NSAR-„Konsumenten“ hätten ein Ulcus. Nichts erklärt, warum die Ulkushäufigkeit real in den letzten Jahren gestiegen sein sollte. Gestiegen ist die Aufmerksamkeit (oder Bias?) für UAW. Zur Beurteilung der GI-Nebenwirkungen wurde Celecoxib 200 mg, also eine normale Dosis, verglichen mit 1000 mg/Tag Naproxen, also einer weit über der vom Hersteller empfohlenen Höchstdosis. In anderen Vergleichsstudien wurden Arthrosepatienten über Monate mit Tagesdosen von Ibuprofen von 2.400 mg bzw. Acetylsalicylsäure von 3 x 650 mg behandelt. Diese Dosierungen stellen keine realistische Dauer-

medikation in der Praxis dar. Frank P. Meyer/Magdeburg wird da deutlich: „Ich halte das Vorgehen der Autoren nicht für besonders ethisch“.

Auf die Problematik Coxibe/Herz- und Kreislaufkrankungen wurde hier bewusst nicht eingegangen. Sie wurde in AVP 1/2005 ausführlich dargestellt. Dort finden sich auch Empfehlungen zum Umgang mit den bisher noch im Handel befindlichen Coxiben.

Literatur

1. Nichtsteroidale Antirheumatika und Gastrointestinaltrakt. Expertengespräch, Heidelberg, 24. Januar 1987: Simon B, editor: Nichtsteroidale Antirheumatika und Gastrointestinaltrakt. Expertengespräch, Heidelberg, 24. Januar 1987. Stuttgart: Schattauer; 1987.
2. Verblindung – Manipulationen am Pharmamarkt: Wagener P, editor: Verblindung – Manipulationen am Pharmamarkt. Münster: Agenda Verlag; 2004.
3. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Fakten, Tendenzen, Bilanz einer Therapie mit Alrheumun: Köln: Bayropharm; 1982.

4. Penicillamin und Gold behaupten ihren Kurs. XVI. Internationaler Rheumakongress Sydney: Therapie der Gegenwart 1985; 62–64.

5. Jenner PN, Johnson ES: Review of the experience with nabumetone in clinical trials outside of the United States. Am J Med 1987; 83: 110–114.

6. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311–1315.

7. Katz WA: Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 63–71.

8. Brackertz DH: Vorträge anlässlich eines Expertengesprächs über „Rheumatologische Syndrome bei gastroenterologischen Erkrankungen“, 7.–10. November 1985 in Kairo. Zeitschrift für Rheumatologie 1987; 46, Supplement 1.

9. Arthritis into the Next Millennium, Washington, DC, USA, November 12, 1997: The Journal of Rheumatology 1999; 26: SUPPLEMENT 56.

10. Weber EH: Neue Aspekte in der Schmerz- und Arthroseforschung und deren Bedeutung für die Therapie. Z Rheumatol 1991; 50, Supplement 1.

FAZIT

Bis zur Einführung der Coxibe wurden die NSAR als gut wirksam und nebenwirkungsarm dargestellt. Seit der Einführung der Coxibe gilt das nicht mehr. Behauptet wird jetzt eine unverantwortbare Häufung letaler Nebenwirkungen unter Einnahme der NSAR. „Belegt“ wird dies durch die von Herstellern gesponserten und bearbeiteten Studien. Bei der massiven Bewerbung der Coxibe ist eine selektive Darstellung der Datenlage so auffällig, dass sie mit einem Bias kaum adäquat erklärt ist. Inzwischen hat die Realität die Kritik an der Vermarktung eingeholt. Aus einer Nischenindikation ist durch massive Bewerbung eine Massenindikation eines teuren Medikamentes mit jetzt sichtbar häufigeren Nebenwirkungen geworden.

11. Breithaupt H: [Characteristics of pharmacotherapy of rheumatic diseases in advanced age]. Z Rheumatol 1992; 51: 301–304.

Prof. Dr. med. Peter Wagener, Asendorf
wagener.asendorf@t-online.de

Therapie aktuell

Testosteronsubstitution beim Mann

Der Hypogonadismus stellt die häufigste endokrinologische Erkrankung des Mannes dar. In Deutschland sind etwa eine Million Männer betroffen. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an. Wahrscheinlich werden aber nur 5% der Betroffenen adäquat behandelt. Z.B. bleiben zwei Drittel der Patienten mit Klinefelter-Syndrom, mit einem auf 500 Männer der häufigsten Form des angeborenen Hypogonadismus, zeitlebens undiagnostiziert und somit unbehandelt (1). Vermehrte Aufklärung der Ärzte und Patienten sowie verbesserte Therapiemöglichkeiten dürften jedoch zu einer steigenden Zahl von Patienten in den Praxen führen. Dabei muss klar von echten Indikationen für eine Testosteronsubstitution und der Anwendung als Lifestyle-

Droge unterschieden werden, deren Folgen nicht absehbar sind.

Die Diagnostik des Hypogonadismus basiert auf morgens gemessenen verminderten Testosteronspiegeln (< 10–12 nmol/L) kombiniert mit klinischen Symptomen wie vermindertem Wohlbefinden mit Antriebsstörungen und Dysthymie, verminderte Libido, Erektionsstörungen, abnehmender sekundärer Behaarung, Schweißausbrüche, Anämie, verminderte Knochendichte und Muskelmasse sowie einer Zunahme des Körperfetts im Sinne einer weiblichen Fettverteilung. Manifestiert sich der Hypogonadismus erst im Alter („late-onset“ oder „Altershypogonadismus“), können die Symptome durch gleichzei-

tig bestehende andere Erkrankungen verschleiert werden (2). Hypogonadismus in der Adoleszenz resultiert in Pubertas tarda mit eunuchoiden Körperproportionen. Die Labordiagnostik kann durch gleichzeitige Messung von SHBG (sexualhormonbindendes Globulin) und Errechnung des freien Testosterons erhärtet werden.

Es sollte zwischen primärem (hypogonadotropem) und sekundärem (hypergonadotropem) Hypogonadismus unterschieden werden. Im ersten Fall, d.h. bei erhöhten FSH- und LH- Werten, liegt die Störung auf testikulärer Ebene (z. B. Klinefelter-Syndrom, Anarchie, Strahlentherapie). Im zweiten Fall sind die FSH- und LH-Werte vermindert

und die Störung liegt auf der Ebene des Hypothalamus und/oder der Hypophyse (z.B. idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom, Hypophysenadenom).

Bei sekundärem Hypogonadismus kann die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen durch LH/HCG-Injektionen angeregt werden und führt in Kombination mit FSH-Injektionen zu Spermienbildung und Möglichkeit der Vaterschaft. Diese dreimal pro Woche subkutane Injektionen erfordernde Therapie wird nur für die Dauer des aktuellen Kinderwunsches angewandt, danach wird auf Testosteron umgesetzt.

Die Substitution mit Testosteron (3; 4) wird seit über 60 Jahren praktiziert und zählt zu den sichersten Therapien. Jedoch entsprachen die zur Verfügung stehenden Präparate (Tabelle 1) lange Zeit nicht den Anforderungen an eine optimale Substitution. Denn das in den 1950er Jahren eingeführte injizierbare Testosteronenantat produziert zumindest vorübergehend unphysiologisch hohe Serumspiegel und das seit Ende der 1970er Jahre zur Verfügung stehende orale Testosteronundecanoat ist in sei-

ner Resorbierbarkeit schlecht vorher-sagbar. Erst in den letzten Jahren wurden durch die Einführung transderma-ler und neuer injizierbarer Präparate die von den Therapeuten geforderten phy-siologischen Testosteron-Serumspiegel erreicht.

Zuerst wurde ein testosteronhaltiger Film (Testoderm®) eingeführt, der auf das Skrotum aufgetragen wurde. Diese stark durchblutete Hautpartie garantierte eine hohe Resorbierbarkeit des Testos-terons. Wegen der allgemeinen Tabui-sierung dieses Organs und der Notwen-digkeit, eventuelle Behaarung vor Anwen-dung zu entfernen, wick das transskro-tale Präparat schnell Testosteron-Pfla-ster (Androderm®), die auf die Haut des Rumpfes aufgetragen werden, allerdings dann doch nur von wenigen Patienten auf Dauer benutzt werden, da bei vielen Anwendern wegen resorptionssteigen-der Hilfsstoffe Hautirritationen auftre-ten.

Hydroalkoholische Testosteron-Gele (z.B. Testogel®, Testim®) bilden die jüngste transdermale Applikationsform. Sie wer-den morgens auf möglichst unbehaarte Hautareale der Oberarme, Schultern

oder des Bauches appliziert und müssen ca. fünf Minuten einziehen. In dieser Zeit sollte Hautkontakt mit anderen Perso-nen vermieden werden. Danach ist die Wahrscheinlichkeit einer Wirkstoffüber-tragung auf andere Personen zu ver-nachlässigen. Transdermale Systeme bieten die Möglichkeit einer kurzfristi-gen Therapiebeendigung und sind des-halb vor allem für den älteren hypogona-dalen Patienten (über 50 Jahre) geeig-net.

Ende 2004 wurde Testosteronundecano-at zur intramuskulären Injektion (Nebido®) eingeführt. Zunächst werden 1.000 mg in 4 ml öliger Lösung nach einem sechswöchigen und ab dann in zwölf-wöchigen Abständen intramuskulär inji-ziert. Damit werden gleichmäßige Se-rumtestosteronspiegel im physiologi-schen Bereich erreicht, die von dem Pa-tienten als angenehm empfunden wer-den. Das Präparat bietet damit eine aus-gezeichnete Substitution für den jünge-ren Patienten, ist aber für den älteren hy-pogonadalen Mann weniger geeignet, da bei Auftreten einer Kontraindikation (z.B. Prostatakarzinom) die Depotwir-kung nur langsam abklingt (s. o.).

Tabelle 1: In Deutschland verfügbare Testosteronpräparate zur Testosteronsubstitution

Applikationsmodus	Wirkstoff	Handelsname	Dosierung	Preis (Lauer Taxe, Januar 2005)
Intramuskulär	Testosteron- enantat 250 mg	Testosteron-Depot JENAPHARM® ... Eifelfango ... Galenpharma ... Rotexmedia Testoviron® Depot	1 Amp. alle 2–3 Wo.	3 Amp./Fertigspr. (N2): 23,95 bis 48,86 €
	Testosteron- undecanoat 1000mg	Nebido®	1 Amp. alle 12 Wo.	
Oral	Testosteron- undecanoat	Andriol® Kapseln	1–4 Kps./Tag	60 Kps. (N2): 47,88 €
	40 mg	Andriol® Testocaps		60 Kps. (N2): 49,95 €
Transdermal Pflaster	Testosteron	Androderm® 2,5 mg	2 Pflaster/Tag	30 Pflaster (N2): 40,34 €
Gel im Beutel	Testosteron	Testogel® 25 mg/50 mg Androtop® 25/50 mg	50 mg/Tag	50 mg, 30 Btl. (N2): 60,44 €
Gel in der Tube	Testosteron	Testim® 50mg	50mg/Tag	50 mg, 30 Stck. (N2): 65,49 €

Vor Therapiebeginn muss ein Prostatakarzinom durch digitale Untersuchung und PSA-Bestimmung ausgeschlossen werden. Bei Patienten über 45 Jahren werden diese Maßnahmen nach Therapiebeginn zunächst in vierteljährlichen Abständen und nach zwölf Monaten in jährlichen Abständen wiederholt. Zu der Überwachung gehört neben der Knochendichte auch eine Überprüfung des roten Blutbildes (Erythrozyten und Hämatokrit), da die Erythropoese stimuliert wird, die Normalwerte wegen der Gefahr von Thrombosen und Apoplex aber nicht überschritten werden sollten. Testosteron sollte wegen seiner kontrazeptiven Wirkung nicht bei bestehendem Kinderwunsch verabreicht werden. Wird es während der Pubertät gegeben, ist eine mögliche Einschränkung des Längenwachstums zu berücksichtigen.

Von Skeptikern wird vermutet, dass es sich bei der Indikation „Altershypogonadismus“ um eine Erfindung der Industrie handelt. Dem muss widersprochen werden, solange es sich um einen Abfall des Testosterons unter die Normgrenze handelt, der über das physiologische, altersbedingte Absinken des Testosterons

hinausgeht, und Alter nicht per se zu einer undiskriminierenden Testosteronverordnung führt. Da allerdings Langzeitstudien zur Testosteronbehandlung bei Altershypogonadismus fehlen, darf eine solche Behandlung nur unter strenger Überwachung und auf individueller Basis durchgeführt werden.

Literatur:

1. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–283.
2. Zitzmann M, Nieschlag E: Der Altershypogonadismus des Mannes: Rationale Diagnostik und Therapie. *Internist (Berl)* 2003; 44: 1313–1321.
3. Nieschlag E, Behre HM: Therapie mit Testosteron. In: Nieschlag E, Behre HM, editors: *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 2. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000; 349–366.
4. Nieschlag E, Behre HM: *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*.: Cambridge University Press, Cambridge; 2005; 3rd Edition, 2004.

FAZIT

Der Hypogonadismus erfordert in allen Altersstufen eine differenzierte Diagnostik und Behandlung. Die Applikationsform und die Wahl des Testosteronpräparates kann nach den Wünschen des Patienten erfolgen, wobei ab einem Alter von 50 Jahren kurzwirksamen (transdermalen) Präparaten der Vorzug zu geben ist. Auf Grund fehlender Langzeituntersuchungen sollte die Behandlung des älteren Mannes nur unter strenger Überwachung erfolgen. Ein Prostatakarzinom ist eine Kontraindikation für Testosteron. Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine Testosteronbehandlung kontraindiziert, da sie die Spermienproduktion unterdrückt. Testosteron ist in keinem Fall eine Lifestyle-Droge und erfordert bei jeder Verordnung eine klare Indikation.

Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag, Münster

*Dr. med. Bianca Kühnert, Münster
Eberhard.Nieschlag@ukmuenster.de*

Pharmakotherapie von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen – Lehren aus der aktuellen Entwicklung

Bedeutung affektiver Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Daten aus epidemiologischen Studien haben ergeben, dass in den USA etwa 2,5% der Kinder und bis 8,3% der Jugendlichen an depressiven Störungen leiden (1). Genau wie bei Erwachsenen ist Depression bei Kindern und Jugendlichen auch mit einem erhöhten Risiko von suizidalem Verhalten verbunden. Dieses Risiko steigt bedeutend, wenn es neben der Depression zu einem Substanzmissbrauch kommt. Suizid ist die dritthäufigste Todesursache bei 10 bis 19-Jährigen (2). Affektive Erkrankungen

können bei Kindern und Jugendlichen zu interpersonellen und psychosozialen Schwierigkeiten führen, die lange über das Ende einer depressiven Episode hinausreichen können. Leider werden solche Störungen sowohl von Familien als auch von Ärzten übersehen beziehungsweise falsch interpretiert. So werden Symptome depressiver Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen oft als normale Stimmungsschwankungen – wie sie in diesem Lebensalter häufig vorkommen – verkannt.

Die diagnostischen Kriterien für die Depression bei Kindern und Jugendlichen

sind an sich die gleichen wie bei Erwachsenen. Allerdings ist die Krankheit deutlich schwieriger zu diagnostizieren, unter anderem weil es den Patienten oft schwer fällt, ihre Gefühls- und Stimmungslage adäquat zu kommunizieren und weil komorbide Störungen depressive Symptome maskieren können (3; 4). So zeigen z. B. Kinder oft anstelle einer verbalen Kommunikation darüber, wie schlecht es ihnen geht, diesen Zustand averbal durch ungewöhnliche Reizbarkeit, was dann von Eltern oder Lehrern als allgemeine Verhaltensstörung fehlinterpretiert werden kann.

Therapie affektiver Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Die Kinder- und Jugendmedizin waren lange Zeit gekennzeichnet durch eine Sondersituation in Bezug auf die Verschreibung von Arzneimitteln: Das fast vollständige Fehlen von Zulassungsstudien für Indikationen bei Patienten unter 18 Jahren führte dazu, dass Daten aus Zulassungsstudien für Erwachsene auf diese Patientengruppe extrapoliert wurden. Im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie wurden meist etwa drei oder vier Jahre nach der Zulassung eines Antidepressivums für Erwachsene dieses Arzneimittel auch bei Kindern angewendet, ohne dass es spezifische Zulassungsstudien für diese Patientengruppe gab. Oft geschahen diese stillen Indikationserweiterungen in einer idiosynkratischen Art und Weise, geprägt von lokalem oder nationalem Konsensus.

Seit ca. 20 Jahren wurden nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer (NSMRI) bei affektiven Erkrankungen junger Patienten eingesetzt, allerdings zeigte sich, dass diese Medikamente wie z. B. Amitriptylin bei Kindern und Jugendlichen weniger wirksam sind als bei Erwachsenen. Ihre potenzielle Toxizität stellt außerdem ein Risiko dar. Im Jahre 1998 wurden dann Behandlungsleitlinien veröffentlicht, die zum Schluss kamen, dass selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI) ein besseres Wirkungsprofil aufwiesen und auch besser toleriert würden (5). Dies führte dazu, dass in den letzten Jahren Antidepressiva allgemein und SSRI speziell bei Kindern und Jugendlichen immer mehr verschrieben wurden (6).

Eine neue Entwicklung

Im April des letzten Jahres setzte dann eine Entwicklung ein, die für Kliniker und Forscher gleichermaßen erstaunlich war. Basierend auf Resultaten von großen randomisierten und kontrollierten Studien erklärten die britischen, kanadischen und die amerikanischen Zulassungsbehörden, dass der SSRI Paroxetin bei Patienten unter 18 Jahren zur Behandlung der Depression kontraindi-

ziert sei. Studien hatten gezeigt, dass Paroxetin wenig bis nicht effektiv ist und zudem Indizes für Suizidalität und Aggression in den Behandlungsgruppen doppelt so hoch wie in den Placebogruppen war (7). Das britische Committee on Safety of Medicine (CSM) setzte im April 2003 eine Expertengruppe ein, die die Sicherheit von allen SSRIs in ihrer Anwendung bei depressiven Störungen von Kindern und Jugendlichen zu untersuchen hatte. In ihrem Bericht, der im Dezember letzten Jahres erschienen ist, berichtete die Gruppe, dass sie alle verfügbare Evidenz geprüft habe und die Risiken der Behandlung von depressiven Erkrankungen bei Patienten unter 18 Jahren mit gewissen SSRIs größer seien als der therapeutische Nutzen (8). Der Leiter der britischen Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wurde in diesem Bericht zitiert „dass die Mehrzahl der SSRIs nicht geeignet sind für den Einsatz bei Patienten unter 18 Jahren“. Nur für die Substanz Fluoxetin wurde auf ein günstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis geschlossen. Basierend auf der gleichen Evidenz entschied sich die US Food and Drug Administration (FDA) im Oktober 2004 dazu, zusätzliche Warnhinweise in den Beipackzetteln zu SSRI zu verlangen (9).

Wie kam es zu diesen Reaktionen der Zulassungsbehörden?

In den letzten Jahren wurden immer mehr Berichte über therapieinduzierte Agitation und suizidales Verhalten bei Kindern und Jugendlichen unter SSRI-Therapie veröffentlicht. So zeigte z. B. eine kürzlich erschienene, retrospektive Studie an 82 Kindern und Jugendlichen die wegen Zwangssymptomen oder Depression mit SSRI behandelt wurden, eine Erhöhung von therapieinduzierten psychiatrischen Nebenwirkungen (10). Ein fundamentales Problem ist auch das fast vollständige Fehlen von qualitativ akzeptablen und sorgfältig geplanten psychopharmakologischen Studien zur Depressionstherapie bei Kindern und Jugendlichen.

Diese unbefriedigende Situation wird durch eine Studie illustriert, in der die

Autoren Daten aus publizierten Studien zur Behandlung mit SSRI bei Kindern und Jugendlichen mit nicht veröffentlichten Daten verglichen. Sie zeigten, dass, während die publizierten Studien ein günstiges Risikoprofil suggerierten, die Nachteile der Therapie überwogen, nachdem die unpublizierten Daten in die statistische Analyse mit einbezogen wurden. Dies traf für alle SSRI außer Fluoxetin zu (9). Besonders erschreckend ist eine kürzlich erschienene Publikation über ein vertrauliches Dokument mit dem Titel *Seroxat/Paxil Adolescent Depression: Position piece on the phase III clinical studies* der Firma GlaxoSmith-Kline (GSK) aus dem Jahre 1998, das an Firmenmitarbeiter gerichtet war (11). Das Dokument bezog sich auf eine klinische Studie in der die antidepressive Wirkung von Paroxetin gegen Imipramin und Placebo bei 275 Adoleszenten verglichen wurde. Es wurde darauf hingewiesen, dass die antidepressive Wirkung von Paroxetin nicht robust genug nachgewiesen werden konnte um damit eine Registrierung bei den Zulassungsbehörden zu erwirken und den Mitarbeitern wurde geraten to „effectively manage the dissemination of these data in order to minimize any potential negative commercial impact“. Die Studie wurde dann erst drei Jahre später publiziert (12).

Eine 2004 erschienene Metaanalyse diskutiert die zur Zeit zur Verfügung stehenden sieben publizierten randomisierten und kontrollierten Studien zum Einsatz von SSRI bei Depressionen von Kindern und Jugendlichen (13). Ein Vorteil der aktiven Substanzen gegenüber Placebo konnte nur bei 17 von 42 gemessenen Parametern bei den insgesamt etwa 1000 Patienten nachgewiesen werden. Es wurde weiter gezeigt, dass der daraus resultierende Vorteil für die aktive Substanz von unklarer klinischer Relevanz sei, und dass bei den untersuchten Studien in den Gruppen mit der aktiven Substanz deutlich höhere Nebenwirkungsraten aufgetreten waren.

Verständlicherweise hatten die Warnungen der Zulassungsbehörden klare Wirkungen auf die Verschreibungsgewohn-

heiten. Im ersten Quartal hat die Anzahl von Patienten unter 18 Jahren, die in den USA mit Antidepressiva behandelt wurden, um 18% abgenommen, im zweiten Quartal wurde ein weiterer Rückgang um 5% registriert. Zwischen 2000 und 2003 hatten die pädiatrischen Verschreibungen von Antidepressiva um 25% zugenommen.

Konsequenzen

Am 24.04.2004 schreibt der Herausgeber des Lancet: „Die Geschichte der Erforschung des Einsatzes von selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRI) bei der Depression von Kindern und Jugendlichen ist gekennzeichnet von Konfusion, Manipulation und institutionellem Versagen (14).“ Dies ist ein hartes, aber durchaus zutreffendes Urteil. Einerseits sind wir mit einer schweren, potentiell tödlichen und sicher therapiebedürftigen Störung bei Kindern und Jugendlichen konfrontiert, andererseits liegt eine ausgesprochen dürftige und widersprüchliche Datenlage vor. Besonders bedeutsam sind die neuen Hinweise auf die geringe Wirksamkeit und das ungünstige Nebenwirkungsprofil von SSRI in dieser Altersgruppe. Zurzeit muss davon ausgegangen werden, dass der Einsatz dieser Medikamente bei Kindern und Jugendlichen ausgesprochen zurückhaltend geschehen sollte, und eine Therapie sorgfältig und engmaschig überwacht werden muss.

Ein wichtiges Problem ist die Nichtpublikation oder sogar Suppression von existierenden wissenschaftlichen Daten, die in den Zulassungsstudien generiert werden. So wurden beispielsweise wichtigen unparteiischen Behörden, wie dem amerikanischen National Institute of Clinical Excellence (NICE), die den Problembereich um die Anwendung von SSRI bei Patienten unter 18 Jahren untersuchten, von den Herstellern nur partielle oder gar veränderte Datensätze zur Verfügung gestellt (15). Für ein solches Verhalten kann es aus ärztlicher Sicht keine ethische Begründung geben. Eine Lösung für dieses Problem könnte die obligatorische Registrierung aller Studien bei einer internationalen zentralen

Behörde sein. Den Zugang zu diesen Informationen müsste freilich den Fachkreisen in vollem Umfang garantiert werden (vergleiche Berlin-Deklaration der ISDB* zur Pharmakovigilanz vom 21.1.05)

Literatur

1. Costello EJ, Angold A, Burns BJ et al.: The Great Smoky Mountains Study of Youth. Functional impairment and serious emotional disturbance. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 1137–1143.
2. Anderson RN: Deaths: leading causes for 2000. Natl Vital Stat Rep 2002; 50: 1–85.
3. Louters LL: Don't overlook childhood depression. JAAPA 2004; 17: 18–24.
4. Timimi S: Rethinking childhood depression. BMJ 2004; 329: 1394–1396.
5. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. AACAP: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37: 63S–83S.
6. Zito JM, Safer DJ, DosReis S et al.: Rising prevalence of antidepressants among US youths. Pediatrics 2002; 109: 721–727.
7. Health Canada: IMPORTANT DRUG SAFETY INFORMATION: Until further information is available, PAXYL® (paroxetine hydrochloride) should not be used in children and adolescents under 18 years of age, in http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/paxil_e.html, 2003: zuletzt geprüft am 20. 01. 2005.
8. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data, in <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safety-messages/ssrioverview%5F101203.htm>. London, UK, 2004: zuletzt geprüft am 20.01.2005.

9. U.S. Food and Drug Administration: Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm> 2004: FDA Public Health Advisory, October 15, 2004: zuletzt geprüft am 20.01.2005.

10. Wilens TE, Biederman J, Kwon A et al.: A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. J Child Adolesc Psychopharmacol 2003; 13: 143–152.
11. Kondro W, Sibbald B: Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. CMAJ 2004; 170: 783.
12. Keller MB, Ryan ND, Strober M et al.: Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 762–772.
13. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR et al.: Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. BMJ 2004; 328: 879–883.
14. Depressing research: Lancet 2004; 363: 1335.
15. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004; 363: 1341–1345.

*Prof. Dr. med. Thomas Schläpfer, Bonn
thomas@schlaepfer.org*

* ISDB (International Society of Drug Bulletins) ist die Organisation aller unabhängigen, kritischen Arzneimittelbulletins, zu denen auch die AVP gehört.

Bisphosphonate in der Tumortherapie

Knochenmetastasen stellen nach der Osteoporose und der Arthrose die häufigste Skeletterkrankung dar. Während Patienten mit Lungen- und Lebermetastasen im allgemeinen nur kurze Zeit überleben, ist die Überlebenszeit bei Patienten mit Knochenmetastasen häufig lang.

Knochenmetastasen können daher durch die damit verbundenen Komplikationen wie Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämie-Syndrom und spinalem Kompressionsyndrom über lange Zeit Verlauf und Prognose einer Tumorerkrankung prägen.

Nicht zuletzt beeinflussen sie entscheidend die Lebensqualität des Patienten.

Knochenmetastasen treten bei bis zu 90 % der Patientinnen mit Mammakarzinom auf, bis zu 75 % bei Prostatakarzinom, 50 % bei Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom. Ein Behandlungskonzept stellt der Einsatz von Bisphosphonaten dar. Der genaue Wirkmechanismus ist derzeit noch unbekannt. Man unterscheidet zwei Gruppen von Bisphosphonaten: Zum einen Analoga des Pyrophosphats (wie Clodronat), zum anderen Aminobisphosphonate (Pamidronat, Zoledronat). Beide bewirken durch eine Inhibition der Osteoklasten eine Abnahme der Knochenresorption. Bis-

phosphonate beeinflussen auch die Proliferation, die Differenzierung und Genexpression der knochenbildenden Osteoblasten. Zoledronat ist das erste Bisphosphonat, das auch eine Aktivität bei osteoblastischen Metastasen zeigt, wie sie z. B. beim Prostatakarzinom vorliegen.

Nebenwirkungen sind in seltenen Fällen Akut-Phase-Reaktionen mit transientem Fieberanstieg. Bei den oralen Bisphosphonaten werden gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben. Darüber hinaus wurde vor allem die Nephrotoxizität immer wieder hervorgehoben, da Bisphosphonate aktiv in das Tubulolumen ausgeschieden werden und es zu Kumulation mit konsekutiver Zerstörung der Nierenzelle mit der Folge von Nephritis und Nierenversagen kommen kann. In mehreren Studien konnte aber gezeigt werden, dass die Nephrotoxizität sehr gering ist. So liegt zum Beispiel die renale Komplikationsrate von Ibandronat bei ca. 1–2,5 %.

Zahlreiche Studien beschreiben, dass Bisphosphonate die Rate der pathologischen Frakturen, die Notwendigkeit der Radiotherapie, die Zahl orthopädischer Operationen und das Auftreten einer Hyperkalzämie reduzieren. Allerdings ist mindestens eine sechsmonatige Therapie notwendig. Keinen Einfluss sah man auf die Rückenmarkskompression.

Die meisten Phase-III-Studien zu Beurteilung der Wirksamkeit der Bisphosphonate wurden an Patienten mit Mammakarzinom oder Multiplem Myelom durchgeführt. Für andere maligne Erkrankungen ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um den definitiven Nutzen zweifelsfrei zu belegen. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass auch Patienten mit Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom oder Prostatakarzinom von einer Therapie mit Bisphosphonaten profitieren, zumindest was die Schmerzreduktion betrifft.

Kontrovers wird diskutiert, ob eine orale Applikation vergleichbar effektiv wie eine intravenöse Therapie ist. Erste Studien zeigen, dass Ibandronat, das sowohl oral wie auch i.v. verfügbar ist, unabhängig von der Applikation gleichermaßen wirksam ist. Allerdings ist die Studienlage, was den Einfluss der Bisphosphonattherapie auf die Notwendigkeit der Bestrahlung, die Notwendigkeit einer Operation oder das Auftreten vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen betrifft, nicht übereinstimmend. Ein Vorteil der oralen Therapie ist neben der wesentlich besseren Patientenakzeptanz auch die fehlende Nephrotoxizität, da geringere Spitzenkonzentrationen erreicht werden.

Gemäss den Leitlinien 2003 der American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Tabelle 1: Vergleich unterschiedlicher Bisphosphonate

Wirkstoff	Indikation	Dosierung	Applikationsweise	Haupt-Nebenwirkungen*
Ibandronsäure (Bondronat®)	Hyperkalzämie ossäre Metastasen V.a. Mamma CA	2–6 mg	i.v.	selten Akut-Phase-Reaktionen mit transientem Fieberanstieg beim ersten Therapiezyklus
Clodronsäure (Bonefos®, Clodron®, Ostac®)	ossäre Metastasen	600 mg i.v. 800 mg/Tag oral	Oral / i.v.	s.o.
Pamidronsäure (Aredia®)	Hyperkalzämie V.a. osteolyt. Metastasen	60–90 mg	i.v.	s.o.
Zoledronsäure (Zometa®)	Hyperkalzämie ossäre Metastasen	4 mg	i.v.	s.o.

* In seltenen Fällen kann es zu Osteonekrosen des Kiefers (avaskuläre Nekrosen) kommen, gekennzeichnet durch Verlust oder Zerstörung des Knochens unter den Zähnen (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 101, Heft 31–32, 02.08.2004)

wird der sofortige Einsatz von Bisphosphonaten bei Nachweis einer osteolytischen Läsion empfohlen. Ein pathologisches Knochenscan ohne radiologischen Nachweis einer ossären Destruktion ist jedoch keine Therapieindikation. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, so lange der Patient erkennbar davon profitiert, d. h. seine Schmerzen unter Kontrolle sind und die Skelettmetastasen nicht zunehmen. Bisher gibt es noch keine übereinstimmenden Daten, ob Bisphosphonate auch eingesetzt werden sollten, wenn noch keine Osteolysen nachweisbar sind. Deshalb gilt hier die Empfehlung, dies nur im Rahmen von klinischen Studien zu tun.

In mehreren Phase-III-Studien wurden zwei Dosierungen untersucht (Ibandronat 2 mg vs. 6 mg). Mit beiden Ibandronatdosierungen wurde die Rate der Skelettkomplikationen gesenkt, für die 6-mg-Dosierung war der Unterschied signifikant.

Allerdings sind weitere Studien erforderlich, um die Applikationsweise oral vs. intravenös und die beste Dosierung zu evaluieren.

Literatur

(1–5) Auswahl, das vollständige Verzeichnis kann bei den Autoren angefordert werden

1. Bisphosphonate in der Onkologie: Diel I J, Possinger K, editors: Bisphosphonate in der Onkologie.: Uni-med; 1999.
2. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al.: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719–3736.
3. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M et al.: Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133–1137.
4. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al.: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042–4057.
5. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al.: Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469.

FAZIT

Bisphosphonate sind sehr potente osteoprotektive Medikamente, die zwar die Überlebenszeit von Patienten mit Knochenmetastasen nicht beeinflussen, die aber entscheidend zu einer Verbesserung ihrer Lebensqualität beitragen. Dies geschieht durch eine signifikante Reduktion der Schmerzen, pathologischer Frakturen und damit einhergehend auch erforderlicher Radiotherapie und orthopädischer Eingriffe.

Zum derzeitigen Zeitpunkt können als gesicherte Indikationen die Hyperkalzämie und ossäre Metastasen gesehen werden. Die Dosierung der einzelnen Medikamente zur Therapie der Hyperkalzämie unterscheidet sich dabei nicht von der Therapie ossärer Metastasen.

Dr. med. B. Brücher-Encke, Heidelberg
Prof. Dr. med. P. Drings, Heidelberg
Peter.Drings@thoraxklinik-heidelberg.de

Blutdruckselbstmessung – wie wichtig ist sie für die tägliche Praxis?

Verbessert die Blutdruckselbstmessung zu Hause Diagnostik und Therapie der Hypertonie? In einem Editorial des *British Medical Journal* (1) wird zu dieser Frage von der Arbeitsgruppe Blutdruckmessung der European Society of Hypertension Stellung genommen. Mit den in der Klinik oder Praxis gemessenen Blutdruckwerten wird in der Regel entschieden, ob ein erhöhter Blutdruck vorliegt. Wird die Hypertonie behandelt, legen diese Messungen fest, ob die Einstellung befriedigend ist. Dabei besteht zum einen das Problem der „Weißkittelhypertonie“, zum anderen werden die Blutdruckwerte in der Praxis nicht immer

gemäß den allgemein anerkannten Richtlinien gemessen. Die automatische ambulante 24-Std.-Blutdruckmessung schafft hier mehr Genauigkeit. Sie ist jedoch teuer und kann nicht beliebig oft und routinemäßig zur Verlaufskontrolle wiederholt werden. Geräte, die mehrfach hintereinander automatisch Blutdruck in der Praxis messen (z. B. Dynamap®) bringen wichtige Informationen, haben sich aber wegen der hohen Gerätekosten und der fehlenden Abrechnungsmöglichkeit mit der GKV nicht durchsetzen können.

Die Vorteile der Blutdruckselbstmes-

sung liegen auf der Hand: Man kann nahezu beliebig viele Messungen in der gewohnten häuslichen Umgebung durchführen und der Weißkitteleffekt wird ausgeschlossen. In einer neueren Studie hat die Blutdruckselbstmessung eine bessere Korrelation zum kardiovaskulären Risiko gezeigt, als die Praxisblutdruckmessung (2), was zu erwarten war. Außerdem wird der Patient an der Behandlung beteiligt. Dies stärkt die Compliance.

Die Nachteile sind, dass auch nicht validierte Geräte zum Einsatz kommen und gerade bei Handgelenks- oder gar Fin-

germessungen doch erhebliche Fehlermöglichkeiten bestehen. Außerdem kann es auch zu einer Neurotisierung des Patienten kommen: Jede kleine Blutdruckveränderung wird ängstlich begutachtet und die Medikation eigenmächtig von Tag zu Tag verändert. Hier ist der Arzt gefordert, geduldig aufzuklären und zu beruhigen. Andererseits gibt es den Patienten, der behauptet, zu Hause gute Werte zu messen, der aber kein Protokoll vorlegt. Hierauf darf sich der Arzt nicht einlassen.

Die Blutdruckselbstmessung zu Hause wird als eine wichtige Ergänzung zu Praxis- und 24-Std.-Blutdruckmonitoring gesehen, insbesondere für Einstellungsphasen und die Routineüberwachung. Sie wird jedoch die ambulante 24-Std.-Blutdruckmessung nicht völlig ersetzen können.

Beachtet werden sollte, dass die Patienten zur Selbstmessung angeleitet werden müssen. Vollautomatische Geräte sind wegen des geringeren Trainingsaufwandes vorzuziehen. Der Mittelwert von mehreren täglichen Messungen über drei bis sieben Tage sollte zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Bei gut eingestellten Patienten reicht es, für jeweils eine Woche alle drei Monate zu messen. Werte über 135/85 mm Hg zeigen eine Hypertonie, Werte unter 130/80 mm Hg einen normalen Blutdruck an. Zur weiteren Therapieentscheidung ist natürlich das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu beachten (z. B. Diabetes, Hyperlipidämie usw.).

Literatur

1. Stergiou G, Mengden T, Padfield PL et al.: Self monitoring of blood pressure at home. *BMJ* 2004; 329: 870–871.

FAZIT

Die Blutdruckselbstmessung zu Hause ist zur Einstellung und Überwachung der antihypertensiven Therapie eine wichtige Ergänzung zum Praxisblutdruck und der 24-Std.-Blutdruckmessung. Sie setzt eine entsprechende Schulung des Patienten voraus.

2. Bobrie G, Chatellier G, Genes N et al.: Cardiovascular prognosis of „masked hypertension“ detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342–1349.

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

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Senkt die regelmäßige Behandlung mit Statinen bei Typ 2-Diabetikern die kardiovaskuläre Mortalität?

Die Datenlage zu diesem Problem ist widersprüchlich. In der ALLHAT-LLT-Studie (1) (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Trial, 2002) wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg/Tag) gegen Diät (National Cholesterol Education Program I) unverblindet über 6 Jahre bei 3.638 hypertensiven Typ 2-Diabetikern verglichen: Pravastatin brachte keinen Nutzen hinsichtlich Gesamtmortalität, tödlichem und nicht tödlichem Herzinfarkt.

In der ASCOT-LLA-Studie (2) (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm, 2003) wurden 2.532 hypertensive Diabetiker über 3,3 Jahre verblindet entweder mit Atorvastatin (10 mg/Tag) oder mit Placebo behandelt. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (nicht tödlicher Herzinfarkt oder tödliche koronare Herzkrankheit) wurde durch

Atorvastatin im Vergleich zu Placebo um 0,6 % (= ARR = absolute Risikoreduktion = Ereignisreduktion) gesenkt. Daraus errechnet sich die klinisch irrelevante NNT (number needed to treat) von 167.

In die HPS (Heart Protection Study) – Diabetes Subgruppenstudie (3) wurden 5.963 Diabetiker (40–80 Jahre, 70 % Männer) einbezogen, von denen 51 % an Gefäßerkrankungen litten und 40 % antihypertensiv behandelt wurden. Geprüft wurde verblindet der Einfluss von Simvastatin (40 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo über 5 Jahre. Durch Simvastatin wurden in dieser Zeit große vaskuläre Ereignisse um 4,9 % (NNT = 20) vermindert, darunter koronare Ereignisse um 3,2 % (NNT = 31), Schlaganfälle um 1,5 % (NNT = 67) und Revaskularisationen um 1,7 % (NNT = 59).

Im Jahr 2004 wurde erstmals eine Studie mit dem Ziel der Prävention kardiovas-

kulärer Ereignisse bei Diabetikern publiziert: CARDS (4) (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). In dieser Studie wurden 2.838 Patienten (40 – 75 Jahre, 32 % Frauen, 95 % Weiße) aus 132 Zentren Großbritanniens und Irlands einer Intention-to-treat-Analyse unterzogen. Alle Patienten mussten mindestens seit 6 Monaten einen Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen. Die mittlere Diabetes-Dauer betrug knapp 8 Jahre. Daneben musste mindestens ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor vorliegen. 84 % der Patienten waren hypertensiv, 67 % wurden einer antihypertensiven Therapie unterzogen, 30 % litten unter einer Retinopathie, 17 % hatten eine Mikro- oder Makroalbuminurie, 23 % waren Raucher, 43 % hatten geraucht. Zu Studienbeginn betrug die LDL-Werte $\leq 4,14$ mmol/l (= 160 mg/dl) und die Triglyceride $\leq 6,78$ mmol/l (= 600 mg/dl). Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Angioplastie, Bypass, Schlagan-

fall, schwere periphere Gefäßerkrankung) in der Anamnese waren Ausschlusskriterien. Zusätzlich zur bisherigen Therapie erhielten die Patienten entweder Atorvastatin (10 mg/Tag) oder Plazebo. Als primärer Endpunkt wurden die Ereignisse Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, akuter koronarer Tod, Reanimation nach Herzstillstand, koronare Revaskularisation oder Schlaganfall zusammengefasst. Die Studie sollte ursprünglich 6 Jahre laufen, wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, so dass die mittlere Dauer nur 3,9 Jahre betrug.

Die Ergebnisse gibt die Tabelle 1 wieder. Danach wurde der primäre zusammengesetzte Endpunkt in der Plazebo-Gruppe von 9,0% und in der Atorvastatin-Gruppe von 5,8% der Patienten erreicht. Daraus resultiert eine Ereignisreduktion (= ARR) von 3,2% (9.0 minus 5.8) und errechnet sich ein NNT-Wert von 31 (100 dividiert durch 3,2). Mit anderen Worten: wenn 31 Patienten über knapp 4 Jahre mit Atorvastatin (10 mg/Tag) behandelt werden, lässt sich bei einem Patienten irgendeines der oben genannten Ereignisse verhindern. Der Effekt kann nur als marginal bezeichnet werden. 30 Patienten (= 96,8%) ziehen aus der vierjährigen Therapie keinen Nutzen.

Leider wird in der Sekundär- und Tertiärliteratur meistens der hohe Wert der relativen Risikoreduktion (RRR = 37%) angegeben, wodurch der Eindruck vermittelt wird, dass jedem dritten Patienten geholfen werden könne. Das ist ein Trugschluss.

Die anderen Werte in der Tabelle sind analog zu interpretieren. Die NNT-Werte sind größer, d.h. die Wirksamkeit ist geringer.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass jüngere (< 40 Jahre) und ältere (> 75

Jahre) Patienten und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,7 mg/dl) nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Das sollte in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.

Kommentar

Von den vier beschriebenen Statin-Studien haben zwei (ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA) für Diabetiker keinen Nutzen erkennen lassen. In HPS (Diabetes) wurde bei 4,9% der Patienten ein großes vasculäres Ereignis innerhalb von 5 Jahren verhindert (NNT = 20). 95,1% der Patienten zogen aus der Therapie mit Simvastatin (40 mg/Tag) keinen Nutzen.

In CARDS wurde innerhalb von 4 Jahren bei 3,2% der Patienten ein primärer Endpunkt (akutes koronares Ereignis, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) verhindert (NNT = 31). 96,8% der Patienten hatten von Atorvastatin innerhalb der Studiendauer keinen erkennbaren Nutzen zu verzeichnen.

Dieser relativ geringe positive Effekt lässt genügend Zeit und Raum, bei jedem individuellen Patienten über das Nutzen-Risiko-Verhältnis nachzudenken und therapeutische Prioritäten zu setzen – etwa in der Reihenfolge: Diät, körperliche Bewegung, antihypertensive Therapie, antidiabetische Therapie, Statine. Andere therapeutische Maßnahmen könnten auf Grund der Komorbidität der Patienten vielleicht sogar noch dringlicher sein.

Literatur

1. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack

Trial (ALLHAT-LLT): JAMA 2002; 288: 2998–3007.

2. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–1158.

3. Collins R, Armitage J, Parish S et al.: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2005–2016.

4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685–696.

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

FAZIT

- Die Therapie aller Diabetespatienten mit einem Statin im Sinne einer Primärprävention ist nicht zu rechtfertigen.
- Bei Diabetespatienten ohne bekannte Gefäßerkrankungen, aber mit hohem koronarem Risiko, kann die Verordnung eines Statins gerechtfertigt sein.
- Nach der jetzigen Datenlage sollte Simvastatin (40 mg/Tag) bevorzugt werden.
- Der relativ geringe therapeutische Effekt bei nur 3–5% der Patienten lässt genügend Spielraum für angemessene therapeutische Entscheidungen unter Berücksichtigung der Komorbidität und Komedikation

Tabelle 1: Primärer zusammengesetzter Endpunkt und Gesamtmortalität von Atorvastatin gegen Plazebo (CARDS)

Ereignis	Plazebo (n = 1410)	Atorvastatin (n = 1428)	ARR	NNT %	RRR* n	P %
Primärer Endpunkt (%)	9.0	5.8	3.2	31	37	0.001
Akutes koronares Ereignis (%)	5.5	3.6	1.9	53	36	
Koronare Revaskularisation (%)	2.4	1.7	0.7	143	31	
Schlaganfall (%)	2.8	1.5	1.3	77	48	
Gesamtmortalität (%)	5.8	4.3	1.5	67	27	0.059

RRR: relative Risikoreduktion (*von den Autoren bevorzugt) ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion) NNT: number needed to treat

Im Jahre 2004 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung

ATC	Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Bewertung
A07XA04	Racecadotril	Tiorfan	Akute Diarrhoe bei Säuglingen/ Kleinkindern	A
A10AB06	Insulinglulisin	Apidra	Diabetes mellitus	C
A10AE05	Insulindetemir	Levemir	Diabetes mellitus	C
A16AA05	Cargluminsäure	Carbaglu	Hyperammonämie	A
B01AE04	Melagatran	Melagatran AstraZeneca	Prophylaxe venöser Thromboembolien	A/D
B01AE05	Ximelagatran	Exanta	Prophylaxe venöser Thromboembolien	A/D
B01AE	Bivalirudin	Angiox	Antikoagulans bei PCI	B
C03DA04	Eplerenon	Inspra	Mortalitätssenkung bei Herzinsuff nach Infarkt	B
C08CA11	Manidipin	Manyper	Hypertonie	C
D10AF	Nadifloxacin	Nadixa	Lokaltherapie der Akne	C/D
D11AX16	Eflornithin	Vaniqa	Hirsutismus	A/D
G04BD08	Solifenacin	Vesikur	Dranginkontinenz	C
G04BX	Duloxetin	Yentreve	Belastungsinkontinenz	A/D
H05BX01	Cinacalcet	Mimpara	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	A
J05AE	Atazanavir	Reyataz	HIV-Infektion	C
J05AE07	Fosamprenavir	Telzir	HIV-Infektion	C
J07AE01	Choleraschluckimpfstoff	Dukoral	Aktive Immunisierung gegen Cholera	A
L01BA04	Pemetrexed	Alimta	Pleuramesotheliom, nicht kleinzelliges Bronchial-CA	A
L01X	Ibritumomab-Tiuxetan	Zevalin	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	A
L01XC06	Cetuximab	Erbix	Metastasierendes Kolorektalkarzinom	A
L01XX23	Mitotan	Lysodren	Fortgeschrittenes Nebennierenrindenzarzinom	A/D
L01XX32	Bortezomib	Velcade	Multiples Myelom	A
L02BA03	Fulvestrant	Faslodex	Mammakarzinom	B/C
L04AA18	Everolimus	Certican	Prophylaxe der Transplantatabstoßung	C
L04AA21	Efalizumab	Raptiva	Psoriasis vulgaris	A
M01AH05	Etoricoxib	Arcoxia	Rheumatoide Arthritis	C
M05BX	Strontiumranelat	Protelos	Postmenopausale Osteoporose	A
N01BB10	Levobupivacain	Chirocain	Lokalanästhesie/Schmerztherapie	C
N03A	Pregabalin	Lyrica	Neuropathische Schmerzen, Epilepsie	C
N05AX12	Aripiprazol	Abilify	Schizophrenie	C
S01GX09	Olopatadin	Opatanol	Saisonale allergische Konjunktivitis	C
S01GX10	Epinastin	Relestat	Saisonale allergische Konjunktivitis	C
V08CA02	Gadotersäure	Dotarem	MRT-Kontrastmittel	C

A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz

B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien

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

Angaben der Hersteller die jeweils neu auf den Markt gebrachten Wirkstoffe. Er berichtet über seine Analyse regelmäßig auf den Therapiesymposien der AkdÄ, im aktuellen Arzneiverordnungs-Report von Schwabe/Paffrath sowie in der Reihe

„Neue Arzneimittel“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart.

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

Der Abdruck hier erfolgt mit seiner freundlichen Genehmigung.

Parathormon 1–34 = Teriparatid (Forsteo®): Ein neues Osteoporose-Medikament

Das Profil

Das ab 01. 11. 2003 zur Verschreibung zugelassene Osteoporose-Medikament stellt sich mit folgenden Daten von hoher EBM-Qualität dar: Bei der primären Osteoporose der Frau in ihrer schweren Form (90% der Studienpatientinnen hatten eine oder mehrere Wirbelfrakturen) wurden durch die über 19 Monate laufende tägliche Injektionstherapie im Median weitere Wirbelbrüche auf weniger als die Hälfte reduziert. Die Knochendichte nahm an der Wirbelsäule um 9% zu. Am Messort Hüfte betrug die Dichtezunahme 4%, ohne dass eine signifikante Abnahme von Schenkelhalsfrakturen stattfand (1). An unerwünschten Nebenwirkungen wurden unter Teriparatid etwas häufiger gesehen als unter Placebo: Schwindel, Beinkrämpfe, Übelkeit, Kopfschmerzen – auch depressive Verstimmungen (vor allem in den konfirmatorischen Studien) ohne dass die Therapieabbruchrate dadurch anstieg, so dass sich die Verträglichkeit prinzipiell günstig darstellt. In einer anderen Studie wurde mit dem Gesamtmolekül PTH 1–84 gearbeitet (PTH 1–34 = Teriparatid ist das biologisch aktive Fragment des Gesamtmoleküls). Es fanden sich im Vergleich zu Alendronat und der Kombination beider keine Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen (2). Zu beachten ist die Möglichkeit der Entwicklung einer Hyperkalzämie (gefährlich im Zustand einer Digitalisierung!) als Grund für eine Dosis-Reduzierung. Da für die Zulassungsstudie vorwiegend Frauen mit vorbestehenden Frakturen rekrutiert wurden, stellt sich das NNT-Verhältnis durchaus günstig dar: Um eine oder mehrere Wirbelbrüche zu verhindern, müssen elf Frauen über durchschnittlich 19 Monate behandelt werden. Bis auf weiteres ist die erlaubte Behandlungszeit aus Sicherheitsgründen auf 18 Monate beschränkt. Die Begründung ist, dass Ratten unter Teriparatid Osteosarkome entwickelt hatten; beim Menschen gibt es bisher keinerlei Verdachtsmomente in dieser Hinsicht.

Die günstige NNT muss allerdings vor den Hintergrund des erheblichen Preises gestellt werden: Die Tagesdosis Teriparatid kostet knapp 20,00 Euro, für die eine bei den elf Frauen erreichte Fraktursparung sind demnach rund 11 x 11.000 = 121.000 Euro erforderlich. Die Tagesdosen von anderen Osteoporosemedikamenten kosten im Vergleich: Östrogene, wenn wegen gleichzeitig bestehender postmenopausaler Beschwerden indiziert um 0,30 Euro, Bisphosphonate 1,30 bis 1,90 Euro, Natriumfluorid um 0,30 Euro, Kalzitonin Nasenspray 5,00-8,00 Euro).

Stellung von Teriparatid in der Differentialtherapie der Osteoporose

Wo soll der Arzt in der Praxis nun das neue Medikament einsetzen? Sicherlich nicht nach dem Zufallsprinzip einer beliebigen Austauschbarkeit mit den vorhandenen Osteoporosemedikamenten. Am einfachsten ist als erstes Kriterium der Schweregrad der Osteoporose: Nachdem Patienten mit „nur“ osteodensitometrischer Osteoporose, also ohne bisherige Brüche, deutlich weniger bruchgefährdet sind und viel höhere NNT (Kosten!) für einen Erfolgsnachweis erfordern, dürften nur frakturierende Osteoporotikerinnen in Betracht kommen. Eine Teriparatidstudie über zwölf Monate bei Männern ließ keine signifikante Wirkung auf deren Frakturhäufigkeit erkennen.

Bei der postmenopausalen Frau zwischen 50 und 80 liegen bei primärer Osteoporose unterschiedliche Knochenstoffwechselsituationen vor (3): Das Jahrzehnt nach der Menopause zeigt die Beschleunigung (high turnover) durch Östrogenmangel, die die Gabe von Knochenabbau-Hemmern, Antiresorptiva wie Östrogene, SERMs, Bisphosphonate, begründet. Die nachfolgenden ein bis zwei Jahrzehnte zeigen überwiegend einen langsamen Stoffwechsel (low turnover), der das therapeutische Fenster

für die den Anbau stimulierenden Medikamente darstellt. Fluoride waren hier in der Vergangenheit als Einziges zu nennen – Parathormon dürfte nun eine echte Erweiterung bisheriger Therapiemöglichkeiten für die „low-turnover“-Osteoporose darstellen. Je nach den individuellen Lebensbedingungen findet nach dem 70. Lebensjahr ein schleichender Übergang in die Situation der Osteoporose Typ II mit neuerlichem „high turnover“ statt, nunmehr durch sekundären Hyperparathyreoidismus infolge von Mangel an Kalzium und Vitamin D. Bei der typischen Schenkelhalsfraktur wird folgerichtig am besten mit Kalzium und Vitamin D therapiert. Fast erwartungsgemäß (soll man denn bereits endogen erhöhtes PTH exogen noch weiter anheben?) zeigte die PTH-Studie hier keine signifikante Bruchreduktion.

Die gleichzeitige Gabe von Parathormon und einem Bisphosphonat ist nicht sinnvoll: Die Kombination von PTH (1-84) und Alendronat war weniger wirksam als die beiden einzeln verabreichten Komponenten (4).

Die Ärzte warten sowohl bei den Antiresorptiva als auch bei der Aufbau-stimulierenden Therapie mit PTH auf Daten zum Ansprechen bei den unterschiedlichen Knochenstoffwechselsituationen. Hinweise zu deren Diagnostik wurden auch von der AkdÄ erarbeitet (3). Hilfreich wäre es, wenn auch der Hersteller den Verschreibern ein Konzept anbieten würden, und eigentlich hätte die Zulassungsbehörde auf einem solchen Passus bestehen sollen.

Literatur

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al.: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
2. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE

et al.: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207–1215.

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003.

4. Ziegler R: Osteoporosetherapie: Ist die Kombination eines Stimulators des

Knochenabbaus mit einem Antiresorptivum sinnvoll? *AVP – Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31: 32.

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

FAZIT

Das Parathormonpräparat (Sequenz 1–34) Teriparatid stellt eine wichtige Erweiterung der Möglichkeiten vor allem der Anbau-stimulierenden Osteoporosetherapie in der Situation des langsamen Knochenstoffwechsels (low turnover) bei der Frau dar. Der hohe Preis gebietet, dass die Gesichtspunkte der Differentialtherapie beachtet werden und die absolute Behandlungsindikation der manifesten (frakturierenden) Osteoporose vorliegt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei welchen Medikamenten kommt es zur Interaktion mit Johanniskraut?

Pflanzliche Arzneimittel sind sehr beliebt. Sie gelten als „sanfte Naturmedizin“. Hochdosierte Johanniskrautextrakte haben sich in der Indikation „leichte bis mittelschwere depressive Episoden“ als Antidepressiva fest in der Therapie etabliert. Zumindest ihre akute Wirksamkeit konnte im Vergleich zu klassischen synthetischen Antidepressiva nachgewiesen werden. Nach dem Arzneiverordnungsreport 2004 wurden in Deutschland in 2003 rd. 78 Mio Tagesdosen verordnet. Aber auch zur Selbstmedikation werden Johanniskrautextrakte als apothekenpflichtige Arzneimittel oder freiverkäufliche Zubereitungen (Pulver, Tees, Öle) in Supermärkten erworben und längerfristig konsumiert. Es liegen nun Fallberichte zu klinisch bedeutsamen, teilweise gefährlichen Arzneimittelwechselwirkungen von Johanniskrautextrakten mit synthetischen Arzneimitteln vor. Diese Beobachtungen lösten kontrollierte klinische Studien aus. Hierdurch ist die Sorglosigkeit von Ärzten und Patienten im Umgang mit Phytopharmaka erschüttert worden: es liegt eine systematische Auswertung von 22 klinischen Studien vor, die zwischen 1999 und 2004 veröffentlicht wurden (1). Diese Metaanalyse überprüft mögliche Wechselwirkungen von Johan-

niskraut mit verschiedenen Arzneimitteln. In 17 Fällen, darunter vier kontrollierte Studien, fanden sich relevante Verminderungen der Bioverfügbarkeit (> 20%) und der Plasmaspiegel konventioneller Arzneimittel. Insbesondere bei hochaktiven Arzneistoffen mit engem therapeutischen Bereich können diese Verminderungen zu einem Risiko werden: so könnte eine mangelhafte Immunsuppression durch Cyclosporin eine Abstoßungsreaktion zur Folge haben. Aus In-vitro- und In-vivo-Studien kann bislang relativ sicher abgeleitet werden, dass diese Interaktionen auf eine nach Tagen einsetzende dosisabhängige Induktion des Effluxtransporters P-Glykoprotein und Enzymen des CYP P450-Systems (insbesondere CYP 3A4) zurückzuführen sind (2). So kommt es, dass die Clearance und der Metabolismus von Arzneistoffen beeinflusst wird, welche wesentliche Substrate dieser Proteine darstellen. Diese werden auf Proteinebene hepatisch und extrahepatisch verstärkt exprimiert. Hyperforin als ein wesentlicher Bestandteil des Johanniskraut-Gesamtextraktes wirkt dabei über den Kernrezeptor Pregnan X induktionsauslösend.

Umgekehrt: werden die Johanniskraut-

extrakte nicht mehr eingenommen und fällt die Induktion fort, können die Arzneimittelspiegel der Komedikation in toxische Bereiche gelangen. Hiermit sind überhöhte toxische Blutspiegel zu erklären.

Substanzen, die nach dem Absetzen der Johanniskrautextrakte in toxische Bereiche kommen können

Amitriptylin, Cyclosporin, Digoxin, Indinavir (evtl. auch Nelfinavir, Nevirapin, Saquinavir), Irinotecan, Midazolam, Nortriptylin, Phenprocoumon, Simvastatin, Tacrolimus, Theophyllin, Warfarin.

Daneben gibt es Hinweise aus neun Fallberichten zu Serotonin-Syndromen im Zusammenhang mit Wechselwirkungen zwischen selektiven Serotonin-Rücknahmehemmern (SSRI) und Johanniskrautextrakten. Prinzipiell möglich, jedoch derzeit nicht ausreichend belegt ist, dass die Zuverlässigkeit oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt wird.

Eine Beurteilung der Häufigkeit, des Ausmaßes, des Spektrums und der klinischen

Relevanz dieser möglichen Interaktionen ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht möglich. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die klinisch relevanten Interaktionen nach Langzeiteinnahme oder Komedikation mit hochdosierten, Hyperforin- und Hypericin-reichen Gesamtextrakten von Johanniskraut eintreten. Für niedrig dosierte Zubereitungen (100 bis 300 mg) konnten bislang keine relevanten Interaktionen beispielsweise mit Digoxin beobachtet werden (3). Die Konsequenzen für eine Komedikation sind für den Einzelfall auch dadurch schwer zu bewerten, weil beim CYP 3A4 große interindividuelle Unterschiede bestehen.

Literatur

1. Mills E, Montori VM, Wu P et al.: Interaction of St John's wort with conven-

tional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ* 2004; 329: 27–30.

2. Unger M: Wie Naturstoffe die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen beeinflussen. *Pharm Ztg* 2004; 149: 979–986.

3. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H et al.: Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 546–557.

Dr. med. R. Regenthal, Leipzig

Prof. Dr. med. R. Preiß, Leipzig

Ralf.Regenthal@medizin.uni-leipzig.de

FAZIT

Das Interaktionspotential von Johanniskrautextrakten, in verschreibungspflichtigen und/oder apothekenpflichtigen Präparaten ist wahrscheinlich größer als bislang bekannt. Besonders wenn Patienten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite erhalten, sollte die Gabe von Hypericum-Präparaten kritisch überdacht und auf mögliche Interaktionen überprüft werden. Für den Bereich der Selbstmedikation sind Interaktionen bislang ebenfalls nicht auszuschließen, wenn auch durch die geringeren Wirkstoffgehalte weniger wahrscheinlich und relevant. Vor dem Hintergrund einer dem Arzt oft verschwiegenen häufigen Einnahme von Johanniskrautextrakten sind Ärzte und Apotheker gehalten, danach gezielt zu fragen und die Patienten über mögliche Konsequenzen aufzuklären.

Erythromycin und Risiko eines plötzlichen Todes aus kardialer Ursache

Bestimmte Arzneimittel können lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auslösen. Für Erythromycin liegen Fallberichte über Arrhythmien vor. Da Erythromycin in hohem Maße durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP3A) metabolisiert wird, können CYP3A-inhibierende Arzneimittel eine Erhöhung der Erythromycin-Konzentration bewirken.

Vor diesem Hintergrund untersuchte eine Forschergruppe der Vanderbilt University, ob zwischen der Verordnung von Erythromycin und dem Risiko eines plötzlichen Todes aus kardialer Ursache ein Zusammenhang besteht und ob dieses Risiko durch gleichzeitige Gabe starker CYP3A-Inhibitoren erhöht wird (1). Dazu studierten sie die Krankenakten und Todesbescheinigungen von Medicaid-Versicherten in Tennessee und identifizierten daraus 1.476 Fälle eines plötzlichen Todes aus kardialer Ursache außerhalb von Krankenhäusern. Diese 1.476 Fälle wurden auf die Gabe von Erythromycin geprüft. Zusätzlich erfasste man die Verordnung von Amoxicillin

(um indikationsbedingte Störeinflüsse zu erkennen) und anderen Arzneimitteln, insbesondere CYP3A-Inhibitoren. Dazu wurden Pharmaka gerechnet, die aufgrund von Literaturdaten die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) eines parallel verabreichten anerkannten CYP3A-Substrates mindestens verdoppelten. Diese Kriterien erfüllten systemisch verabreichte Azolan-timykotika (Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol), die Calciumkanalblocker Diltiazem und Verapamil sowie Troleandomycin (in Deutschland nicht im Handel). Patienten unter der Behandlung mit HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir) oder Clarithromycin wurden ausgeschlossen. Es wurden die multivarianten Inzidenzraten-Quotienten berechnet und dabei mögliche Störeinflüsse (z. B. Gebrauch von Antipsychotika oder von tri- und tetracyclischen Antidepressiva sowie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen) eingerechnet sowie Alter und Geschlecht berücksichtigt (1).

Bei Patienten unter Erythromycin war ein plötzlicher Tod aus kardialer Ursache doppelt so häufig (Inzidenzrate-Quotient 2,01; 95 %-Konfidenzintervall 1,08 bis 3,75; $P=0,03$) wie bei denen, die keines der Antibiotika verwendet hatten. Kein signifikant erhöhtes Risiko wurde dagegen bei Patienten gefunden, die früher Erythromycin oder die gegenwärtig Amoxicillin verwendeten. Eine fünfmal erhöhte Rate (Inzidenzrate-Quotient 5,35; 95 %-KI 1,72 bis 16,64; $P=0,004$) wurde bei den Patienten ermittelt, die gleichzeitig CYP3A-Inhibitoren und Erythromycin benutzten, im Vergleich zu denen, die weder CYP3A-Inhibitoren noch eines der erwähnten Antibiotika verwendeten. Dagegen wurde keine signifikante Risikoerhöhung für die Patienten festgestellt, die gegenwärtig Amoxicillin und CYP3A-Inhibitoren oder die gegenwärtig eines der Antibiotika und früher CYP3A-Inhibitoren verwendeten (1).

Die Ergebnisse dieser Studie werfen die Frage auf, inwieweit auch in anderen

Arzneimitteln bzw. Arzneimittelkombinationen bislang noch nicht erkannte Gefahren schlummern. Torsade-de-Pointes-Arrhythmien (TdP) sind mit einigen Arzneimitteln in Verbindung gebracht worden. Erst vor kurzem widmete sich ein Artikel in AVP (2) diesem wichtigen Thema. TdP gehen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einher und können, wenn sie nicht spontan sistieren, zu ventrikulärer Tachykardie degenerieren. Aus früheren Studien weiß man, dass 85% der Fälle plötzlichen Todes aus kardialer Ursache durch ventrikuläre Tachyarrhythmien hervorgerufen werden. Daher kommt arzneimittelinduzierten QT-Verlängerungen und TdP große Bedeutung zu. Neuere Übersichtsarbeiten (3;4) sowie kontinuierlich aktualisierte Tabellen (z.B. www.qt-drugs.org) geben darüber Auskunft.

Ferner unterstreicht diese Studie die Relevanz von pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln (5). Eine nützliche Quelle für aktuelle Informationen darüber bietet die Internetseite www.drug-interactions.com. Hierin ist auch eine Liste von CYP3A – Inhibitoren enthalten.

Wie sind die neueren Makrolidantibiotika bezüglich ihres Risikos für QT-Verlängerung bzw. TdP zu bewerten? Clarithromycin wird neben Erythromycin unter den Arzneimitteln mit TdP-Risiko, Roxithromycin unter den Mitteln mit möglichem TdP-Risiko und Azithromycin unter den Mitteln, die bei Patienten mit angeborener QT-Intervallverlängerung vermieden werden sollen, aufgeführt (www.qt-drugs.org).

Literatur

1. Ray WA, Murray KT, Meredith S et al.: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089–1096.
2. Thürmann PA, Ehrental K, Haen E: Arzneimittel-induzierte Torsade-de-Pointes-Arrhythmien. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31: 66–67.
3. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013–1022.
4. Yap YG, Camm AJ: Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363–1372.

5. Liu BA, Juurlink DN: Drugs and the QT interval – caveat doctor. *N Engl J Med* 2004; 351: 1053–1056.

*PD Dr. med. Klaus Mörike, Tübingen
Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Tübingen*

*klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de
christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de*

FAZIT

In der hier besprochenen Arbeit (1) wurde mit pharmakoepidemiologischen Methoden eindrucksvoll gezeigt, dass das häufig verwendete Antibiotikum Erythromycin in Kombination mit starken CYP3A-Inhibitoren das Risiko eines plötzlichen Herztodes deutlich erhöht. Die Kombination von Erythromycin mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Hierzu werden Internet-Adressen genannt, über die entsprechende Tabellen eingesehen werden können. Pharmakoepidemiologische Studien, die Verschreibungsdaten mit Todesursachen zusammenführen, sind für die Arzneimittelsicherheit von großer Bedeutung.

Das Rhabdomyolyse-Risiko: Unterschiede zwischen den Statinen?

Nachdem Cerivastatin (Lipobay®) wegen des erhöhten Rhabdomyolyse-Risikos aus dem Handel genommen wurde, stellt sich die Frage, ob zwischen den weiterhin verwendeten Statinen Unterschiede bezüglich dieses Risikos bestehen.

Amerikanische Autoren (1) bildeten eine Kohorte aus Verordnungsdaten von 252.460 Patienten aus elf Gesundheitszentren, die über die ganzen Vereinigten Staaten verstreut liegen und denen insgesamt 225.640 Patientenjahre (PJ) Monotherapie mit Statinen oder Fibraten und 7.300 PJ Kombinationstherapie rezeptiert wurden. Bei diesen Patienten wurden insgesamt 24 Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet, die zu einer Krankenhauseinweisung führten. Hier-

aus schätzen die Autoren die Inzidenz pro 10.000 PJ Behandlung mit einer Monotherapie mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin auf etwa 0,4, für Cerivastatin auf 5,3 und für Fibrate auf 2,8. Bei einer Kombination von Cerivastatin mit einem Fibrat tritt ein Fall einer Rhabdomyolyse auf etwa zehn PJ dieser Kombinationsbehandlung auf. Für eine Kombination der anderen drei Statine mit einem Fibrat ist dieses Risiko mehr als 100fach geringer (etwa 6 Ereignissen auf 10.000 PJ Kombinationstherapie).

Literatur

1. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al.: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowe-

ring drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–2590.

*Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t.online.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. rer. nat. H.J. Trampisch, Bochum zu Dank verbunden.

FAZIT

Nach dieser Studie sind bei den drei Statinen Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin keine Unterschiede im Rhabdomyolyse-Risiko zu sehen. Kombiniert man mit Fibraten, steigt das Risiko auf mehr als das 10fache.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Niere

Insbesondere bei älteren Patienten können einige Pharmaka unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) an der Niere sowie am Wasser- und Elektrolythaushalt hervorrufen. Viele Substanzen werden auch in ihrer Ausscheidung durch die verminderte Nierenleistung beeinflusst

Bei geriatrischen Patienten ist in ungefähr einem Viertel der UAW die Niere betroffen (1), wobei ein Hauptrisikofaktor die Dehydratation darstellt. Gerade bei

schlechtem Allgemeinzustand wieder eingeliefert. Was war passiert? Der Kreatininanstieg unter der forcierten diuretischen Therapie wurde als Alarmsignal übersehen, und der ältere Herr nahm auch zu Hause die Medikamente zur sequentiellen Nephronblockade weiter ein. Dies führte zu einer Dehydratation, einer schweren Hypokaliämie, einer metabolischen Alkalose und einem prärenalen Nierenversagen. Durch die Gabe von NaCl und Absetzen der Diuretika konnte die Nierenfunktion wieder in Gang gebracht werden.

Die sequentielle Nephronblockade ist eine hochwirksame Therapie. Dies führt aber leider auch dazu, dass man über das Ziel hinausschießen kann. Um Dehydratationen und Hypokaliämien zu vermeiden, ist daher ein erhöhter Kontrollaufwand nötig (Gewichtsprotokolle, regelmäßige Elektrolytkontrollen). In der Klinik wird dies noch möglich sein. In einer Allgemeinpraxis sind diese engmaschigen Kontrollen dann aber nur schwer weiterzuführen.

Tabelle 1: Geschätzte mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Alter (2)

Alter (Jahre)	Mittlere geschätzte GFR (ml/Min/1,73m ²)
20–29	116
30–39	107
40–49	99
50–59	93
60–69	85
70+	75

Kontrastmittel

können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Das Risiko ist hierfür besonders hoch, wenn die Patienten ausgetrocknet sind, nichtsteroidale Antirheumatika erhalten und eine hohe Menge Kontrastmittel intraarteri-

dieser Patientengruppe ist die Nierenfunktion ohnehin vermindert.

Welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Niere treten in der Praxis häufig auf?

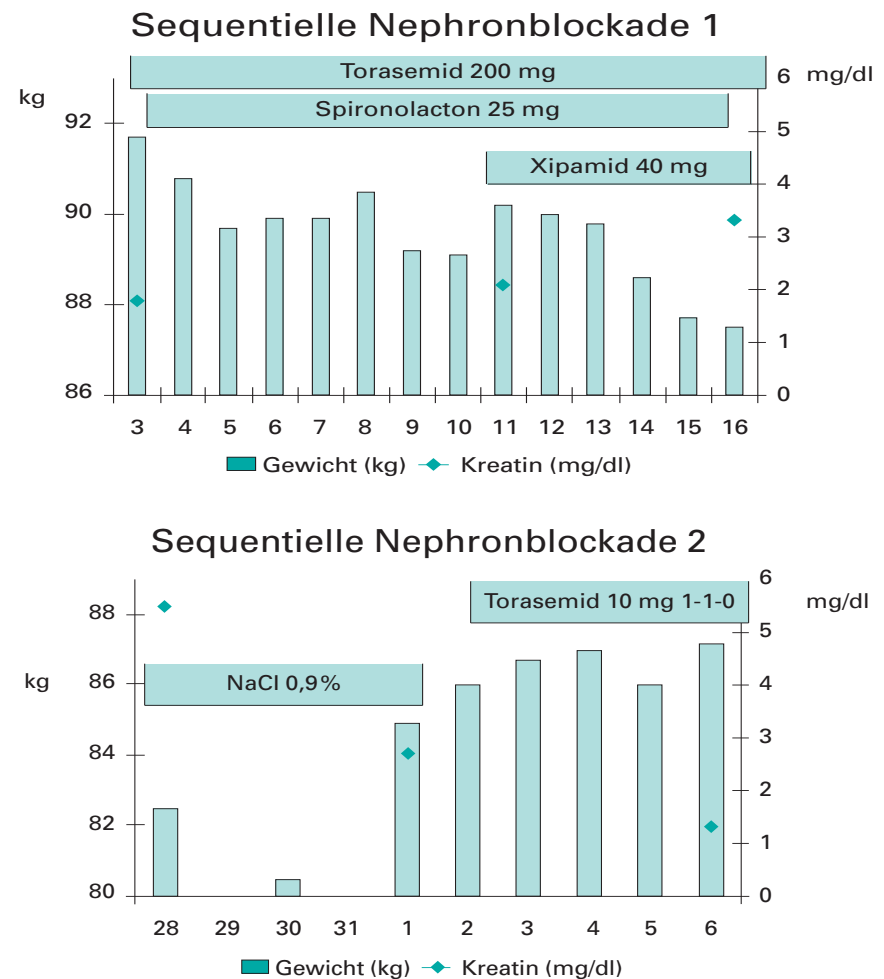
Sequentielle Nephronblockade

Früher wurde der kombinierte Einsatz von Thiaziden und Schleifendiuretika bei schwer herzinsuffizienten Patienten verwendet, um die damals üblichen Dopamindauerinfusionen zu vermeiden. Wegen der Gefahr von Elektrolytentgleisungen wurde diese Therapie aber als nicht unproblematisch eingestuft (3). Anfang der 90er Jahre wurde diese Therapie wieder propagiert (4) und fand immer mehr Verbreitung.

Beispiel:

Ein 89-jähriger Patient wird wegen einer Pneumonie und darunter dekompensierter Herzinsuffizienz stationär aufgenommen. Unter hochdosierter Schleifendiuretikatherapie gelingt die Rekompensation nicht und es wird ein Thiazid hinzu gegeben. Der Patient kann entlassen werden. Wenige Tage später wird er in sehr

Abb. 1: Sequentielle Nephronblockade



ell gegeben werden muss. Die Gefahr eines dialysepflichtigen Nierenversagens ist insgesamt nicht groß. Die unten genannten Zahlen dürften heutzutage wahrscheinlich zu hoch gegriffen sein (s. Tabelle 2). Wichtigste Prophylaxe ist eine ausreichende Wässerung des Patienten. Evtl. wirksam ist die Gabe von Acetylcystein und bei Patienten, die wegen einer schweren Herzinsuffizienz nicht weiter mit Flüssigkeit belastet werden können, die Verabreichung von Theophyllin. Über isotonisches Natriumbicarbonat liegen erste positive Berichte vor.

Wer soll dementsprechend vorbehandelt werden, d. h. ab welchem Risiko ist welcher Aufwand an Prophylaxe und Nachkontrolle angemessen? Soll jeder Patient mit einer Nierenfunktionseinschränkung unter 50% vorbehandelt werden? Dies würde ambulante Kontrastmittel-Untersuchungen in großem Maße einschränken und stationäre Untersuchungen erheblich komplizieren. Zu einer Entscheidung dieser Frage fehlen bisher leider gute Untersuchungen.

Nichtsteroidale Antirheumatika und Niere

Analgetika/Antirheumatika sind die verordnungstärkste Indikationsgruppe aller Arzneimittel (Schwabe/Paffrath). Nichtsteroidale Antirheumatika führen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, insbesondere dann, wenn noch andere ungünstige Faktoren vorliegen wie zusätzliche Gabe anderer potentiell nephrotoxischer Arzneimittel, Dehydratation und/oder schwere bakterielle Infekte. Die Hoffnung, Coxibe könnten hier Abhilfe schaffen, hat sich leider nicht erfüllt. Sie scheinen in gleichem Maße nephrotoxisch zu sein.

Tabelle 2: Risiko des dialysepflichtigen Nierenversagens nach Koronarangiographie (5) (250 ml) n = 1826

Krea-Clearance (ml/min)	Diabetiker	Nicht-Diabetiker
50	0,2 %	0,04 %
40	2,0 %	0,3 %
30	10,0 %	2,0 %
20	43,0 %	12,0 %
10	84,0 %	48,0 %

Selten tritt als quasi allergische Reaktion eine interstitielle Nephritis auf. Weitere Unerwünschte renale Arzneimittelwirkungen durch Nichtsteroidale Antirheumatika sind nach (6)

- Akutes Nierenversagen
 - Prärenales Nierenversagen durch Hemmung der intrarenalen Prostaglandinproduktion
 - Akute interstitielle Nephritis
- Wasser- und Elektrolytstörungen
 - Ödeme
 - Hypertonie
 - Hyponatriämie
 - Hyperkaliämie
 - Typ IV renale tubuläre Azidose
- Chronisch interstitielle Nephritis
- Papillennekrosen der Nieren

Spirolacton

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, ist mit Hyperkaliämie-assoziierten Todesfällen zu rechnen. Ein enger zeitlicher Zusammenhang mit dem sprunghaften Anstieg einer zusätzlichen Gabe von Spirolacton fällt auf. Eine verminderte allgemeine Mortalität oder auch nur weniger Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz konnten dagegen nicht nachgewiesen werden (7).

Abschätzung der Nierenfunktion

Will man wissen, ob ein Medikament der Niere schaden oder ob ein Wirkstoff wegen seiner renalen Elimination kumulieren kann, muss man die Nierenfunktion abschätzen.

Normalerweise wird hierzu das Serumkreatinin herangezogen. Es ergibt jedoch nur in Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und Muskelmasse einen guten Anhalt für die glomeruläre Filtra-

tionsrate (GFR). Ein 30-jähriger 70 kg schwerer Mann mit einem Serumkreatinin von 1,0 mg/dl hat eine GFR von 107 ml/Min, eine 80-jährige Patientin, die nur 60 kg wiegt verfügt demgegenüber bei dem gleichen Kreatinwert (1,0 mg/dl) nur über eine GFR von 43 ml/Min. (Und das, obwohl auf dem Laborausdruck dieser Serumkreatininwert als im Normbereich liegend angegeben wird!).

Wie kann man hier Abhilfe schaffen? Formel nach Cockcroft und Gault (8): Mit dieser Schätzformel werden Alter, Gewicht und Geschlecht bei der Errechnung der Nierenfunktion berücksichtigt.

$$\text{Kreatininclearance (ml/Min)} = \frac{(140 - \text{Lebensalter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Für Frauen werden von diesem Ergebnis wegen der geringeren Muskelmasse noch 15% abgezogen.

Nachteile dieser Formel sind ein Überschätzen der Nierenfunktion bei Adipositas. Hier muss das eigentliche Sollgewicht in die Formel eingesetzt werden. Außerdem wird in den niedrigen Nierenfunktionsbereichen die Nierenleistung eher zu gut eingeschätzt.

Die modifizierte MDRD-Formel (9) soll in Bereichen zwischen 50 und 0% Nierenfunktion genauer sein:

$$\text{GFR (ml/Min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter (Jahre)}^{-0,203}$$

Für Frauen x 0,742
Für Farbige: x 1,21

Diese Formel ist im Bereich 50 bis 100% Nierenfunktion oft falsch niedrig, da sie nur für „Nierenkranke“ validiert wurde. Außerdem wird nicht jedermann gewohnt sein mit negativen Potenzen zu rechnen. Viele Labors sind aber bereit, dieses Ausrechnen als Service auf Nachfrage mitanzubieten. Einen „online-Rechner“ für die Formel findet man unter www.hdcn.com/calcf/gfr.htm.

Inwieweit das Cystatin C eine Rolle als Marker der Nierenfunktion spielen wird, bleibt abzuwarten. Dem routinemäßigen Gebrauch dieses Parameters stehen

neben hohen Kosten noch das Fehlen breiterer Erfahrungen entgegen.

Die übrigen genaueren Bestimmungen der GFR setzen entweder das Sammeln des 24-Std-Urins oder die Gabe radioaktiver Substanzen voraus und sind daher für den Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht geeignet. Um den Grad der Niereninsuffizienz stärker ins Bewußtsein zu rufen, wird versucht die Nierenfunktion nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung einzuteilen.

Pharmakokinetik

Will man ein Medikament verordnen, sollte man wissen, wie es aus dem Körper wieder ausgeschieden wird. Ist die Ausscheidung vorwiegend renal, muss nach Abschätzung der Nierenfunktion mithilfe des Serumkreatinins oder besser der MDRD-Formel die Dosis vermindert oder das Dosisintervall verlängert werden. Die initiale Ladedosis bleibt dabei bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Digoxin) unverändert. Deshalb ist es wichtig, gerade bei älteren Patienten, möglichst nur Medikamente einzusetzen, die man gut kennt, deren Wirkungen und Nebenwirkungen gut zu kontrollieren sind und die eine große therapeutische Breite haben.

Auch bei einigen Benzodiazepinen, obwohl zunächst hepatisch eliminiert, können wirksame Metabolite kumulieren. Gabapentin, in letzter Zeit zunehmend in der Schmerztherapie eingesetzt, muss bei Niereninsuffizienz ebenfalls erheblich in seiner Dosis reduziert

werden. Für Antibiotika gibt es recht genaue Dosierungstabellen.

Literatur

1. Doucet J et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admission in the elderly. *Clin Drug Invest* 2002; 22(6):385–392
2. Coresh J, Astor BC, Greene T et al.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12.
3. Oster JR, Epstein M, Smoller S: Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 1983; 99: 405–406.
4. Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886–894.
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al.: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
6. Singh AK, Colvin RB: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 36-2003. A 68-year-old woman with impaired renal function. *N Engl J Med* 2003; 349: 2055–2063.

7. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.

8. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.

10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification: *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266.

11. Nierenerkrankungen: Geiger H et al. editor: *Nierenerkrankungen*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2003.

12. Arzneiverordnungen: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, editor: *Arzneiverordnungen*. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2003; 20. Auflage.

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

Tabelle 3: Einteilung der Nierenfunktion nach (10)

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/Min/1.73 m ²)
1	Nierenschaden mit normaler o. ↑ GFR	≥ 90
2	Nierenschaden mit gering ↓ GFR	60–89
3	gering ↓ GFR	30–59
4	stark ↓ GFR	15–29
5	Nierenversagen	< 15 ml/Min

Tabelle 4: Beispiele für Medikamente die bei Niereninsuffizienz zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen können

Substanz	UAW
Atenolol	Bradykardie, Hypotonie
Digoxin	AV-Blockierungen
Glibenclamid	Hypoglykämie
Sotalol	QT-Verlängerung, Torsade de pointes

FAZIT

Nierenfunktion und Alter müssen bei der Verordnung von Medikamenten berücksichtigt werden. Die nötigen pharmakokinetischen Daten bzw. Dosierungsempfehlungen kann man entweder über die Fachinformation des jeweiligen Medikamentes (in Zukunft unter www.fachinfoservice.de zu erreichen) oder auf verschiedenen Webseiten erhalten (z. B. www.med.uni-heidelberg.de/med/klinpharm/index.htm). Wer lieber nachschlägt, findet Dosierungsangaben auch in Büchern (11;12).

Phototoxische Reaktionen der Haut durch Arzneimittel

Einleitung

Bei lichtbedingten Schädigungen der Haut werden zwei Mechanismen unterschieden:

1. Phototoxische Reaktionen (PTR)

ohne immunologische Grundlage: Voraussetzung für diese Wirkung ist die Fähigkeit der Moleküle des Medikamentes, Photonen zu absorbieren. Sie geraten dadurch kurzfristig in einen energiereicheren Zustand. Die Abgabe der Energie in der Haut verursacht zelluläre Schäden. Diese PTR können bereits nach der ersten Exposition mit dem Photosensibilisator bei jedem Menschen auftreten. Das Aktionsspektrum liegt meist im Wellenlängenbereich von Ultraviolett-A (UV-A), gelegentlich auch im Wellenlängenbereich von Ultraviolett-B (UV-B) und von sichtbarem Licht.

2. Photoallergische Reaktionen (PAR):

unter der Einwirkung von Strahlung kommt es zur Bildung eines Haptens oder eines Trägerproteins und/oder zur Bindung eines Haptens an ein Trägerprotein. Das so entstandene Vollantigen induziert immunkompetente Zellen, selten auch Antikörper. Erst nach Reexposition mit dem Photosensibilisator, der in diesem Fall zu einem Photoallergen wird, kommt es zu einer Photoallergie. Diese zeigt klinisch meist das Bild einer Dermatitis mit Juckreiz, unscharf begrenzten Erythemen, Papulovesikeln, Schuppung und Schuppenkrusten.

Von solchen exogenen PTR und PAR sind endogene photosensitive Reaktionen zu unterscheiden, wie z. B. bei der erythropoetischen Porphyrie und der Porphyria cutanea tarda.

Da einige Arzneimittel sowohl phototoxische als auch photoallergische Reaktionen auslösen können und diese nicht immer voneinander zu unterscheiden sind, hat sich als Oberbegriff der Ausdruck „Photosensibilisierung“ eingebürgert.

Während die von 280 bis 320 nm reichende UV-B-Strahlung überwiegend zu akuten und chronischen Schäden der normalen Haut führt, löst vor allem die zwischen 320 und 400 nm liegende UV-A-Strahlung pathologische Reaktionen der exogen photosensibilisierten Haut aus. Durch Glas und dünne Kleidung wird das Sonnenbrandspektrum (UV-B) weitgehend abgehalten, nicht aber die länger-welligen UV-A-Strahlen und das sichtbare Licht (400–800 nm). Phototoxische und photoallergische Reaktionen können demnach auch bei Sonnenexposition hinter Glasscheiben, beim Autofahren und bei dünner Kleidung auftreten. Die phototoxischen Reaktionen der Haut sind abhängig davon, in welcher Hautschicht die phototoxische Substanz sich an welche Zellstruktur bindet. Kommt sie von außen auf die Haut, sind aufgrund des Konzentrationsgefälles und der optischen Eigenschaften der Haut die Schäden besonders ausgeprägt in den oberen Hautschichten (Stratum corneum und Stratum malpighi). Dagegen verursacht der über den Blutweg in die Haut kommende Photosensibilisator vorwiegend Veränderungen in tieferen Hautschichten wie dem Gefäß führenden Korium.

Beeinflussende Faktoren

Folgende Faktoren beeinflussen das Auftreten einer phototoxischen Reaktion:

1. Photosensibilisator

Art, Zufuhrweg, Konzentration, chemische und physikalische Eigenschaften (pH, Lipophilie),

2. Elektromagnetische Strahlung

Aktionsspektrum und damit die Eindringtiefe (mit zunehmender Wellenlänge nimmt auch die Eindringtiefe zu), Strahlendosis, Zeit zwischen Applikation des Photosensibilisators und Einwirkung der elektromagnetischen Strahlung,

3. Haut bzw. Organismus

Hauttyp, Bräunungsgrad, Hautdicke,

Behaarung, Temperatur und Feuchtigkeit, Anflut- und Ausschwemmungsphase (Eliminations-Halbwertszeit), perkutane und gastrointestinale Absorption, Metabolismus, Retention in Haut, Leber, Darm und Niere,

4. Form der Applikation

Äußerlich: Vehikel, Hilfsstoff

Innerlich: Vehikel, Art der Zufuhr (p.o., i.v., i.m., s.c).

Diese vielfältigen Einflussgrößen erklären die unterschiedliche und von Patient zu Patient variierende Phototoxizität von Medikamenten.

Klinische Erscheinungsformen

1. Noch während der Belichtung Brennen und Stechen, Soforterythem (z. B. durch Teere, Farbstoffe auf Anthrachinonbasis, Amiodaron, Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin). Bei höheren Dosen auch Ödem.

2. Verstärkter Sonnenbrand nach 8 bis 24 Stunden mit entsprechend scharfer Begrenzung zu lichtgeschützten Hautarealen, gelegentlich mit Blasen einhergehend, z. B. durch systemisch verabreichte Tetracycline oder Fluorchinolone wie Ciprofloxacin, durch nicht-steroidale Antiphlogistika wie Piroxicam, durch Fibrat (Fenofibrat), Amiodaron, Chinidin, Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin und Promethazin. Typisch ist der brennende Schmerz der Haut.

Beispiel: Trotz einer Infektion wollte eine Patientin eine bereits bezahlte Busreise zur Schneekoppe antreten und nahm Enoxacin (Enoxor®). Da die auslösenden UV-A-Strahlen durch das Fensterglas des Busses und durch das T-Shirt drangen, kam es zu an schwere Verbrennungen erinnernde Hautveränderungen.

3. Verzögertes Erythem mit Maximum nach 2 bis 3 Tagen, brennender Schmerz, Blasenbildung, (besonders bei hoher Konzentration des Sensibilisators) mit

nachfolgender Pigmentierung, die über Wochen bis Monate anhalten kann.

4. Lang anhaltende Pigmentierung. Beispiel: dosisabhängige grau-violette Pigmentierung durch Amiodaron. Gelegentlich ist sie besonders ausgeprägt an der Nase, der „Sonnenterrasse“. Bewährt haben sich hierbei Lichtschutzmittel, breitkrepelige Hüte und textiler Lichtschutz. Viel häufiger als eine Pigmentierung ruft Amiodaron sonnenbrandartige Hautrötungen hervor. Sie sind bei etwa 40 % der Patienten unter diesem Medikament zu beobachten. Lang anhaltende Hyperpigmentierungen entstehen auch nach systemischen Tetracyclinen, wie Minocyclin, die über längere Zeit, z. B. wegen Akne vulgaris oder Rosazea eingenommen werden. Psoralene, z. B. zur Behandlung der Psoriasis verwandt können zu lang anhaltenden, bizarren Hyperpigmentierungen führen, insbesondere bei lokaler PUVA-Therapie. Hier besteht auch eine Abhängigkeit von der bestrahlten Region.

5. Porphyria cutanea tarda-artige Hauterscheinungen als Ausdruck einer verzögert auftretenden chronischen phototoxischen Reaktion. Typisch sind gesteigerte Hautverletzlichkeit mit Blasenbildung, besonders an den Hand- und Fußrücken, vor allem dort, wo erhöhter Druck auf die Haut ausgeübt wird, gelegentlich mit nachfolgenden Milien. z. B. durch Furosemid, Tetracycline, Naproxen und Amiodaron. Solche Hautveränderungen können Wochen bis Monate nach Absetzen der Medikamente anhalten.

6. Photoonycholyse, z. B. durch Tetracycline, Fluorchinolone und Psoralene. Sie tritt meist nach längere Zufuhr eines Sensibilisators auf. Dieser kann bereits wieder abgesetzt sein. Typischerweise ist das distale Drittel des Nagels betroffen. Mit Pflastern lässt sich das Fortschreiten der Onycholyse verhindern.

7. Lichenoide Reaktionen durch Hydrochlorothiazid, Chloroquin und Chinidin an lichtexponierten Arealen.

8. Subcorneale Pustelbildung der *Chinolone*.

9. An einen subakut cutanen Lupus Erythematodes (SCLE) erinnernde Hautveränderungen oder Auslösung bzw. Verschlechterung eines SCLE durch Thiazide, Terbinafin, Griseofulvin, Piroxicam und Procain.

10. Purpura, z. B. durch Acetylsalicylsäure.

11. Photokarzinogenese mit Bildung von Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom selten auch Melanom z. B. durch Psoralene in Kombination mit UV-A (orale PUVA-Therapie) oder durch Steinkohlenteer in Kombination mit UV-B (Göckermann Therapie), aber auch durch langzeitige Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten wie z. B. Amiodaron ohne zusätzliche UV-Therapie.

Folgende vorbeugende Maßnahmen sind zu empfehlen.

- Bei Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit: abendliche Einnahme,
- Meiden des Sonnenlichts zwischen 11 und 15 Uhr und von Solarien,
- Textiler Lichtschutz,
- Sonnenschutzmittel mit hohem UV-A-Schutz,
- UV-undurchlässige Folien an den Fenstern von Haus und Auto bei erforderlicher Langzeiteinnahme,
- Herabsetzung der Dosis eines unverzichtbaren Medikaments und damit Abschwächung oder Verhinderung von phototoxischen Reaktionen.

Photosensibilisierende Arzneimittel (allgemein)

Die wichtigsten systemisch verwendeten Medikamente sind tabellarisch dargestellt (Tabelle 1). Darüberhinaus kann eine Liste per E-mail (schauder@med.uni-goettingen.de) angefordert werden, die ca. 250 photosensibilisierende Medikamente enthält, die derzeit in Deutschland auf dem Markt zu finden sind. Der Arzt hat zu beachten, dass ältere Menschen gern häufig und lang im Garten arbeiten. Während der Ferien oder in den Wintermonaten zieht es sie in südliche Länder. Nicht selten werden sie mit Hilfe von photosensibilisierenden Medi-

kamenten erst in die Lage versetzt, solche Reisen zu machen. Meist findet sich bei betroffenen Arzneimitteln in der Packungsbeilage ein Hinweis auf Steigerung der Lichtempfindlichkeit.

Photosensibilisierende Arzneimittel (speziell)

Zwei Arzneimittel sollen speziell genannt werden als Beispiele von unter- und überschätzten Photosensibilisatoren. :

- **Hydrochlorothiazid** ist sehr weit verbreitet und mittelstark photosensibilisierend. Es löst am häufigsten krankhaft gesteigerte Lichtreaktionen aus in Form von phototoxischen und photoallergischen Reaktionen. Deswegen werden auch in der Universitäts-Hautklinik Göttingen die meisten Arzneimittel-bedingten Photosensibilisierungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid beobachtet. Nach guter Verträglichkeit dieses Hochdruckmittels und Diuretikums in den Wintermonaten in Deutschland oder nach Dosiserhöhung, kann es bei den ersten Gartenarbeiten oder bei Ausflügen im Frühling zu brennendem Stechen, Rötung, Infiltrat und Schuppung kommen.
- **Hypericin:** Im Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten und als (schwach wirksames) Antidepressivum verwendet, kann bei Tieren, die diese Pflanze in großen Mengen fressen, unter Sonneneinwirkung zu einem schweren Krankheitsbild (Hypericismus) führen. Im Gegensatz dazu sind die Mengen von Hypericin, die Menschen in Tees oder in Tabletten einnehmen, gewöhnlich zu gering für eine systemisch ausgelöste phototoxische Reaktion. Wenn allerdings die Strahlenexposition hoch ist (z. B. Bräunungsstudio) kann auch diese geringe Hypericinmenge ausreichen. Wegen seiner antiviralen Wirkung in vitro wurde Hypericin inzwischen bei HIV-Patienten hochdosiert sowohl oral als auch intravenös verabfolgt und verursachte in diesen Konzentrationen gehäuft phototoxische Reaktionen.

Diagnostik

Zur Abklärung einer Photosensibilisierung durch systemisch verabfolgte Medikamente eignen sich abgestufte Belichtungen im UV-A und UV-B-Bereich (Lichttreppe) unter Einwirkung der verdächtigen, potenziellen Photosensibilisatoren, d.h. das verdächtige Medikament soll vor dieser Untersuchung nicht abgesetzt werden (die Anschriften entsprechender photodiagnostischer Zentren mit Ansprechpartnern, die solche Untersuchungen durchführen, sind erhältlich unter schauder@med.uni-goettingen.de).

Therapie

An erster Stelle steht, das inkriminierte Arzneimittel nach erfolgter Photodiagnostik wenn immer möglich abzusetzen. Im akuten Stadium erfolgt die symptomatische Behandlung mit stark wirksamen Glukokortikoiden in Cremes oder Lotionen. Großflächige Blasen erfordern eine Therapie wie bei Verbrennung 2. Grades. Auch eine äußerliche Glukokortikoidanwendung, ggf. in Kombination mit Antiseptika, die über die akute Heilungsphase hinaus erfolgen sollte, ist wichtig, um der nachfolgenden starken Hyper- oder Hypopigmentierung vorzubeugen. Nach einer phototoxischen Reaktion empfiehlt sich für mehrere Mona-

te die regelmäßige Anwendung eines Lichtschutzmittels z.B. Anhelios 60® mit hohem UV-A- und UV-B-Schutz im Bereich der Läsion, um die Hyperpigmentierung und den Kontrast zur angrenzenden gesunden Haut abzuschwächen. Die Behandlung der vermehrten melaninbedingten Pigmentierung sollte man dem Spezialisten überlassen.

Vorbeugende gesetzliche Maßnahmen vor und nach Einführung eines Medikamentes auf dem Markt

Durch In-vitro- und In-vivo-Studien kann und sollte die photosensibilisierende Potenz von Medikamenten bereits während deren Entwicklung festgestellt werden.

Nach Einführung dieser Produkte sind Meldungen von dadurch hervorgerufenen Photosensibilisierungen erforderlich. Auf ihnen basieren regulative Maßnahmen oder das Entfernen der Präparate vom Markt.

*Prof. Dr. med. S. Schauder, Göttingen
schauder@med.uni-goettingen.de*

Tabelle 1: Arzneimittel, von denen Berichte über Photosensibilisierung vorliegen¹⁾ (Moore 2002)

Diuretika	HYDROCHLOROTHIAZID, FUROSEMID BENDROFLUMETHIAZID AMILORID, ETACRYNSÄURE TRIAMTEREN, SPIRONOLACTON XIPAMID*
Nichtsteroidale Antiphlogistika	NAPROXEN, KETOPROFEN TIAPROFENSÄURE PIROXICAM DICLOFENAC PHENYLBUTAZON, MEFENAMINSÄURE INDOMETACIN, IBUPROFEN
Antimikrobielle Substanzen	SULFAMETHOXAZOL/ TRIMETHOPRIM, SULFASALAZIN CIPROFLOXACIN, ENOXACIN, LOMEFLOXACIN OFLOXACIN, NORFLOXACIN OXYTETRACYCLIN, TETRACYCLIN DOXYCYCLIN, MINOCYCLIN ISONIAZID GENTAMICIN GRISEOFULVIN, NITROFURANTOIN

FAZIT

Arzneimittel können phototoxische und photoallergische Reaktionen verursachen. Diese äußern sich in unterschiedlichen klinischen Bildern. Auslöser einer systemischen phototoxischen Arzneimittelreaktion sind z. B. Diuretika und Antihypertensiva, besonders häufig Hydrochlorothiazid, Amiodaron, nichtsteroidale Antiphlogistika sowie antibakterielle Substanzen wie Tetracycline und Fluorchinolone. Topische phototoxische oder photoallergische Reaktionen werden hervorgerufen z. B. durch Psoralen, Teere und topische nichtsteroidale Antiphlogistika. Es werden eine Internetadresse angegeben, aus der eine Liste phototoxischer Substanzen bezogen werden kann und eine, die Zentren nennt, in denen spezielle diagnostische Massnahmen zur Verfügung stehen. Patienten, die potentiell phototoxische oder photoallergische Medikamente erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, dass der ungeschützte Kontakt mit Sonnenstrahlen zu z. T. schweren Hautveränderungen führen kann.

Dies ist die stark gekürzte Fassung eines umfangreicheren Manuskriptes mit ausführlichen Literaturangaben und Abbildungen. Dieses Manuskript kann von der Autorin erbeten werden.

Mittel gegen Malaria	CHLOROQUIN <i>CHININ</i> , PYRIMETHAMIN MEFLOQUIN HYDROXYCHLOROQUIN*
Antipsychotische Mittel	<i>CHLORPROMAZIN</i> THIORIDAZIN CHLORPROTHIXEN, <i>PROMETHAZIN</i> PERAZIN, FLUPHENAZIN; PROMAZIN, HALOPERIDOL
Antidepressiva	<i>AMITRIPTYLIN</i> , TRIMIPRAMIN NORTRIPTYLIN, DESIPRAMIN IMIPRAMIN, DOXEPIN <i>CLOMIPRAMIN</i> *
Kardiovaskulär wirksame Mittel	AMIODARON, NIFEDIPIN <i>CHINIDIN</i> , <i>CAPTOPRIL</i> , <i>ENALAPRIL</i> FOSINOPRIL, RAMIPRIL, DISOPYRAMID HYDRALAZIN, SIMVASTATIN
Antiepileptika	<i>CARBAMAZEPIN</i> , LAMOTRIGIN PHENOBARBITAL, PHENYTOIN TOPIRAMAT*, VALPROINSÄURE*
Antihistaminika	CYPROHEPTADIN DIPHENHYDRAMIN LORATADIN
Zytotoxische Substanzen	FLUOROURACIL , VINBLASTIN <i>DACARBAZIN</i> , PROCARBAZIN METHOTREXAT AZATHIOPRIN
Hormone	KORTIKOSTEROIDE, ÖSTROGENE, PROGESTERONE, SPIRONOLACTON
Systemische Dermatika	ISOTRETINOIN, <i>METHOXSALEN</i>
Andere	GOLDSALZE, HÄMATOPORPHYRIN

¹⁾ gelistet aufgrund der therapeutischen Wirkgruppe und des generischen Namens. Innerhalb einer Wirkgruppe sind die Medikamente entsprechend der Häufigkeit von Berichten angeordnet, wonach sie eine Photosensibilisierung hervorgerufen haben. Medikamente, über die etwa gleich häufig berichtet wurde, finden sich in derselben Zeile. Kursiv gesetzte Wirkstoffe lösen auch photoallergische Reaktionen aus.

* Medikamente, die nicht in der Tabelle von Moore, D E in: Drug induced cutaneous photosensitivity, incidence, mechanism, prevention and management. Drug Saf 2002; 25:345-347 vorkommen, den o. g. Kriterien entsprechen und auf dem deutschen Markt sind.

Zitate

Caspofungin zur antimykotischen Therapie bei Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber

Caspofungin (Cancidas®) ist ein Antimykotikum einer neuen Substanzklasse, der Echinocandine. In einer doppelblinden randomisierten Studie (1) wurden Caspofungin und liposomales Amphotericin B bei 1095 Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber verglichen. Dabei erwies sich die neue Substanz Caspofungin als ebenso wirksam (33,9% Behandlungserfolg) wie liposomales Amphotericin B (33,7% Behand-

lungserfolg). Caspofungin führte zu deutlich weniger Nephrotoxizität (2,6 gegen über 11,5 %, $p < 0,001$) und weniger infusionsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Gliederschmerzen usw. (35,1% gegenüber 51,6%, $p < 0,001$).

In einem Editorial (2) wird nach den Konsequenzen der Studie gefragt: Liposomales Amphotericin B ist besser ver-

träglich als konventionelles Amphotericin B, bei eher stärkerer Wirksamkeit. Caspofungin aber auch Voriconazol (Vfend®) scheinen bei nochmals weniger Nebenwirkungen genauso gut in der Behandlung von neutropenischen Patienten mit persistierendem Fieber zu sein wie liposomales Amphotericin B.

Weiterhin ungeklärt ist die Frage, welche Patienten am meisten von einer sol-

chen Therapie profitieren, um nicht zu viele Patienten „unnötig“ zu behandeln. Die Kosten für eine zehn Tage dauernde Therapie mit Caspofungin betragen immerhin ca. 4000–8000 Euro.

Literatur

1. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al.: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever

and neutropenia. N Engl J Med 2004; 351: 1391–1402.

2. Klastersky J: Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia more rational and less empirical? N Engl J Med 2004; 351: 1445–1447.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
Dr. rer. nat. Stephan Grossmann
Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

Nach dieser Arbeit ist Caspofungin bei Patienten in dieser schwierigen klinischen Situation ebenso wirksam wie die bisherige Standardtherapie mit liposomalem Amphotericin B bei besserer Verträglichkeit. Es ist sehr wünschenswert, Methoden zu entwickeln, die die Indikation zu einer solch immensen Therapie sicherer als bisher stellen lassen.

Impfung gegen Humanes Papillom Virus (HPV) in einem viel versprechenden Stadium

HPV zählt mit seinen zahlreichen Typen zu den häufigsten Erregern sexuell übertragbarer Erkrankungen (Verrucae, Condylomata). Bereits vor 30 Jahren wurde die Vermutung geäußert, dass das HPV 16 mit dem Zervix-Karzinom assoziiert ist. Heute darf als gesichert gelten, dass das HPV 16 mehr mit dem Plattenepithel-Ca und das HPV 18 mehr mit dem Adeno-Ca der Cervix uteri assoziiert ist. Darüber hinaus sind onkogene HPV-Typen auch allgemein für chronische Infektionen und Neoplasmen im Schleimhautbereich (Vulva, Vagina, Anus, Penis, Oropharynx) mitverantwortlich. Es ist verständlich, dass seit Jahren intensiv an einer Impfung gearbeitet wird.

Nun scheint sie in greifbare Nähe gerückt (1). Eine GlaxoSmithKline – Arbeitsgruppe berichtet über eine klinische Studie der Phase II – randomisiert, doppelverblindet und plazebokontrolliert – mit über 1100 Teilnehmerinnen aus Nordamerika und Brasilien im Alter zwischen 15 und 25 Jahren über einen Zeitraum von 2 Jahren. Ein bivalenter Impfstoff, bestehend aus den beiden bedeutsamsten onkogenen HPV (16 + 18) mit einem Adjuvans (AS04), wurde nach dem Schema 0–1–6 Monate verabfolgt. Das Plazebo wurde nach dem gleichen Schema injiziert. Die Frauen wurden auf das Vorhandensein von HPV-Infektionen

(mittels Zervix-Zytologie und vaginaler Selbstkontrolle) über 27 Monate sowie auf Verträglichkeit und Immunogenität des Impfstoffs überprüft.

Die Ergebnisse klingen ermutigend: Der Impfstoff zeigte einen hohen präventiven Schutz vor Erstinfektionen und persistierenden Infektionen (per Protokoll-Analyse 95 % bzw. 100 % und Intention-to-Treat-Analyse 95 % bzw. 93 %). Der Impfstoff erwies sich als verträglich und hoch immunogen.

Ein Kommentar (2) unterstreicht die große klinische Bedeutung dieser präventiven Impfung gegen die onkogenen HPV-Typen. Er hebt 6 Fragen hervor, die bisher noch einer Beantwortung harren:

- Wie wird es gelingen, die HPV-Impfung in die nationalen Impfprogramme zu integrieren, damit eine hohe Impftrate bei Jugendlichen rechtzeitig vor Aufnahme des Geschlechtsverkehrs erzielt wird?
- Sollten neben Mädchen auch Jungen geimpft werden?
- Wie viele onkogene HPV-Typen sollte der Impfstoff enthalten?
- Ist mit einem Typenwechsel nach Impfung zu rechnen?
- Wann ist eine Booster-Impfung fällig?

- Wie ist bei der nachweisbar guten B-Zellimmunreaktivität die T-Zellimmunität einzuschätzen?

Der Kommentator meint, dass die Impfung bald verfügbar sein dürfte. Ihre Einführung müsse allerdings von einer sorgfältigen Kontrolle begleitet werden.

Literatur

1. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757–1765.

2. Lehtinen M, Paavonen J: Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. Lancet 2004; 364: 1731–1732.

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

FAZIT

Eine Impfung gegen HPV und damit eine Impfung gegen bestimmte häufige Krebsformen ist in greifbare Nähe gerückt.

Frage eines Hausarztes zur Polio-Impfung

Die STIKO empfiehlt in ihren Impfempfehlungen von 7/2004 bei Jugendlichen eine 4. Polio-Impfung. Ist diese auch dann erforderlich, wenn zwischen der 2. und 3. Impfung mehr als sechs Monate lagen? Benötigen besonders exponierte Erwachsene nach der Grundimmunisierung (drei Injektionen) lebenslang keine Auffrischungen mehr?

Antwort

Die Auffrischimpfung im Jugendalter nach einer kompletten Grundimmunisierung im frühen Kindesalter dient der Konsolidierung des Impfschutzes. Diese

Maßnahme erweist sich bei der aktuellen globalen Poliomyelitissituation als notwendig. Denn aufgrund endemischer Fallhäufungen in Regionen des afrikanischen Kontinents und des indischen Subkontinents besteht immer noch eine gewisse Einschleppungsgefährdung für poliofreie Länder wie Deutschland. Eine Polio-Auffrischung für Jugendliche wird auch dann für erforderlich gehalten, wenn zwischen der 2. und 3. Impfung ein längerer Zeitraum liegt.

Wurden Erwachsene einer kompletten Grundimmunisierung – bestehend aus drei Injektionen eines trivalenten IPV-

Impfstoffs – unterzogen, gelten sie in einem poliofreien Land wie Deutschland gegenüber einer potenziellen Polio-Einschleppung als hinreichend geschützt. Sollte ein Erwachsener – gleichgültig, ob er bis zum 18. Lebensjahr viermal oder als Erwachsener dreimal gegen Polio geimpft worden ist – allerdings eine Reise in eine endemische Polioregion planen, müsste er sich einer Auffrischimpfung gegen Poliomyelitis unterziehen, falls seine letzte IPV-Injektion länger als 10 Jahre zurückliegt

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

Anfrage eines Kinder- und Jugendarztes zu Umckaloabo®

Liegen verlässliche Studienergebnisse zum Wurzelextrakt aus Pelargonium-Arten vor, die eine Verschreibung von Umckaloabo® zur Behandlung von Atemwegsinfektionen rechtfertigen?

Antwort:

Umckaloabo® ist der Firmenname eines alkoholischen Extraktes aus den Wurzeln von Pelargonium reniforme/sidooides, einer in Südafrika vorkommenden zu den Geranien zählenden Pflanze.

Bis jetzt ist uns keine Studie bekannt, die den heutigen Anforderungen genügt, um eine positive Bewertung des Arzneimittels Umckaloabo® in Hinblick auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorzunehmen. Zurzeit besitzt dieses Fertigarzneimittel nur eine „fiktive Zulassung“ und befindet sich im Nachzulassungsverfahren. Die Prüfung durch die Zulassungsbehörde auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen. Ein solches Verfahren findet Anwen-

dung bei Arzneimitteln, die vor 1978 in den Verkehr gebracht wurden und die daher nicht nach aktuellen EG-einheitlichen Standards geprüft wurden.

Dem Hinweis in der Laienpresse auf die gute Verträglichkeit des Produktes stehen nicht nur Informationen der Packungsbeilage entgegen, die auf Anwendungsbeschränkungen bei erhöhter Blutungsneigung und schweren Leber- und Nierenerkrankungen hinweisen, sondern auch Verdachtsfälle zu Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus der Literatur und aus dem deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ). Dort liegen zu Umckaloabo® zurzeit 53 Verdachtsmeldungen zu Unerwünschten Arzneimittelwirkungen vor, von denen sich 38 (73%) auf Reaktionen der Haut und 17 (33%) auf UAW im Bereich des Verdauungstraktes beziehen. Die übrigen Meldungen nennen ein buntes Bild verschiedenster UAW.

Zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung kann eine Verordnung dieses

apothekenpflichtigen Arzneimittels nur noch bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr oder Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr in Betracht gezogen werden. In Anbetracht steigender Verordnungszahlen und preiswerteren Alternativen wird man jede Verordnung, bezogen auf den individuellen Fall, hinsichtlich des therapeutischen Nutzens und der Wirtschaftlichkeit kritisch überprüfen müssen.

*Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker,
Berlin
h.dueppenbecker@akdae.de*

FAZIT

Die AkdÄ rät mangels valider Studien von der Verordnung von Umckaloabo® ab.

Leserzuschrift zu einem Artikel aus AVP 1/2005, Seite 20, Schizophrenie

Zum Artikel „Aktuelle Arzneitherapie der Schizophrenie: Empfehlungen für den Allgemeinarzt“ schreibt uns ein Leser, selbst Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, dass die Diagnose einer Schizophrenie (und auch einer Endoge-

nen Depression) doch im Allgemeinen durch den Facharzt zu stellen sei, der auch in der Regel die Therapie einleitet. Dies ist auch unsere Meinung. Der Artikel war so gedacht, dass sich an ihm der Allgemeinarzt informieren sollte, wo die

Arzneitherapie dieses Krankheitsbildes heute steht. Er forderte nicht dazu auf, hier auf fachärztlichen Rat zu verzichten. Die Red.

... was uns sonst noch auffiel

HDL-Cholesterin: CETP-Hemmer als neues pharmakotherapeutisches Konzept?

Obwohl Statine eine sehr effiziente Senkung des LDL-Cholesterins bewirken, ist die Steigerung des als kardioprotektiv eingeschätzten HDL-Cholesterins durch diese Substanzklasse nur eher moderat. Studien am Tier konnten zeigen, dass eine Blockade des Cholesterinester-Transfer-Proteins (CETP), das die Übertragung von Cholesterinestern von HDL-Partikel auf apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine wie VLDL und LDL katalysiert, zu einer deutlichen Steigerung des HDL-Cholesterins führen kann. Eine unlängst publizierte Studie mit Torcetrapib, einem in der klinischen Entwicklung befindlichen CETP-Inhibitor, konnte auch an Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterin eindrucksvolle Erhöhungen des HDL-Cholesterins nachweisen (1). Neun mit Atorvastatin vorbehandelte und zehn unbehandelte Patienten jeweils mit einem HDL-Cholesterin < 40 mg/dl wur-

den nach vierwöchiger Placebobehandlung mit einmal täglich 120 mg Torcetrapib für vier Wochen behandelt. Darunter zeigte sich ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 61 % in der kombiniert behandelten Gruppe und um 46 % in der ausschließlich mit Torcetrapib behandelten Gruppe. Eine Dosissteigerung auf 2 x 120 mg/Tag für weitere vier Wochen bei sechs der ausschließlich mit Torcetrapib behandelten Teilnehmer steigerte den Effekt zusätzlich auf 106 % im Vergleich zum Ausgangswert unter Placebo und diese wiesen im Mittel nach Behandlung ein HDL-Cholesterin von 70 ± 15 mg/dl (\pm Standardabweichung) auf.

Literatur

1. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML et al.: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL

cholesterol. N Engl J Med 2004; 350: 1505–1515.

PD Dr. med. Thomas Sudhop, Bonn
sudhop@uni-bonn.de

FAZIT

Mit Torcetrapib steht erstmals eine Substanz zur Verfügung, die das HDL-Cholesterin deutlich erhöhen kann. Natürlich hat die referierte Studie lediglich Pilotcharakter. Sofern Phase III-Studien die gefundenen Effekte bestätigen, könnten damit auch besonders Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterin profitieren. Allerdings müssen auch hier harte klinische Endpunktstudien in Kombination mit Statinen den klinischen Nutzen der HDL-Cholesterin-Steigerung durch CETP-Hemmer belegen. Immerhin: wir stehen hier am Anfang einer interessanten Entwicklung.

Zur Verordnung von Triptanen, speziell Frovatriptan (Allegro®) bei KHK:

In AVP 32 (2005) Heft 1, Seite 23/24 hatten wir über eine Publikation amerikanischer Autoren berichtet, die für Frovatriptan angab, dieses sei auch „bei Patienten mit gehäuften Risikofaktoren (gemeint: vaskuläre Risikofaktoren) sicher“. Diese Aussage hatten wir scharf

kritisiert. Die Berlin-Chemie, die Allegro® in Deutschland vertreibt, weist uns darauf hin, dass ihr Mittel „nie für den Einsatz bei KHK-Patienten beworben worden ist“. Wir halten dieses Vorgehen für verantwortungsbewusst und angezeigt.

Zusammenfassend stellen wir leider und erneut fest, dass das Problem der Migränebehandlung mit Triptanen bei Patienten mit KHK nach wie vor ungelöst ist. Die Red.

Wie sich der Medikamentenumsatz vervielfachen lässt

Ein Erfahrungsbericht

Die Nachrichten aus dem Gesundheitswesen sind schlecht. Patienten müssen immer mehr bezahlen und Ärzte verdienen immer weniger. Thomas D., 58 Jahre alt, glaubt nun, endlich den Grund dafür verstanden zu haben.

Vor 13 Jahren hatte man bei ihm eine Haarzellenleukämie diagnostiziert. Seitdem bekommt er das Interferon alfa IntronA von essex pharma in München. In den letzten Jahren genügte ihm eine Erhaltungsdosis von 1 Million Einheiten alle zwei Wochen, um ein gutes Blutbild zu haben und ein normales Leben führen zu können. Bisher erhielt er diese Dosierung als Pulver in Durchstichflaschen zum Anmischen der Injektionslösung. Als Thomas D. jetzt erneut mit seinem Rezept zur Apotheke ging, erlebte er jedoch eine Überraschung: „Die Apothekerin erklärte mir, dass diese Dosierung von der Herstellerfirma aus dem Handel genommen worden ist. Statt dessen gibt es nun das IntronA als Fertiglösung mit 18 Millionen Einheiten als kleinste Handelsgröße, wahlweise als Mehrfach-Durchstichampulle oder als Patrone für den so genannten Injektions-Pen.“ Das fände er nicht weiter tragisch, wenn damit nicht ein bemerkenswerter Nachteil verbunden wäre: „Eine angebrochene Ampulle oder Patrone muss laut Packungsbeilage aus Hygienegründen nach vier Wochen weggeworfen werden. Das heißt, dass ich mir davon dreimal meine 1 Million Einheiten im Abstand

von zwei Wochen abnehmen kann und dann die restlichen 15 Millionen I.E. im Wert von 200 Euro in den Müll werfen muss. Für essex pharma ist das zwar ein sechsfacher Medikamentenumsatz, für mich jedoch unbefriedigend, denn das ist eine Dauermedikation, von der ich abhängig bin.“

Daraufhin schrieb Thomas D. an essex pharma nach München und bat, weiterhin eine passende Dosisgröße zur Verfügung zu stellen oder alternative Lösungsvorschläge zu machen. Von dort verlautete, eine Lösung des Problems gäbe es nicht. Schuld sei aber die amerikanische Muttergesellschaft Schering-Plough, die das so verfügt habe. Einen Einfluss auf die Muttergesellschaft habe man nicht. Auch die Marketingabteilung von essex pharma erklärte, man könne das Problem, könne aber nichts daran ändern. „Ich könne mich ja an die Mutter Schering-Plough in den USA wenden, um Ärger abzuladen, ansonsten stehe auch essex pharma in München weiterhin jederzeit gern beratend zur Verfügung“, berichtet Thomas D. von seinem Gespräch. Von seiner Selbsthilfegruppe weiß er, dass etwa 20 Prozent der Mitglieder eine ähnliche Erhaltungsdosis wie er benötigen. Die Ärzte aus den hämatologisch-onkologischen Abteilungen aller Kliniken zwischen Berlin und Wien, zu denen Thomas D. und seine Gruppe Kontakt haben, empfehlen jetzt sämtlich, auf das Interferon alfa Roferon® des Essex-Konkurrenten Roche

umzusteigen. Das gibt es in Fertigspritzen zu 3 Millionen Einheiten. Davon wäre zwar im Vergleich zu IntronA doppelt soviel nutzbar, aber ideal findet Thomas D. das auch noch nicht: „Zwei Drittel muss ich regelmäßig auch vom Roferon® noch wegwerfen“ rechnet er vor und fragt sich, wie lange seine Krankenkasse das wohl geduldig mitmacht.

Der Redaktion ist Herr Thomas D. bekannt. Er bittet jedoch, nicht mit vollem Namen genannt zu werden.

Die Red.

FAZIT

Zur Behandlung der Haarzellenleukämie kann eine Erhaltungsdosis von 1 Mio. Einheiten (Mio. IE) Interferon alfa-2b (IntronA) ausreichen. Die hierfür geeigneten Injektionsflaschen mit 1 Mio. IE hat essex pharma jetzt aus dem Handel genommen. Die nunmehr kleinste Packung mit 18 Mio. IE ist jedoch nur vier Wochen nach Anbruch haltbar. Das bedeutet, dass sich nur 3 x 1 Mio. IE im Abstand von zwei Wochen entnehmen lassen. Die restlichen 15 Mio. IE im Wert von ca. 200 Euro sind für den Müll. Pro verwendbarer Dosis von 1 Mio. IE hat essex pharma somit die Medikamentenkosten für diese Therapie auf das Sechsfache erhöht.

Verdienstkreuz am Bande für Ulrich Schwabe

Herr Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, langjähriger Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Heidelberg und ebenfalls sehr langjähriges ordentliches Mitglied der AkdÄ, erhielt am 12. Januar 2005 im Rathaus Heidelberg das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland.

Die AkdÄ freut sich und ist stolz auf diese verdiente Auszeichnung ihres Mitglieds. Prof. Schwabe hat große Verdienste um die Beförderung einer rationalen und wirtschaftlichen Arzneitherapie in diesem Lande – was ja auch das fast 100 Jahre alte Ziel der AkdÄ ist. Einige, die auch in diesem Lande leben, werden das beharrlich anders sehen. Sie werden Ulrich Schwabe weiterhin einer Mafia von selbstgerechten, allen Aspekten der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung fern stehenden Schreibtischtätern zurechnen, die dafür sorgen werden, dass der Wirtschaftsstandort Deutschland endgültig zugrunde gerichtet wird. Sei dies, wie es sei – wir bei der AkdÄ sind jedenfalls auf seine Arbeit, wie sie sich insbesondere im Arzneiverordnungs-Report widerspiegelt, dringlichst angewiesen. Wir könnten in vielen Bereichen unsere primäre Aufgabe, die Ärzteschaft in rationaler und wirtschaftlicher Arzneitherapie zu beraten gar nicht leisten, ohne auf den Arzneiverordnungs-Report (AVR), um den uns andere Mitgliedsstaaten der EU beneiden können, und der

Schwabes sehr spezifische Handschrift trägt, zurückgreifen zu können. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass Ulrich Schwabe zusätzlich zu seiner experimentellen Forschung sehr vielfältige arzneimittelpolitische Aufgaben in

der Republik über die letzten Jahrzehnte übernommen hat, wie z. B. im Zusammenhang mit der Erarbeitung der Transparenzliste und zweier Positivlisten. Die Red.

