



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2009



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

Das aktuelle Thema

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Generika und Biosimilars – Ähnlichkeiten und Unterschiede | Seite 2 |
| Das Syndrom der langen QT-Zeit – das Problem des plötzlichen Todes gesunder jugendlicher Sportler | Seite 4 |

Therapie aktuell

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| ACE-Hemmer oder Sartane bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse? | Seite 6 |
| Welchen Nutzen haben hochbetagte Patienten (≥ 80 Jahre) von einer antihypertensiven Therapie zu erwarten? | Seite 7 |
| Die Behandlung der diabetischen Retinopathie – der Stand heute | Seite 9 |
| Welches Antikonvulsivum verordnen? | |
| Ergebnisse der britischen SANAD-Studie an 2.437 Patienten | Seite 11 |
| Haarausfall bei Frauen, was tun? | Seite 13 |
| Etanercept für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis | Seite 15 |

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Dihydroergocryptin (Almirid®, Cripar®) in der Parkinsontherapie | Seite 17 |
| Micafungin und Anidulafungin – neue Optionen zur Behandlung von Candidämie und invasiven Mykosen? | Seite 18 |

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

- | | |
|------------------------------------------------------------|----------|
| Rimonabant – Bericht über eine schwere psychische Reaktion | Seite 19 |
| Medikamenten-induzierte Meningitis (DIAM) | Seite 20 |

Zitate

- | | |
|-----------------------------------|----------|
| Therapie mit i.v. Immunglobulinen | Seite 22 |
|-----------------------------------|----------|

Aus der Praxis – Für die Praxis

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Zum Risiko von Kiefernekrosen bei Bisphosphonaten | Seite 22 |
| Gesundheitsprodukte: Werbung direkt für den Kunden? (DTCA, direct to consumer advertising) | Seite 23 |
| Das Problem des „Trockenen Auges“ | Seite 24 |

Generika und Biosimilars – Ähnlichkeiten und Unterschiede

Generika – ein für die Therapie gelöstes Thema

Substitution von Originalpräparaten durch in der Regel kostengünstigere Generika ist in Deutschland von einem großen Teil von praktisch tätigen Ärzten akzeptiert. Nach Schwabe (1) wurden 2006 60% der Verordnungen als Generika getätigt. Dass in Deutschland Ärzte die Verordnung von Generika nicht als ein therapeutisches Problem einschätzen, lässt sich aus der geringen Anzahl von elf Veröffentlichungen, die in PubMed unter dem Suchwort Generika in deutscher Sprache in den letzten zehn Jahren zu finden waren ermitteln. Auch die Zahl der Veröffentlichungen in englischer Sprache (210 in zehn Jahren) ist nicht überwältigend hoch. Therapeutische Probleme, meist in Form einer geringeren Wirksamkeit, sind in den englischsprachigen Arbeiten bei einer geringen Zahl an Arzneimittelgruppen berichtet. Alle derartigen Arzneimittel zeichnen sich durch eine enge therapeutische Breite aus: Antiepileptika (2), HIV-Arzneimittel (3), Immunsuppressiva wie Mycophenolat (4) und Cyclosporin (5) sowie Schilddrüsenhormon. Aus einer aktuellen Befragung bei deutschen Ärzten geht hervor, dass 2/3 von 195 Allgemeinärzten Generika für pharmakologisch äquivalent mit den Originalpräparaten halten. Jedoch gab es noch immer Bedenken zur therapeutischen Äquivalenz und 10 % meinten, dass unerwünschte Wirkungen nach dem Umset-

zen neu aufgetreten seien und 8 % berichteten, sie hätten eine geringere Wirksamkeit beobachtet (6).

Bekanntermaßen beruht die Zulassung von generischen Arzneimitteln auf den Europäischen Markt auf Daten, die die pharmazeutische Qualität und deren Kontrolle für den Herstellungsprozess beschreiben, welche einzuhalten für die Produktion derartiger Arzneimittel ebenso vorgeschrieben ist wie für den Originalanbieter. Weiterhin sind – mit bestimmten Ausnahmen für Arzneimittel mit unproblematischer Galenik (z. B. Tropfen) und großer therapeutischer Breite – die Ergebnisse einer Studie vorzulegen, die Bioäquivalenz des Generikum mit dem Originalpräparat nachweist.

Hierzu wird an einer ausreichenden Anzahl von Probanden (24 bis 36) die Konzentration des arzneilich wirksamen Bestandteils im Blut oder Plasma über eine ausreichend lange Zeitdauer (mindestens über 3 Halbwertszeiten) nach Gabe des Generikum im Vergleich zur Gabe des Originalproduktes gemessen. Aus diesen Daten wird der sich ergebende Maximal-/Spitzen Spiegel abgelesen sowie die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ermittelt und der Wert eines jeden Probanden nach Gabe des Generikum zum Wert nach Gabe des Originalanbieters ins Verhältnis gesetzt. Bei vollständiger Identität der Werte würde der Wert exakt 1 betragen. Wegen der biolo-

gischen Variabilität wird aber eine gewisse Abweichung auftreten und nicht zu vermeiden sein. Aus den logarithmierten Werten aller Probanden wird der Mittelwert und sein 90 % Vertrauensbereich sowohl für den Maximal-/Spitzen Spiegel wie für die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve gebildet. Es wurde international festgelegt, dass eine therapeutische Gleichwertigkeit (Äquivalenz) mit dem Originalpräparat angenommen werden kann, wenn der 90 % Vertrauensbereich des Mittelwerts innerhalb des Bereichs von 0,8 bis 1,25 liegt.

Bei nachgewiesener Bioäquivalenz wird angenommen, dass die positive Nutzen-Risiko-Bewertung, die mit Hilfe der toxikologischen, pharmakologischen und klinischen Studien für das Originalpräparat belegt wurde, auch für das bioäquivalente Generikum Gültigkeit hat. Übrigens gilt das gleiche Vorgehen auch dann, wenn der Originalhersteller seinen Herstellungsprozess ändern möchte. Auch hierzu sind ausschließlich Bioäquivalenzstudien vorzulegen und keine zusätzlichen Studien durchzuführen.

Wie steht es nun mit den sogenannten biosimilaren Produkten?

Biosimilare Produkte sind „biologische“ Arzneimittel eines weiteren Pharmazeutischen Unternehmers, die einen arzneilich wirksamen Bestandteil enthalten, welcher strukturell Ähnlichkeiten mit einem Originalprodukt besitzt, der sich aber in seinen biologischen /pharmakologischen Wirkungen wie das Original verhält. Biologische Arzneimittel werden mittels rekombinanter Technologie („rote Gentechnik“) hergestellt oder aus biologischem Material gewonnen.

Biosimilars bedürfen (wegen der Komplexität des Wirkstoffs und des Herstellungsverfahrens) für die Zulassung der

Ein Generikum ist ein Arzneimittel, welches die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung des arzneilich wirksamen Bestandteils und die gleiche pharmazeutische Form (z. B. schnell freisetzende Tablette) besitzt wie das Originalpräparat. Ein Antrag auf Zulassung eines Generikums kann 10 Jahre nach der Zulassung des Originalprodukts gestellt werden, da ab diesem Zeitpunkt die durch den Originalhersteller eingereichten präklinischen (toxikologischen und pharmakologischen) und klinischen Daten nicht mehr rechtlich geschützt sind und ein Nachahmer in seinem Antrag auf Zulassung auf diese Daten Bezug nehmen kann, d. h. keine eigenen Daten vorlegen muss.

Vorlage von präklinischen und klinischen Unterlagen (jedoch nicht im vollen Umfang wie ein sog. Referenzprodukt) – und können nicht, wie bei Generika üblich, auf alle präklinischen und klinischen Unterlagen des Referenzproduktes Bezug nehmen.

Wegen des Zusammenhangs zwischen Herstellungsprozess, der für jeden Hersteller eines biosimilaren Arzneimittel unterschiedlich ist, und der strukturellen Charakteristik (große Moleküle, unterschiedliche komplexe 3-dimensionale Raumstrukturen, mögliche unterschiedliche Immunogenität) des arzneilich wirksamen Bestandteils können derartige Arzneimittel nicht strukturell identisch sein. Hier liegt ein Unterschied zu den Generika, deren arzneilich wirksamer Bestandteil chemisch identisch ist. Die derzeit verfügbaren analytischen Techniken sind nicht in der Lage, die komplexen dreidimensionalen Strukturen der komplexen Proteine von biosimilaren Produkten und den dazu gehörenden Originalprodukten so detailliert zu untersuchen, dass alle biologischen und klinischen Eigenschaften vorausgesagt werden können, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bestimmen. Insofern könnte man biosimilare Produkte eher wie Arzneimittel aus einer pharmakologisch definierten Arzneimittelklasse (z. B. Betablocker) betrachten. Schwabe (7) verwendet den Begriff Analogpräparate. Derartige Arzneimittel verfügen über den gleichen Angriffs-

punkt und den gleichen Wirkmechanismus, sind strukturell ähnlich, aber nicht identisch.

Entsprechend dieser Unterschiede zwischen Generika und biosimilaren Produkten wird für die Zulassung von Zweit-anmelderprodukten die Vorlage von Ergebnissen nicht nur der Prüfung der pharmazeutischen Qualität und deren Kontrolle und Sicherung für den Herstellungsprozess, sondern auch die Ergebnisse von präklinischen (toxikologische und pharmakologische) und klinischen Untersuchungen und Studien (8) verlangt.

Während die Anforderung an die biopharmazeutische Qualität für alle biosimilaren Produkte gleich sind, variieren die Anforderungen für unterschiedliche Produktklassen. Derzeit gibt es auf europäischer Ebene ausgearbeitete Leitlinien für die präklinische und klinische Prüfung von rekombinantem humanem Erythropoetin, rekombinantem humanen G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), rekombinantem Wachstumshormon, Heparine sowie rekombinantem Humaninsulin. Die Zulassung von Erythropoetin und G-CSF erfordert den Beleg für die Wirksamkeit mittels zweier unabhängiger konfirmatorischen klinischen Prüfungen im Vergleich gegen das Originalprodukt. Dies bedeutet eine Anzahl von untersuchten Patienten in der Größenordnung von weniger als 500. Dagegen sind die Anforder-

ungen für die Zulassung von Wachstumshormon und Humaninsulin deutlich geringer. Für Wachstumshormon ist eine Anzahl von 100 bis 200 Patienten ausreichend und Indikationen, in welchen keine Studien vorliegen, werden in Analogie zum Referenzarzneimittel erteilt, wenn in einer Indikation die Wirksamkeit belegt ist. Die Anforderungen an die Zulassung von Humaninsulin ähneln denen von Generika; dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Charakterisierung des Humaninsulins wegen seines vergleichsweise geringen Molekulargewichts und einfachen Proteinstruktur in größerem Umfang gelingt als die von Erythropoetin und G-CSF. Zu jeder Erteilung einer Zulassung von biosimilaren Produkten gehört die Verpflichtung, spezifische Studien nach Zulassung durchzuführen, die Aussagen zur Sicherheit und Wirksamkeit auch nach längerer Anwendung erlauben.

Für den therapeutischen Einsatz bedeutet dies, dass die Neueinstellung auf die Behandlung mit biosimilaren Produkten sich ebenso gestaltet wie die bei Behandlungsbeginn mit dem Originalprodukt. Soll aus Kostengründen von dem Originalprodukt auf ein biosimilares Produkt umgestellt werden, sind ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und u. U. andere Zufuhrwege zu beachten. Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit jedem neu zugelassenen Arzneimitteln.

FAZIT

Die Anwendung von Generika ist kein Thema mehr, das in Deutschland aktuelle Bedeutung besitzt, auch wenn gelegentlich einige pharmazeutische Unternehmer mit Daten aus dem Ausland (z. B. den USA) auch für den deutschen Markt Qualitäts- und Sicherheitsprobleme suggerieren wollen. Die Erfordernisse bei der Zulassung in Europa sind ausreichend, um Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Anwendung sicher zu stellen.

Biosimilare Produkte haben Gemeinsamkeiten, soweit es sich um einfachere bio-

technologisch hergestellte Proteine handelt wie Humaninsulin. Für strukturell komplexere biosimilare Produkte nähern sich die Zulassungserfordernisse denen von strukturell neuen Arzneimitteln an, wobei graduelle Unterschiede insbesondere im präklinischen Bereich schon noch bestehen. Für den therapeutischen Einsatz ergibt sich wegen der Unterschiede von biosimilaren Produkten mit gleicher Indikation die Notwendigkeit, ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und u. U. andere Zufuhrwege zu beachten. Soll aus Kostengründen von dem

Originalprodukt auf ein biosimilares Produkt umgestellt werden, befindet man sich in der Situation vergleichbar mit dem Umstellen auf eine Therapie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen pharmakologischen Klasse. Es sollte aber auch erwähnt werden, dass unterschiedliche Hersteller unter unterschiedlichen Handelsnamen das identische Produkt aus identischer Herstellung anbieten. In diesem Punkt unterscheiden sich die Vermarktungsstrategien biosimilarer Produkte nicht von denen bei Generika.

Literatur

- Schwabe U: Arzneiverordnungen 2006 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007; 3–35.
- Zachry Iii WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ: Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2008; Epub ahead of print, 2008 Jun 26.
- Khan A: WHO drops two generics from approved HIV drugs list. *Lancet* 2004; 363: 2147.
- Masri MA, Andrysek T, Rizk S, Matha V: The role of generics in transplantation: TM-MMF versus Cellcept in healthy volunteers. *Transplant Proc* 2004; 36: 84–85.
- Pollard S, Nashan B, Johnston A et al.: A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001. *Clin Ther* 2003; 25: 1654–1669.
- Simmenroth-Nayda A, Hummers-Pradier E, Ledig T et al.: [Prescription of generic drugs in general practice. Results of a survey of general practitioners]. *Med Klin (Munich)* 2006; 101: 705–710.
- Schwabe U: Analogpräparate. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007; 111–148.
- EMA, CHMP: Guidance on similar medicinal products containing somatropin: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf>. London, 22 February 2006. Internetquelle zuletzt geprüft: 03. Dezember 2008.

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin
ursula.gundert-remy@akdae.de

Das Syndrom der langen QT-Zeit – das Problem des plötzlichen Todes gesunder jugendlicher Sportler

Immer wieder wird über einen plötzlichen Herztod scheinbar gesunder junger Sportler berichtet. Die häufigste Ursache für diese tragischen Ereignisse sind die sogenannten LQTS-Syndrome (Syndrome der langen QT-Zeit), also hereditäre Arrhythmien. Die Angehörigen und ihre Ärzte stehen somit vor der Frage, ob bei nahen Verwandten ein solches Syndrom vorliegt und ob prophylaktische Maßnahmen erforderlich sind. Es konnten bisher zehn verschiedene Mutationen an Genen festgestellt werden, wobei die Untertypen LQT1, LQT2 und LQT3 die größte Bedeutung haben (siehe Tabelle 1, nach (1)).

Die Synkope und der plötzliche Herztod beim LQTS sind meist auf eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie, sogenannte Torsades-de-pointes-Tachykardie, zurückzuführen. Gelegentlich fin-

det man auch Bradykardien. Niedrige Herzfrequenzen können unter Umständen einer Synkope vorausgehen. Der Tod tritt jedoch gewöhnlich im Kammerflimmern ein. Die meisten Fälle sind dem LQTS1 zuzuordnen. Dieses Syndrom wird autosomal dominant vererbt. Häufig treten Genmutationen bei den weiblichen Trägern des Gens auf. Das LQTS kann auch mit angeborener Taubheit auftreten und wird dann als Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom bezeichnet. Das Risiko von kardialen Ereignissen ist signifikant häufiger bei Patienten mit LQT1 und LQT2 als solchen mit der LQT3-Mutation. Insgesamt wird das QT-Syndrom als eine Ionen-Kanal-Erkrankung betrachtet (2).

Roden (1) berichtet über den plötzlichen Herztod eines 13-jährigen scheinbar gesunden Mädchens während eines Bas-

ketballspiels und nimmt dies zum Anlass für eine Übersichtsarbeit. Es erfolgte in diesem Falle eine eingehende Familienuntersuchung, wobei die Mutter, der Großvater mütterlicherseits sowie die 9-jährige Schwester als LQT1-Gen-Mutationsträger gefunden wurden. Im Gegensatz zum Großvater und Mutter hatte die Schwester QT-Werte über 500 ms. Die Mutter wies das typische Fehlen der Verkürzung des QT-Intervalls unter Belastung auf.

An Hand dieses Falles werden die diagnostischen Möglichkeiten sowie die genetischen Untersuchungen diskutiert. Es wird gefordert, dass nach einem solchen Ereignis zunächst bei allen Familienmitgliedern ein EKG registriert wird. Findet sich eine QT-Intervall-Verlängerung, muss zunächst nach anderen Ursachen wie Hypokaliämie und Hypothy-

	LQTS 1 ¹	LQTS 2	LQTS 3
Auslösende Faktoren	Physische oder psychische Belastung	Physische oder psychische Belastung, lautes Geräusch z.B. Alarmsignal	Ruhe, Schlaf
Ruhe-EKG	Breite T-Wellen	Niedrige Amplitude der T-Welle	Langes isoelektrisches ST-Segment
QT-Veränderung unter Belastung	Keine Verkürzung	Normal	Stärker als normal
QT-Verkürzung durch Mexiletin	Nein	Nein	Ja
Ansprechen auf Betablocker	Ja	Ja, aber weniger gut als LQT1	unsicher

reose gesucht werden. Auch Medikamente, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Sotalol oder auch andere Medikamente, wie Haloperidol und trizyklische Antidepressiva müssen in Betracht gezogen werden.

In der vorliegenden Familie gab es keine weiteren Fälle von plötzlichem Herztod oder/ und plötzlichem Kindstod oder Synkopen. Die Untersuchung auf Gendefekte gehört heute zum Standard bei symptomatischen LQTS-Patienten, und es ist möglich, dass Mutationen in etwa 50 bis 75 % der Untersuchten entdeckt werden. Genetische Tests sind bislang bei Patienten mit grenzwertigen QT-Intervallen oder verdächtigen Symptomen ohne Familienanamnese nicht sicher zu bewerten. Der größte Vorhersagewert für das Auftreten einer ventrikulären Tachyarrhythmie bis hin zum plötzlichen Herztod kommt dem Herzfrequenz-korrigiertem QT-Intervall zu, wenn Werte > 500 ms vorliegen, wobei das Risiko über 50 % für ein derartiges Ereignis im Alter unter 40 Jahren liegt, insbesondere bei LQT1- und LQT2-Syndrom und Männern mit LQT3-Syndrom. QT-Intervalle < 500 ms bei LQT1 und Männern mit LQT2 weisen auf ein geringeres Risiko hin.

Es fehlen bisher kontrollierte Therapie- (oder besser Prophylaxe-) Studien. Dies kann bei der Seltenheit des Syndroms nicht wundern. Auch würde sich wohl jede Ethikkommission mit dem Genehmigen einer Doppelblindstudie schwer tun. Die Empfehlungen basieren also auf Erfahrungen von Zentren, die eine größere Anzahl derartiger Patienten betreuen. Allgemein gilt gegenwärtig, dass Personen mit einem sehr niedrigen Risiko des plötzlichen Herztodes z. B. Ältere mit normalen QT-Intervallen, nicht behandelt werden müssen. Immerhin sind Medikamente zu vermeiden, die das QT-Intervall verlängern.

Die hauptsächlichen therapeutischen Optionen für das LQTS sind Betablocker und implantable Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs). Gemäß den Empfehlungen der kardiologischen Gesellschaften besteht immer die Indikation für einen Betablocker, insbesondere beim Typ 1 und

Typ 2, beim Typ 3 sind die Ergebnisse offen. Die Betablocker verkürzen nicht das QT-Intervall, vielmehr wird die positive Wirkung auf die Abschirmung gegenüber adrenergen Reizen zurückgeführt. Es lässt sich keine eindeutige Dosisabhängigkeit von Betablockern gegenüber kardialen Ereignissen nachweisen. Es sollten jedoch möglichst hohe Dosen verabreicht werden. Kaliumkanalblocker, wie Mexiletin oder Flecainid können das QT-Intervall bei Patienten mit LQT3 normalisieren.

Die Implantation eines ICDs kommt in Frage bei Patienten mit hohem Risiko, insbesondere solchen mit Symptomen vor der Pubertät und mit sehr langem QT-Intervall (> 500 ms) und jenen, die an rezidivierenden Synkopen aufgrund von Arrhythmien, trotz adäquater Betablockertherapie, leiden. Wegen der Triggerung durch physischen Stress sollte bei Personen mit LQTS1 und LQTS2 die sportliche Belastung gering gehalten werden. Für LQTS3, bei dem der adrenerge Trigger nicht Auslöser für Arrhythmien ist, liegen keine Empfehlungen vor. Weiterhin gibt es keine Daten, die von der Schwere der Symptome bei

dem Betroffenen auf die Art der Symptome von Familienmitgliedern schließen lassen, auch im Hinblick darauf, ob sie von einer ICD-Implantation profitieren. Auf jeden Fall sollte die Implantation eines ICDs in Betracht gezogen werden, wenn Symptome trotz Betablockertherapie auftreten. Unter Umständen kann auch überlegt werden, ob Betroffene mit sehr langem QT-Intervall primärprophylaktisch ohne oder mit Betablocker einen Defibrillator erhalten sollten, insbesondere, wenn mehrere Ereignisse in der betreffenden Familie aufgetreten sind.

In vorliegender Familie erhielten die 39-jährige Mutter und die Schwester mit LQTS1 Betablocker. Die Implantation des ICD bei der sieben Jahre alten Schwester soll überdacht werden, weil sie mit einem QT-Intervall > 500 ms als ein Hochrisikopatient anzusehen ist. Hierbei sind jedoch auch die Nachteile einer ICD-Therapie wie mehrfacher Wechsel und Infektionen zu beachten. Bei bradykardiebedingten Synkopen sollte die Implantation eines Schrittmachers diskutiert werden, insbesondere wenn kein Betablocker (lang wirkend) verabfolgt werden kann, oder eine Dosisreduktion nicht sinnvoll ist. Hier kann auch schon früher die Therapie mit einem ICD erwogen werden, insbesondere bei Patienten mit häufigen Synkopen (3). Bei überlebtem Herzstillstand besteht ein Empfehlungsgrad 1 für einen ICD.

FAZIT

Plötzlichen Herztodesfällen bei Jugendlichen, insbesondere während sportlicher Betätigung, liegt meist eine primär-elektrische Erkrankung des Herzens infolge Genmutation vor. Hierbei kommt besonders das LQT-1-Syndrom (Syndrom der langen QT-Zeit) in Betracht. Immer sind Familienuntersuchungen indiziert, um gefährdete Personen herauszufinden und einer entsprechenden Therapie/Prophylaxe zuzuführen. Diese bestehen bei Jugendlichen und verlängertem QT-Intervall über/gleich 500 ms immer in der Gabe eines lang wirkenden Betablockers. Bei Patienten mit hohem Risiko muss auch die primäre Implantation eines ICD (implantable Cardioverter-Defibrillator) in Erwägung gezogen werden. Auch ist der ICD bei bei Patienten indiziert, die trotz Betablockertherapie Synkopen erleiden.

Literatur

1. Roden DM: Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 169–176.
2. Moss AJ: Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041–2044.
3. Eckardt L, Haverkamp W: Ionen-Kanal-Erkrankungen: Vom EKG zur genetischen Diagnostik. *Der Kardiologe* 2007; 4: 283–293.

*Prof. Dr. med. Ingeborg Aßmann, Erfurt
Prof.i.assmann@t-online.de*

ACE-Hemmer oder Sartane bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse?

ACE-Hemmer reduzieren die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Gefäßerkrankungen oder Diabetes, bei denen keine Herzinsuffizienz vorliegt. Die Rolle von AT¹-Antagonisten (Sartanen) bei solchen Patienten ist jedoch unbekannt. Zur Klärung sollte die ONTARGET-Studie beitragen (1).

1. ONTARGET

In der ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)-Studie wurden Ramipril (10 mg/Tag), Telmisartan (80 mg/Tag) und die Kombination von Ramipril plus Telmisartan geprüft. Einbezogen wurden 25.620 Patienten (66 ± 7 Jahre, 73 % Männer) mit kardiovaskulären Erkrankungen (85 %), Bluthochdruck (69 %), Diabetes (38 %) usw. Zu Beginn der Studie erhielten 62 % der Patienten Statine, 81 % Thrombozytenaggregationshemmer, 57 % Beta-Blocker, 28 % Diuretika und 33 % Kalziumantagonisten. Patienten mit bekannter Unverträglichkeit ge-

genüber ACE-Hemmern wurden in die Parallelstudie TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) eingeschlossen. Nach einer dreiwöchigen einfach blinden Phase wurde randomisiert und die Studie doppelblind fortgeführt. Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz. Die Studie erstreckte sich im Mittel über 56 Monate (= 4,7 Jahre). Die wesentlichen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die mittleren Ausgangsblutdruckwerte betragen 141,8/82,1 mm Hg. Nach sechs Wochen sanken diese Werte in der Ramipril-Gruppe um 6,4/4,3 mm Hg, unter Telmisartan um 7,4/5,0 mm Hg und unter der Kombinationstherapie um 9,8/6,3 mm Hg.

2. Ramipril oder Telmisartan?

Ramipril und Telmisartan erwiesen sich hinsichtlich des zusammengesetzten

primären Endpunktes (Tabelle 1) und aller sekundären Endpunkte (Gesamt-mortalität, Revaskularisation, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, neu diagnostizierter Diabetes usw.), die mit Ausnahme der Nierenschäden nicht extra tabelliert wurden, als äquieffektiv. Auch bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine wesentlichen Differenzen: Unter Telmisartan traten häufiger hypotensive Symptome auf, unter Ramipril häufiger Husten und Angioödem, die typisch für ACE-Hemmer seit langem bekannt sind. Diese Ergebnisse entsprechen völlig denen der VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)-Studie (2), in der Captopril und Valsartan über zwei Jahre bei 14.703 Patienten mit Herzinfarkt geprüft wurden.

Die Formulierung in einem Editorial, dass in beiden Studien Sartane mehr Nebenwirkungen gezeigt hätten als ACE-Hemmer (3) ist schwer nachzuvollziehen. Trotzdem bleiben ACE-Hemmer vorerst aus Kostengründen Mittel der ersten Wahl: 98 Tabletten (N3) Telmisartan

Tabelle 1: ONTARGET-Studie

25.620 Patienten wurden randomisiert: Ramipril (10 mg/Tag) versus Telmisartan (80 mg/Tag) versus Ramipril plus Telmisartan. Primärer Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz. Mittlere Beobachtungszeit: 4,7 Jahre.

Ereignis	Ramipril	Telmisartan	Kombination	p-Werte	
	(n = 8.576) %	(n = 8.542) %	(n = 8.502) %	Telm vs Rami	Komb vs Rami
Primärer Endpunkt	16,5	16,7	16,3	n.s.	n.s.
Kardiovaskulärer Tod	7,0	7,0	7,3	n.s.	n.s.
Herzinfarkt	4,8	5,2	5,2	n.s.	n.s.
Schlaganfall	4,7	4,3	4,4	n.s.	n.s.
Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz	4,1	4,6	3,9	n.s.	n.s.
Nierenschaden	10,2	10,6	13,5	n.s.	< 0,001
Studienabbrüche	24,5	23,0	29,3	0,02	< 0,001
Hypotensive Symptome	1,7	2,7	4,8	< 0,001	< 0,001
Synkopen	0,2	0,2	0,3	n.s.	0,03
Husten	4,2	1,1	4,6	< 0,001	n.s.
Diarrhoe	0,1	0,2	0,5	n.s.	< 0,001
Angioödem	0,3	0,1	0,2	0,01	n.s.
Nierenschaden	0,7	0,8	1,1	n.s.	< 0,001

80 mg kosten 104,78 Euro, während das preiswerteste Ramipril-Generikum 100 Tabletten (N3) zu 10 mg nur 18,25 Euro kostet. Lediglich bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern (Husten, Angioödem) sollte auf ein Sartan umgestellt werden. Das ist aber keine Neuigkeit.

3. Ramipril plus Telmisartan – die Kombination?

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Kombination gegenüber den Einzelsubstanzen keinen Nutzen bringt. Auch die Daten der Gesamtmortalität unterscheiden sich nicht: Ramipril 11,8 %, Telmisartan 11,6 %, Kombination 12,5 %. Dagegen traten Nebenwirkungen (hypotensive Symptome, Synkopen, Diarrhoe, Nierenschäden) und Studienabbrüche deutlich häufiger auf.

FAZIT

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für vaskuläre Ereignisse ist der ACE-Hemmer Ramipril so wirksam wie der AT¹-Antagonist Telmisartan. Auf Grund der dramatischen Preisdifferenzen sind deshalb Generika von Ramipril oder anderen ACE-Hemmern zu bevorzugen. Sollten preiswerte Generika der Sartane zur Verfügung stehen, wird man die Situation neu überdenken müssen. Lediglich bei Unverträglichkeiten (Husten, Angioödem) sollten Sartane eingesetzt werden. Eine Kombination von Ramipril und Telmisartan bringt keinen zusätzlichen Vorteil, sondern erhöht eher das Risiko für den Patienten.

Auch diese Ergebnisse entsprechen völlig denen der VALIANT-Studie (2). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass in der älteren RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)-Studie hinsichtlich der Mortalität deutliche Unterschiede bestanden und der ACE-Hemmer am besten abschnitt: Enalapril 3,7 %, Candesartan 6,1 %, die Kombination von beiden 8,7 %. Deshalb wurde diese Studie 1997 auch sechs Wochen vor dem geplanten Studienende abgebrochen (4). Wenn die Autoren der ONTARGET-Studie es rätselhaft (puzzling) finden, das trotz der stärkeren Senkung des Blutdrucks durch die Kombination beider Mittel kein zusätzlicher Nutzen nachweisbar ist, so haben sie offenbar übersehen, dass seit 1998 bekannt ist, dass es nicht sinnvoll ist, bei 50- bis 80-jährigen Frauen oder Männern den Blutdruck unter 160/90 mm Hg zu senken. Es gibt keinen zusätzlichen Nutzen. Dieses Ergebnis der HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie (5) wird jedoch kaum wahrgenommen. Ebenso konsequent werden in der Literatur die Befunde von Port et al. (6) verschwiegen, die auf der Basis der Framingham-Studie berechneten, dass es alters- und geschlechtsabhängige Schwellenwerte des systolischen Blutdrucks bei Nicht-Diabetikern (Männer 120 + 2/3 des Alters, Frauen 114 + 5/6 des Alters) gibt, deren Unterschreitung die Mortalität nicht senkt.

Gegenwärtig besteht also kein Grund, ACE-Hemmer und Sartane zu kombinieren, denn ein zusätzlicher Nutzen ist nicht zu erwarten und mögliche Schäden sind nicht auszuschließen.

Literatur

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al.: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
3. McMurray JJ: ACE inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? *N Engl J Med* 2008; 358: 1615–1616.
4. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al.: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
6. Port S, Demer L, Jennrich R et al.: Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175–180.

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

Welchen Nutzen haben hochbetagte Patienten (≥ 80 Jahre) von einer antihypertensiven Therapie zu erwarten?

Die Datenlage zur antihypertensiven Therapie hochbetagter Menschen ist bisher sehr mager. Der in die Leitlinien der AkdÄ (1) übernommene PROCAM-Risiko-Score, der die Indikationsstellung zur Therapie erleichtern soll, gilt nur bis 65 Jahre. Aus der HOT (Hypertensive Optimal Treatment)-Studie war zu entneh-

men, dass bei 50- bis 80-jährigen Frauen und Männern eine Senkung des Blutdrucks unter 160/90 mm Hg keinen zusätzlichen Nutzen bringt (2). In früheren klinischen Studien zum Wert der Blutdrucksenkung wurden allenfalls Patienten bis 85 Jahre einbezogen. Aus einer daraus resultierenden Meta-Analyse die-

ser Studien, die zwischen 1985 und 1997 publiziert wurden, resultiert ein marginaler Vorteil der aktiven Therapie gegenüber den Kontrollgruppen bei den Patienten, die älter als 80 Jahre waren. Allerdings handelte es sich dabei in allen Fällen um nachträgliche ungeplante Subgruppenanalysen, die nur 13 % aller

eingeschlossenen Patienten umfassten (3).

Die HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)-Studie (4) sollte nun ein wenig Licht ins Dunkel bringen.

HYVET-Methodik

Die randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie wurde an 195 Zentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, Bulgarien, China, Finnland, Frankreich, Irland, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Tunesien und Großbritannien) durchgeführt. Einbezogen wurden 3.845 Patienten, die mindestens 80 Jahre alt sein mussten und deren systolischer Blutdruck konstant über 160 mm Hg lag. Die tatsächliche Altersspanne reichte von 80 bis zu 105 Jahren (im Mittel 83,6 Jahre). Zwischen 80 und 84 Jahre alt waren 73 % der Patienten, 4,6 % waren 90 Jahre und älter, 60 % waren Frauen. Die mittleren Ausgangsblutdruckwerte im Sitzen betragen 173,0/90,8 mm Hg. Einen isolierten systolischen Hypertonus hatten 32 % der Patienten. Nur 11,8 % der Patienten litten unter kardiovaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz), 6,8 % hatten Diabetes. 6,5 % waren Raucher. Der mittlere Body-Mass-Index betrug 24,7. Ausschlusskriterien waren z. B. hämorrhagischer Schlaganfall in den letzten sechs Monaten, Herzinsuffizienz mit antihypertensiver Therapie, Gicht, Demenz, Angewiesensein auf professionelle Pflege. Die Pa-

tienten wurden instruiert, alle Blutdruck-Medikamente abzusetzen und wurden einer Auswaschphase über zwei Monate mit einer Plazebo-Tablette unterzogen. Sie wurden randomisiert, wenn nach mehrfachen Messungen der systolische Blutdruck zwischen 160 und 199 mm Hg und der diastolische Wert zwischen 90 und 109 mm Hg lagen. Später wurde auch eine isolierte systolische Hypertonie akzeptiert.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder das thiazidartige Diuretikum Indapamid mit verzögerter Freisetzung (1,5 mg/Tag) oder Plazebo. Wenn die Blutdruckgrenzwerte (< 150/ < 80 mm Hg) damit nicht erreicht wurden, konnte Perindopril (2 mg oder 4 mg/Tag) bzw. Plazebo hinzugefügt werden. Wenn die Zusatztherapie länger als drei Monate nötig war, wurde entblindet. Dies erfolgte auch, wenn trotz maximaler Dosierung die Blutdruckwerte im Sitzen ≥ 220 mm Hg oder ≥ 110 mm Hg betragen.

HYVET-Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser sehr aufwändigen Studie werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Obwohl die Werte des primären Endpunktes grenzwertig signifikant sind, ist der Nutzen für die Patienten klinisch praktisch bedeutungslos. Ein NNT-Wert von 100 bedeutet doch, dass 100 Patienten über fast zwei Jahre antihypertensiv

behandelt wurden, aber in dieser Zeit nur bei einem Patienten ein tödlicher oder ein nicht tödlicher Schlaganfall verhindert wurde. Es wurden 99 Patienten vergeblich medikamentös belastet, obwohl der Blutdruck in der Verumgruppe nach zwei Jahren um 15,0/6,1 mm Hg niedriger lag als in der Plazebogruppe. Bemerkenswert ist allenfalls die überraschende Senkung der Gesamtmortalität um 2,2 % (NNT = 45, NTN = 44).

HYVET-Probleme

Auf Grund der Senkung der Gesamtmortalität in der Verumgruppe wurde die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig beendet. Das ist nachvollziehbar. Da das Abbrechen der Studie aber unter diesem Aspekt primär nicht vorgesehen war, bleibt offen, ob sich das Ergebnis im weiteren Verlauf nicht wieder verschlechtert hätte. Ungeplante vorzeitige Studienabbrüche bleiben immer mit Fragen und Zweifeln verbunden.

Von den 3.845 Patienten stammten 2.144 (= 56 %) aus Ost-Europa, und 1.526 (= 40 %) aus China. Inwieweit die Ergebnisse auf West-Europäer (mit völlig anderen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten) übertragbar sind, ist nicht zu sagen.

Damit im Zusammenhang mag stehen, dass es sich bei den einbezogenen hochbetagten Patienten um ausgesprochen »gesunde« Menschen gehandelt hat (11,8 % kardiovaskuläre Erkrankungen,

Tabelle 1. Hypertension in the Very Elderly Trial, HYVET (modifiziert nach 4)

3.845 Patienten (im Mittel 83,6 Jahre, mittlerer Blutdruck im Sitzen 173,0/90,8 mm Hg, 60 % Frauen). Randomisierung: Verum = Indapamid-Retard (1,5 mg/Tag) versus Plazebo, bei klinischen Erfordernissen Addition von Perindopril (2 mg oder 4 mg/Tag.) bzw. Plazebo. Kombierter primärer Endpunkt: Tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall. Mittlere Beobachtungsdauer: 1,8 Jahre.						
Ereignis	Plazebo (n = 1912)	Verum	ARR (n = 1933)	NNT %	NTN n	p n
Schlaganfall, total (%)	3,6	2,6	1,0	100	99	0,06
Schlaganfall, tödlich (%)	2,2	1,4	0,8	125	124	0,046
Tod, total (%)	12,3	10,1	2,2	45	44	0,02
Tod, kardiovaskulär (%)	6,3	5,1	1,2	83	82	0,06
Tod, kardial* (%)	1,7	1,3	0,4	250	249	0,19
Mittlerer Blutdruckabfall (mm Hg)	14,5 / 6,8	29,5 / 12,9				
* tödlicher Herzinfarkt, tödliche Herzinsuffizienz, plötzlicher Tod. ARR = absolute Risikoreduktion NNT = number needed to treat NTN = number treated needlessly						

6,8 % Diabetes und massive Ausschlusskriterien). Auch die niedrigen Ereignisraten unter Plazebo-Bedingungen weisen in diese Richtung.

Die Autoren geben selbst an, dass es natürlich bei derart alten Patienten sehr schwierig ist, die Endpunkte adäquat und valid zu erfassen – vor allem dann,

FAZIT

Obwohl bei Patienten, die älter als 80 Jahre sind, der mittlere Ausgangsblutdruck im Sitzen von 173/91 mm Hg durch das Thiazidanalogen Indapamid (Natrlix® SR 1,5 mg Retardtabletten) im Mittel um 30/13 mm Hg gesenkt wurde, ergab sich keine klinisch relevante Reduktion tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfälle. Bei hochbetagten multimorbiden Patienten könnten im Rahmen einer individualisierten Therapie also andere medikamentöse Maßnahmen dringlicher sein. Ob bei höheren Ausgangswerten ein Effekt nachweisbar wäre, lässt sich derzeit nicht sagen.

wenn sie zu Hause ohne direkte ärztliche Kontrolle versterben. Ob dieses Problem besonders verschärft wurde, weil 96 % der Patienten aus Ost-Europa und China stammten, ist schwer zu beurteilen.

Obwohl der Blutdruck in der Verumgruppe wesentlich stärker absank als in der Plazebo-Gruppe (15/6,1 mm Hg niedriger), war hinsichtlich des primären Endpunkts alleine kein wesentlicher Nutzen für die Patienten erkennbar (NNT = 100). Das mag zunächst verwundern. Aber unter Berücksichtigung der Ergebnisse der HOT-Studie (2) und der Tatsache, dass bei Nicht-Diabetikern älters (44 bis 74 Jahre)- und geschlechtsabhängige Schwellenwerte für den systolischen Blutdruck existieren, die erst überschritten werden müssen, damit das Risiko für den Patienten zunimmt (5), gibt es keinen Grund zu der Annahme, dass sich bei älteren Patienten die Situation grundlegend anders darstellt.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie.

2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), April 2004; Band 31, Sonderheft 4.

2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755–1762.

3. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al.: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999; 353: 793–796.

4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al.: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.

5. Port S, Demer L, Jennrich R et al.: Systolic blood pressure and mortality. Lancet 2000; 355: 175–180.

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

Die Behandlung der diabetischen Retinopathie – der Stand heute

Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Spätkomplikation des Diabetes mellitus (16). Sie ist in den USA die führende Erblindungsursache bei den Berufstätigen (3).

In Deutschland sind etwa 30.000 Diabetiker daran erblindet (4). Pro Jahr kommen etwa 1.700 diabetesbedingte Erblindungen neu hinzu (13). Auch steigt das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten ohne initiale Retinopathie deutlich an (5).

Die zwei wesentlichen für die Funktionseinbuße der Retina verantwortlichen Gefäßveränderungen sind der progressive Kapillarverschluss und die patholo-

gisch gesteigerte Kapillarpermeabilität. Gesicherte kausale Faktoren sind die chronische Hyperglykämie (9, 18) und eine arterielle Hypertonie (10). Erhöhte Lipoproteine und eine Dyslipidämie spielen möglicherweise eine zusätzliche negative Rolle (6,14,19).

Die frühen Stadien der diabetischen Retinopathie mit progressivem Verschluss der Netzhautgefäße und Mikroaneurysmen sind symptomlos, gelten aber als wichtiger Indikator für die weitere Entwicklung zu schwereren Formen sowie für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (7, 15,17). Bei der späteren proliferativen Form entstehen irreguläre und stark fragile Gefäße, die in den Glaskörper einwachsen und bluten können. Eine diabetische Makulopathie entwickelt sich infolge Permeabilitäts-

störungen perimakulärer Gefäße und führt zu starker Visusherabsetzung bis hin zur Erblindung.

Präventions- und Behandlungsstrategien

Es ist das strategische Ziel, das Auftreten der diabetischen Retinopathie zu verhindern oder hinauszuzögern bzw. seine Progression zu verlangsamen. Voraussetzung sind die adäquate allgemeine Therapie des Diabetes sowie das frühzeitige Erkennen der Netzhautkomplikationen.

Im Rahmen eines multifaktoriellen Therapieansatzes, ergänzt durch eine Lebensstiländerung mit mehr Bewegung, Rauchverzicht und Gewichtsreduktion bzw. -Normalisierung, werden eine Senkung des HbA1c unter 7 % und des Blut-

druckes unter 140/80 mm Hg empfohlen. So führt eine intensivierete Blutzucker- ebenso wie eine Blutdruckeinstellung zu einer signifikanten Senkung der Notwendigkeit einer Laserkoagulation (2, 9, 10). Obwohl eine Hyperlipidämie das Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR) erhöht (12), konnte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Lipid-Senkungstherapie bisher nicht ausreichend belegt werden (1). Eine Rauchabstinenz ist anzustreben (2). Ein Therapieeffekt weiterer bisher eingesetzter Medikamente wie ASS, anderer Thrombozyten-Aggregationshemmer und von Aldose-Reduktasehemmern ist nicht nachgewiesen (1). Die augenärztlichen Kontrollen sollten sofort bei Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes (9) und bei auftretenden Komplikationen, dann 1x jährlich (21) und bei bestehender Retinopathie und/oder Makulopathie nach Maßgabe des Augenarztes erfolgen.

Die ophthalmologische Behandlung besteht in einer stadiengerechten Laserkoagulation. Eine milde (nur Mikroaneurysmen) oder mäßige (zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen und perlschnurartige Venen) nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) bedarf noch keiner Lasertherapie. Dagegen ist bei Vorliegen einer schweren Form der NPDR mit mehr als 20 Mikroaneurysmen bzw. intraretinalen Blutungen pro Quadrant in allen 4 Quadranten und/oder perlschnurartigen Venen in mindestens 2 Quadranten und/oder in-

traretinalen mikrovaskulären Anomalien (IRMA) in mindestens 1 Quadrant („4-2-1“-Regel), insbesondere im Fall von Risikopatienten (mangelnde Compliance, beginnende Katarakt, Schwangerschaft, arterielle Hypertonie etc.) eine „lockere“ panretinale Laserkoagulation (äquivalent zu ca. 800 – 1.200 Herden mit 500 µm Durchmesser), also über den Augenhintergrund verteilt, zu erwägen.

Besteht bereits eine proliferative diabetische Retinopathie, ist panretinal zu koagulieren (äquivalent zu ca. 1.500 – 2.500 Herden mit 500 µm Durchmesser) wenn eine Neovaskularisation an der Papille und/oder eine periphere Neovaskularisation (> ½ Papillen-Durchmesser) und/oder eine präretinale Blutung und/oder eine Rubeosis iridis nachgewiesen wurden, wobei die benötigte Herdanzahl vom Befund abhängig ist.

Im Makulagebiet kann gezielt (fokale diabetische Makulopathie) (22), optional gitterförmig (diffuse diabetische Makulopathie) (20, 23) lasertherapiert werden. Bei ischämischer diabetischer Makulopathie sollte Laser nicht eingesetzt werden. Fokale und panretinale Laserkoagulation können in dieser Reihenfolge kombiniert werden. Bei Augen mit schwerer nichtproliferativer oder proliferativer diabetischer Retinopathie reduziert die panretinale Laserkoagulation das Risiko einer moderaten bis schweren Visusverschlechterung um 50 %. Augen mit einem diabetischen Makulaödem werden durch die fokale Laserkoagulation

in 50 – 70 % vor einer moderaten Sehverschlechterung geschützt (1).

Im Fall von schweren Spätkomplikationen der proliferativen diabetischen Retinopathie des Typ-2-Diabetikers mit persistierender Glaskörpereinblutung, progressiven fibrovaskulären Membranen, traktiver Netzhaut-Ablösung u. a. kann ein glaskörper- und netzhautchirurgischer Eingriff indiziert sein (11, 24), ohne dass der funktionelle Gewinn in Studien eindeutig belegt wurde. Dagegen profitieren Typ-1-Diabetiker mit o. g. Komplikationen von einer frühen Vitrektomie (8). Alternativ oder ergänzend zur Vitrektomie werden Steroide (z. B. Triamcinolon) zur Therapie des Makulaödems und neuerdings spezielle antiangiogenetische Medikamente (Pegaptanib, Macugen® Pfizer, Ranibizumab, Lucentis® Novartis, Bevacizumab, Avastin® Genentech) bei Makulaödem und/oder proliferativer diabetischer Retinopathie zur Unterdrückung des „vascular endothelial growth factors“ (VEGF) in den Glaskörper injiziert. Diese Anwendung ist jedoch „Off-Label-Use“. Fragen der Langzeitwirkung und Sicherheit sowie der idealen Dosisfindung sind aber in weiteren Studien noch abzuklären.

Literatur

Die Zahlen im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das beim Verfasser abgerufen werden kann. Die Übersichten finden sich in (1) und (2).

1. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY: Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA 2007; 298: 902–916.

2. Bertram B, Hammes H-P, Hemming B et al.: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes - Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Redaktion: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Köln 2006.

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

FAZIT

Die diabetische Retinopathie gehört als häufigste mikrovaskuläre Spätkomplikation des Diabetes mellitus in den Industriestaaten zu den führenden Ursachen einer Erblindung im berufstätigen Lebensalter. Grundlage der Prävention bleiben engmaschige Blutzucker- und Blutdruckkontrollen mit dem Ziel der dauerhaften Senkung des HbA 1c unter 7 % und des Blutdruckes unter 140/80 mm Hg, sowie regelmäßige augenärztliche Kontrollen mindestens 1x jährlich. Diese Maßnahmen sind in einen fachübergreifenden Kontroll- und Behandlungspro-

zess aller an der Versorgung Beteiligten einzubinden. Bei vorliegender diabetischer Retinopathie soll die stadiengerechte fokale und/oder panretinale Laserkoagulation das funktionelle Risiko herabsetzen. Sind dennoch schwere Komplikationen im Verlauf aufgetreten, kann ein glaskörper- und netzhautchirurgischer Eingriff indiziert sein. Ergänzende Therapiemaßnahmen, insbesondere mit intravitreal applizierten antiangiogenetischen Medikamenten, fallen unter den „Off-Label-Use“ und bedürfen noch der weiteren Evaluation.

Welches Antikonvulsivum verordnen?

Ergebnisse der britischen SANAD-Studie an 2.437 Patienten

Die Epilepsie ist mit einer Inzidenzrate von 50/100.000 ein häufiges Leiden, wahrscheinlich das häufigste unter den neurologischen Krankheiten. Nach Ursache, Phänomenologie und Verlauf lassen sich verschiedene Syndrome entsprechend der Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) unterscheiden. Klinisch tradiert ist eine differente therapeutische Vorgehensweise bei Anfallpatienten, je nachdem, ob Anfälle mit partialem (= fokalem) oder generalisiertem Beginn vorliegen. Primär generalisierte Anfälle wurden früher altersabhängig mit Phenytoin oder Phenobarbital, im Kindesalter mit Suxinimid oder Valproat behandelt. Für fokale Anfälle galt Carbamazepin als Medikament der ersten Wahl. In den letzten zwei Jahrzehnten kam allerdings eine Reihe von neuen Antikonvulsiva auf den Markt, die das therapeutische Spektrum wohl erweitert, aber tradierte Vorgehensweisen auch infrage gestellt haben. Sie brachten einen neuen Kostenschub mit sich; Im Jahr 2002 machten sie in Großbritannien 69 % der Gesamtausgaben für antiepileptische Medikamente aus. Die für ihre Zulassung vorgelegten Studien waren wohl ausreichend für die Lizenzerteilung. Sie haben aber häufig Schönheitsfehler: Es handelt sich um firmenfinanzierte Add-on-Studien, die unter Berücksichtigung der zu behandelnden Krankheit zu kurze Beobachtungszeiten aufweisen. Die Fragen nach Lebensqualität und Kosten für einen verhinderten Anfall, also sozialmedizinische und ökonomische Aspekte blieben weitgehend unberücksichtigt. Die in der Zwischenzeit erstellten Anwendungsstudien und Meta-Analysen geben hierzu kaum weiterführende Informationen.

Mit dem Ziel, sich über die Präparate der ersten Wahl mehr Klarheit zu schaffen, haben britische Spezialisten die SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs)-Studie konzipiert, in deren Rahmen von 1999 bis August 2004 insgesamt 2.437 Patienten (Studienarm A: 1.721; Studienarm B: 716) rekrutiert und bis Januar

2006 nachbeobachtet wurden. Es handelt sich um eine randomisierte nicht verblindete, multizentrische Studie; sie wurde als International Standard Randomised Controlled Trial registriert und erfüllt die „Guidelines for good clinical practice in clinical trials“ (MRC 1998). Im Studienarm A wurden neu einzustellende Patienten mit fokal beginnenden Anfällen nach einem Randomisierungsschema auf Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin oder Topiramamat als Monotherapie eingestellt. Im Studienarm B verglich man die Effektivität von Valproat, Lamotrigin und Topiramamat bei generalisierter und unklassifizierbarer Epilepsie. Die Gruppengrößen waren innerhalb der Studienarme praktisch gleich groß: im Arm A 377 Patienten pro Gruppe (Ausnahme Oxcarbazepin mit nur 210 Patienten wegen nachträglicher Einbeziehung in die Studie); im Arm B 238 Patienten pro Gruppe. Primäre Ergebnis-Kriterien waren

1. Zeitspanne vom Randomisierungszeitpunkt bis zum Therapieversagen (unzureichende Anfallskontrolle, intolerable Nebenwirkungen oder Zugabe eines weiteren Antikonvulsivums),
2. Zeitspanne bis zum Erreichen einer Einjahresremission (einjährige Anfallsfreiheit).

Als sekundäre Ergebnis-Kriterien wählte man

- a) Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten Anfall (nachteilig für Lamotrigin aufgrund des langsamen Einstellungsmodus),
- b) Langzeiteffektivität,
- c) Auftreten unerwünschter Ereignisse oder Nebenwirkungen,
- d) mittels Skalen gemessene Lebensqualität pro Kostenaufwand und
- e) Kosten pro vermiedenen Anfall.

Rekrutiert wurden Patienten im Alter über vier Jahren, also Kinder und Erwachsene bis über 65 Jahren. Die männlichen Probanden überwogen mit 55–60 % in beiden Studienarmen.

Die Ergebnisse für Studienarm A (fokale Anfälle) werden wie folgt angegeben: Bei der Zeitspanne bis zum Therapieversagen war Lamotrigin signifikant besser als Carbamazepin (Hazard Ratio 0,78 [95 % CI 0,63–0,97]), Gabapentin und Topiramamat hatten einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Oxcarbazepin. Für die Zeitspanne bis zur Einjahresremission fand sich verglichen mit Gabapentin ein signifikant besseres Ergebnis für Carbamazepin (HR 0,75 [0,63–0,90]); letztgenanntes Präparat wies einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Lamotrigin, Topiramamat und Oxcarbazepin auf. In einer Per-Protokoll-Analyse nach zwei und vier Jahren ergab sich für das Erreichen einer Einjahresremission keine Unterlegenheit des Lamotrigins gegenüber dem Carbamazepin. Letztgenanntes Präparat schnitt bei der Zeitspanne bis zum ersten Anfall besser als Lamotrigin ab, wobei allerdings der besondere Einstellungsmodus von Lamotrigin eine Rolle spielen könnte. Das Nebenwirkungsprofil war am günstigsten beim Lamotrigin. Ein allergischer Hautausschlag (allergic rash) wurde bei Carbamazepin doppelt so häufig beobachtet wie beim Lamotrigin, er war allerdings bei Gabapentin und Topiramamat seltener. Bei diesen letzteren Präparaten ergab sich dessen ungeachtet ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil – mit Gedächtnisproblemen, Persönlichkeitsänderungen und Verwirrheitszuständen. Bei der Kostenanalyse erwies sich Lamotrigin als günstiger als Carbamazepin, wenn man die Kosten pro vermiedenen Anfall und Zugewinn an Lebensqualität ermittelte. Die Autoren der Studie kommen zu dem Ergebnis, dass die erhobenen Daten dafür sprechen, zukünftig Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl bei partieller Epilepsie einzusetzen.

Im Studienarm B, der Behandlung generalisierter und unklassifizierter Epilepsie bei Kindern (> 4 Jahre) und Erwachsenen, ergab sich ein anderes Bild. Die Zeitspanne bis zum Therapieversagen war signifikant länger bei Valproat verglichen mit Topiramamat (HR 1,57 [95 % CI 1,19 – 2,08]). Es bestanden aber keine signifikanten Differenzen zwischen Valproat und Lamotrigin (HR 1,25 [0,94 – 1,68]). Bei der Untergruppe der Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie war der Unterschied zwischen Valproat einerseits und Lamotrigin und Topiramamat andererseits auf Signifikanzniveau, zugunsten des Valproats. Bezüglich der Einjahresremission war Valproat signifikant besser als Lamotrigin, was sich auch für die Subgruppe der idiopathischen generalisierten Epilepsie bestätigte. Im Vergleich Valproat – Topiramamat ergab sich keine signifikante Differenz. Die Zeitspanne bis zum ersten Anfall war bei Valproat am längsten und bei Lamotrigin am kürzesten. Bei den Meldungen über Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zwischen Valproat (36 %) und Lamotrigin (37 %; Topiramamat schnitt mit 45 % schlechter ab. Hervorgehoben waren beim Valproat die Ge-

wichtszunahme (6,7 %), bei Lamotrigin der allergische Hautauschlag (5,4 %) und bei Topiramamat sowohl Erschöpfung/Lethargie (7,5 %) als auch Verhaltens- bzw. Persönlichkeitsveränderungen (8,4 %). Bei der Kostenanalyse schnitt Lamotrigin am schlechtesten ab – die Kosten pro vermiedenen Anfall waren für Topiramamat und Lamotrigin ungünstiger als für Valproat. Dasselbe trifft für den Zugewinn an Lebensqualität pro aufgewendete Kosten zu. Topiramamat war hier nicht besser als Valproat. Auch bei der Langzeitremission ergaben sich für Valproat die besten Ergebnisse. Die Autoren des Studienarms B der SANAD-Studie kommen zu der Schlussfolgerung, dass Valproat signifikant effektiver als Topiramamat in Hinsicht auf Therapieversagen und signifikant effektiver als Lamotrigin in Hinsicht auf die Einjahresremission ist. Deshalb sollte es weiterhin als Mittel der ersten Wahl bei generalisierter und unklassifizierter Epilepsie Anwendung finden.

Über neuere Präparate wie Levetiracetam, Pregabalin und Zonisamid liegt keine entsprechende Langzeitstudie vor. Auch Empfehlungen zur Antikonvulsi-

vawahl bei Schwangerschaft werden nicht gegeben; hingewiesen wird lediglich auf die relativ hohe fetale Malformationsrate bei Valproat, die bei Carbamazepin etwas geringer ausgeprägt, aber auch vorhanden ist (Morrow et al. 2006).

Kommentar:

Bei der SANAD-Studie handelt es sich um eine praxisbezogene Untersuchung an einem größeren Patientengut, die wohl randomisiert aber nicht verblindet ist. Ausgewertet wurde im Intention-to-Treat-Modus und per Protokoll, um mögliche Schiefen erkennbar zu machen. Sie entspricht als Einzelstudie der Evidenzklasse I a und hat auch aufgrund der Versorgungsrelevanz eine hohe Empfehlungsstärke. Die individuell variierende Dosierung und der konservative statistische Auswertungsmodus mögen einzelne Kritiker auf den Plan rufen; sie schmälern nicht die Bedeutung dieser Untersuchung, die weitgehend unabhängig von Firmengeldern durchgeführt wurde.

Für die Praxis lässt sich eine Stufung der Präparate erster, zweiter und fernerer

FAZIT

Die Zulassung einiger neuer Antikonvulsiva in den letzten zwei Jahrzehnten stellte den tradierten therapeutischen Algorithmus vom Grundsatz her infrage. Die klassischen Präparate wie Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon spielen bei der Neueinstellung schon aufgrund ihrer Langzeitnebenwirkungen keine Rolle mehr. Phenytoin ist aber bei der Unterbrechung des Grand-Mal-Status noch ein zuverlässiges und häufig eingesetztes Mittel. Die britische SANAD-Studie ist in Bezug auf die Neubewertung der verfügbaren Antikonvulsiva durchaus ein Meilenstein. Sie zeigt, dass die Rolle des Carbamazepin als Mittel der ersten Wahl bei fokalen Anfallsleiden in der bisherigen Ausschließlichkeit nicht mehr aufrecht zu halten ist. Lamotrigin verfügt über deutliche Vorteile, vor allem, was die Verträglichkeit bei gleicher Wirksam-

keit anbelangt. Ein Nachteil des Lamotrigin ist der langsame Einstellungsmodus, ein Grund dafür, dass die Autoren sich nicht uneingeschränkt für Lamotrigin als Antikonvulsivum der ersten Wahl bei fokalen Anfallsleiden aussprechen. Bei Patienten, bei denen der langsame Einstellungsmodus gut vertretbar ist, sollte Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl zum Einsatz kommen. Ist das rasche Erreichen einer zuverlässig wirksamen, ausreichenden Serumkonzentration erforderlich, dann wird man, wie bisher, zum Carbamazepin (oder in Zukunft zum Levetiracetam) greifen – allerdings nicht bei Kinderwunsch oder möglicher Frühschwangerschaft. Dort wird Lamotrigin empfohlen. Oxcarbazepin ist ähnlich wie das Carbamazepin einzuordnen; auf die höhere Hyponatriämie-Häufigkeit muss aber besonders geachtet werden.

Topiramamat und Gabapentin sind Reservepräparate, die nach Auffassung der Autoren der SANAD-Studie bei fokaler Epilepsie nicht als Mittel der ersten oder auch zweiten Wahl verwendet werden sollten.

Bei generalisierter und unklassifizierter Epilepsie ist Valproat unangefochten weiterhin das Mittel der ersten Wahl. Es soll aber bei möglicher Schwangerschaft nicht gegeben werden. Bei dieser Konstellation stehen Lamotrigin wie auch Topiramamat zur Verfügung. In wie weit das Levetiracetam und Zonisamid eine Rolle zumindest als Mittel der zweiten Wahl spielen könnten, ist noch nicht abzusehen. Bei Vorliegen einer fokalen Epilepsie mit und ohne sekundäre Generalisierung wird von vielen Neurologen schon heute gern Levetiracetam verabreicht.

Wahl sowohl für die generalisierte als auch die fokale Epilepsie herleiten. Eini-ge neuere Präparate, wie Levetiracetam, Zonisamid und Pregabalin blieben aller-dings unberücksichtigt. In der Neuauf-la-ge der Leitlinien für Diagnostik und The-ra-pie in der Neurologie (4. Auflage, 2008) hat man sich in Bezug auf die fokale Epi-lesie nicht auf ein Präparat der ersten Wahl festgelegt, lediglich Gabapentin wird in diesem Zusammenhang abge-lehnt. Die Vorteile des Lamotrigins, aber erst recht des Levetiracetams, werden unterstrichen.

Literatur

1. MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. London: Medical Research Council, 1998.

2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al.: The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotri-gine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblin-ded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–1015.

3. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al.: The SANAD study of effectiveness

of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilep-sy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–1026.

4. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al.: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–198.

*Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hprange@gwdg.de*

Haarausfall bei Frauen, was tun?

Einleitung

Haarausfall bei Frauen kann vielfältige Ursachen haben: hormonelle Dysregula-tion, zugrunde liegende Erkrankungen, Medikamenteneinnahme aber auch phy-siologische, lebensabschnittabhängige Schwankungen.

Die häufigste Form der Alopezie der Frau stellt die androgenetische Alopezie (AGA) dar, die bei ca. 20 bis 30 % aller Frauen bis zu ihrem 80. Lebensjahr in unterschied-licher Ausprägung auftritt. Die Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall) und das diffuse Effluvium stellen die zwei weite-ren häufigen Ursachen für eine dermato-logische Konsultation mit dem Problem Haarausfall dar. Seltener Ursachen sind vernarbende Alopezien und genetische Haarwachstumsstörungen.

Ursachen und Differenzialdiagnose

Die androgenetische Alopezie oder der anlagebedingte Haarausfall ist eine ge-netisch determinierte nicht-vernarben-de Alopezie mit entweder männlichem Haarausfallsmuster (male pattern: Ge-heimratsecken) oder mit weiblichem Ausfallsmuster (female pattern: diffuse Ausdünnung am Oberkopf), wobei letz-teres Muster bei Frauen häufiger auf-tritt. Ursächlich liegt eine erhöhte And-

rogenrezeptordichte und Enzymausstat-tung (5-alpha-Reduktase Typ II und Aro-matase) in den Ausfallsarealen zugrun-de. Die erhöhte Metabolisierungslei-stung von physiologisch im Blut vorhan-denen normalen männlichen Hormonen bei der Frau führt zu einer Verlangsa-mung der Wachstumsgeschwindigkeit, einer Verkürzung der Wachstumsphase und einer Miniaturisierung der Haare. In der Folge nehmen Haardichte, Haarvo-lumen und Haardicke ab. Abzugrenzen hiervon ist die androgene Alopezie, die durch erhöhte Androgenspiegel im Blut, wie zum Beispiel beim polyzystischen Ovarsyndrom oder bei Nebennierenrin-denfunktionsstörungen auftritt.

Die Alopecia areata (AA), eine Autoim-munerkrankung, tritt als Alopecia areata circumscripta (kreisrunde, haarlose, nicht-vernarbende Areale), mit komplet-ten Verlust der Kopfhare (AA totalis) oder zusätzlich der Körperhaare (AA universalis) und mit einer Nagelbeteili-gung auf. Sie ist häufig assoziiert mit an-deren Autoimmunerkrankungen (Vitili-go, Autoimmunthyreoidits oder mit einer erhöhten Prävalenz einer Atopie). Die häufigsten Ursachen des diffusen Haarausfalls sind chronische oder akute Infekte, die Einnahme bestimmter Medi-kamente, metabolische Störungen (Schilddrüse, Niere, Leber, Pankreas),

starke Östrogenschwankungen, Crash-diäten, entleerte oder erniedrigte Eisen-speicher sowie Autoimmunerkrankun-gen im Sinne von Kollagenosen.

Die seltenen vernarbenden Alopezien (ca. 5 %) treten auf z. B. bei Autoim-munerkrankungen (wie dem Lupus erythe-matodes, der Sklerodermie, Lichen pla-nopilares), Infektionen (viral, bakteriell, mykotisch) oder durch exogene Noxen (chemisch, physikalisch, mechanisch) sowie der Folliculitis decalvens.

Behandlungsansätze

Die sorgfältig gestellte Diagnose des Haarausfalls durch den Dermatologen bildet die Grundlage für die Therapieent-scheidung. Allen Konzepten gemein ist, dass die identifizierte Ursache möglichst kausal angegangen wird und zusätzlich eine unterstützende symptomatische Therapie erfolgt. Ein ausführliches Ge-spräch mit einer Aufklärung über die die lange Dauer bis zum ersten sichtbaren Wiederwachstum (6 Monate im Durch-schnitt) und die Festlegung eines reali-stischen Therapieziels, nämlich Verhin-dern weiteren Ausfalls, Stabilisierung der Haardichte sowie Haardichte- und Haarvolumenzunahme sind eine wichti-ge Basis für eine erfolgreiche Therapie.

Für die Behandlung der androgenetischen Alopezie (AGA) sind zwei Wirkstoffgruppen in Deutschland zugelassen: Minoxidil 2 %ige Lösung (Regaine® Frauen) und topische Östrogene (Alfatradiol als Pantostin® oder Ell-Cranell® alpha und Estradiol als Crinohermal® fem).

Minoxidil ist eine rezeptfreie apothekenpflichtige (OTC) topisch auf die Haarlichtung mittels einer Pipette zu applizierende Lösung (Regaine® Frauen, 2-mal/Tag 1 ml). In kontrollierten Studien hatten 50 bis 60 % der Anwenderinnen eine Stabilisierung des Haarbestands und sogar eine Zunahme der Terminalhaardichte. Minoxidil 5 %ig ist für Männer (Regaine® Männer) zugelassen, wird aber auch von Frauen (z. B. 1-mal/Tag, abends) angewendet. Eine 2-mal tägliche Anwendung von Minoxidil 5 % führt zu einem höheren Anteil von Nebenwirkungen im Sinne von Juckreiz, Dermatitis und verstärktem Auftreten einer Hypertrichose im Temporal- und Wangenbereich. Diese Minoxidil-induzierte Hypertrichose ist jedoch nach Absetzen bis zu vier Monaten Dauer reversibel.

Zu Beginn der Therapie kann es in den ersten vier bis sechs Wochen zu einem verstärkten Haarverlust (Shedding) kommen, der in der Regel als erstes Ansprechen auf die Therapie gedeutet wird. Die Therapie sollte trotz Shedding weitergeführt werden. (Normalisierung des Shedding in der Regel nach vier Wochen).

3. Benzylbenzoat (Antiscabiosum 10 % Östrogentinkturen)

Natürliche Östrogene: Estradiol (Crinohermal® fem, rezeptpflichtig) und das synthetische Alfatradiol (Ell-Cranell® alpha, Pantostin® apothekenpflichtig) werden ebenfalls 1-mal/Tag topisch auf die Kopfhaut appliziert. Kontrollierte klinische Studien konnten einen den Haarausfall verlangsamen Effekt, nicht aber ein Wiederwachstum zeigen.

Eine kontrollierte klinische vergleichende Studie zwischen einer 2 %igen Minoxidil-Lösung und Alfatradiol-Lösung zeigte einen deutlichen Behandlungsvorteil für die Minoxidil-Lösung mit Haardichte- und Haardickenzunahme

unter zwölfmonatiger Minoxidil-Anwendung. Die über sechs Monate initial mit Alfatradiol behandelte und dann für sechs Monate mit Minoxidil behandelte Vergleichsgruppe zeigte unter der Alfatradiolbehandlung einen verlangsamten Ausfall und nach Wechsel auf Minoxidil eine Wachstumszunahme. Verträglichkeit und Sicherheitsprofil waren bei beiden Produkten vergleichbar (1).

Antiandrogene

Antiandrogene blockieren kompetitiv die Bindung von Androgenen (Testosteron oder DHT) an den Androgenrezeptor. Aufgrund möglicher Fehlbildungen männlicher Feten müssen Antiandrogene immer mit oralen Kontrazeptiva eingenommen werden.

Die systemische Gabe von Antiandrogenen in Kombination mit Ethinylestradiol als orales Kontrazeptivum hat in einer klinischen Vergleichsstudie (2) bei Behandlung der androgenetischen Alopezie nur bei vorhandener Hyperandrogenämie einen Behandlungsvorteil erbracht.

Haartransplantation

Einzelhaar oder Mini graft Transplantationen (1–2 Haarfollikel) führen bei Frauen mit AGA zur Verdichtung auf der zentralen Kopfoberfläche mit gutem kosmetischen Ergebnis. Wichtig ist hier, dass die Aktivität der AGA durch lokale Behandlungsmaßnahmen ausgeschaltet sein muss und die Haardichte stabil ist.

Alopecia areata (AA)

Etablierte Therapieverfahren stellen hier das abwartende Verhalten (spontanes Wiederwachstum innerhalb von sechs Monaten), intradermale Kortikosteroid-

injektionen in loco und die Anwendung der Kontaktallergentherapie (DCP) dar.

Patienten mit AA müssen über die therapeutischen Möglichkeiten und die initial fein, nicht pigmentiert nachwachsenden Flaumhaare, aufgeklärt werden. Triggerfaktoren der AA wie Infektionen und Stress sollten vermieden werden.

Die EBM-gestützte Richtlinie (3) zur Behandlung der Alopecia areata, empfiehlt bei AA circumscripta die intradermale Injektion von Steroidkristallsuspension (z. B. Triamcinolonacetat). (Cave: Gefahr der Kopfhautatrophie bei zu tiefen Injektionen, Wiederwachstum in der Regel am Ort der Injektion oder in der Umgebung). Die systemische Intervalltherapie mit hohen Dosen zwischen 300 – 1000 mg einmal monatlich zeigte in Studien einen positiven Effekt auf das Haarwachstum. Wegen langfristiger systemischer Nebenwirkungen gilt sie aber als obsolet.

Bei AA totalis und universalis wird die Diphenylcyclopropenon-Kontaktallergie empfohlen (DCP). Nach einer initialen Sensibilisierung mit 2 %-iger Lösung DCP erhalten die Patienten über mehrere Wochen in aufsteigender Dosierung beginnend bei 0,00001 % DCP auf die haarlosen Stellen, um ein mäßiggradiges Kontaktekzem mit Rötung, Schuppung und Juckreiz der Kopfhaut zu erzeugen. Nach 8–12 Wochen kann es zum ersten Wiederwachsen der Haare kommen. CAVE: Nicht zu hoch dosieren, da es sonst schnell zu Blasenbildung oder nässenden Ekzemen und Lymphknotenschwellungen kommt. Diese Behandlung wird seit über 20 Jahren weltweit

FAZIT

Die sorgfältige Diagnosestellung und Aufklärung über Verlauf der jeweiligen Alopezie, Dauer der Therapie und Erfolgsaussichten sollten die Grundlage jeder Behandlung sein.

Mittel der Wahl für die Therapie der AGA stellt die rezeptfrei in der Apotheke erhältliche 2%ige Minoxidil-Lösung (Regaine®) dar, welche bei dauerhafter An-

wendung zu einer kosmetisch guten Zunahme der Haardichte führt. Haartransplantationen können auch zu guten Ergebnissen führen, sollten aber nur bei stabilem Haarbefund durchgeführt werden. Die Alopecia areata kann abhängig von der Ausprägung mit intradermalen Steroidkristallsuspensionen oder der DCP-Therapie behandelt werden.

durchgeführt, trotz allem handelt es sich um eine experimentelle nicht zugelassene Behandlung, die spezialisierten Zentren vorbehalten ist. Die Behandlungskosten werden von Krankenkassen nicht übernommen.

Literatur

1. Blume-Peytavi U, Kunte C, Krisp A et al.: Comparison of the efficacy and safety

of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 391–395.

2. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P et al.: Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 2002; 146: 992–999.

3. Donald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE et al.: Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692–699.

*Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi und Kathrin Hillmann, Ärztin, Berlin
ulrike.blume-peytavi@charite.de.*

Tabelle 1: Häufigste Ursachen des Haarausfalls bei Frauen und therapeutische Optionen

<p>Androgenetische Alopezie der Frau</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2% Minoxidil-Lösung (Regaine® Frauen) 2 x täglich: Zunahme Haardichte und Haarschaftdicke • Alfatradiol (Eil-Cranell® alpha, Pantostin®): Verlangsamen und stabilisieren des Haarausfalls • Bei normalen Androgenspiegel kein Vorteil durch Einsatz von systemischen Antiandrogenen (2) • Estradiol (Crinohermal® fem, natürliches Östrogen mit Kortikosteroid): für entzündliche Kopfhautbeteiligung <p><i>Off-Label-Use und Verantwortung des behandelnden Arztes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg – 5 mg Finasterid bei postmenopausalen Frauen
<p>Alopecia areata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umschriebene Form: Intraläsionale Steroide • Alopecia areata totalis/universalis: DCP-Kontaktimmuntherapie (3) • Orale Zinksubstitution 100 – 200 mg/Tag (immunmodulierend, schlechte Studienlage) <p><i>Nicht empfohlen, negative Studienlage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus • Biologicals • Minoxidil
<p>Diffuses Effluvium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vernarbende Alopezien: symptomatische Behandlung der identifizierten Ursache Intraläsionale Steroide • Topische Kortikosteroide und Behandlung: wie Grunderkrankung

Etanercept für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Etanercept ist ein löslicher Tumornekrosefaktor-alpha(TNF)-Rezeptor, der für die schwere und mittelschwere Psoriasis und die Psoriasis-Arthritis des Erwachsenenalters in Deutschland zugelassen ist. Die Antikörper gegen TNF, Infliximab und Adalimumab, konkurrieren in diesen Indikationen mit Etanercept.

Für die seltenere Psoriasis des Kindes- und Jugendalters waren bisher TNF-Antagonisten nicht zugelassen. Kürzlich wurde von A.S. Paller et al. eine Studie zum Einsatz von Etanercept bei der Plaque-Psoriasis des Kindes- und Jugendal-

PASI = Psoriasis Area and Severity Index

Der PASI beschreibt die wesentlichen Entzündungszeichen wie Schuppung, Rötung und Infiltration in Relation zur befallenen Körperoberfläche. Je höher der PASI desto schwerer die Psoriasis.

PASI 50, PASI 75, PASI 90 = ein Maß der Verbesserung des Ausgangs-PASI um 50 %, 75 % und 90 %. Ein PASI 90 stellt eine nahezu komplette Remission dar.

ters vorgelegt (1). Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 4 und 17 Jahren und eine stabile, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, die einen PASI-Score von >12 erreichte.

Zusätzlich sollten erfüllt sein ein Score von mindestens 3 im Static Physician's Global Assessment (PGA) sowie eine beteiligte Körperoberfläche von wenigstens 10 %. Die Schuppenflechte sollte länger als sechs Monate bestehen und auf bisherige Photo- oder systemische Behandlung nicht ausreichend reagiert haben. Die Vorbehandlung mit einem anderen

TNF-Antagonisten war ein Ausschlusskriterium. Schwache bis mittelstarke topische Kortikoide waren erlaubt.

Etanercept (Enbrel®) wurde in einer Dosierung von 0,8 mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg einmal wöchentlich subkutan injiziert. Die Studie beinhaltet eine 12-Wochen-Phase doppelt-blinder, plazebokontrollierter Behandlung, gefolgt von einer 24-Wochen-Phase einer offenen Etanercept-Therapie. Abschließend wurde eine weitere 12-Wochen-Phase des randomisierten, doppelt-blinden Ausschleichens bzw. der Wiederbehandlung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Der hauptsächliche Endpunkt war der PASI 75 in Woche zwölf, Nebenkriterien waren PASI 50 und PASI 90, PGA-Score und die Reaktion im Dermatologischen Lebensqualitäts-Index für Kinder. Ein Sicherheitsprofil wurde erstellt.

211 Patienten wurden zu Beginn randomisiert. 13 % (Kontrolle) bzw. 5 % (Etanercept) hatten eine Psoriasis-Arthritis. Bei der Intention-to-treat-Analyse in Woche zwölf erreichten 57 % der Verumgruppe und 11 % der Plazebogruppe einen PASI 75. Ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Plazebo war ab Woche vier erkennbar. Die mittlere Verbesserung des PASI – Scores war in der Verumgruppe ab Woche zwei signifikant. 25 % der Patienten konnten in Woche zwölf einen PASI 90 erreichen. In der Escape-Gruppe erzielten 32 Patienten bei Wiedersetzen von Etanercept eine vergleichbare Ansprechquote wie beim ersten Mal. Während der offenen

Phase wurde ein PASI 75 von 62 % der ursprünglichen Plazebogruppe und von 69 % der Verumgruppe erreicht. In Woche zwölf hatte sich der PGA-Score auf 0 – 2 (abgeheilt oder nahezu abgeheilt) bei 53 % der Etanerceptgruppe und 13 % der Plazebogruppe verbessert.

Das Sicherheitsprofil zeigte keine Todesfälle oder Krebsinduktion, opportunistische Infektionen, Tuberkulose oder Demyelinisierungskrankheiten. Bei zwei Patienten wurde wegen schwerer Nebenwirkungen im Rahmen der Studie Etanercept abgesetzt, einmal wegen einer anstehenden Operation einer Ovarialzyste, zum anderen wegen einer antibiotikapflichtigen Pneumonie bei einem Asthmapatienten. Bei drei Patienten traten vorübergehende Hämoglobinerhöhungen auf.

Die Studie zeigte eine hohe Effizienz von 1x wöchentlich Etanercept bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Wirksamkeit gemessen am PASI 75 in Woche zwölf war vergleichbar der bei Erwachsenen mit 2 x 50 mg/Woche. Dies verwundert, da die mittleren Dosen eher der Dosierung von 2 x 25 mg pro Woche bei Erwachsenen nahe kommen. Ein besonderer Umstand liegt im geringeren Anteil von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen (BMI > 25) im Vergleich zu Erwachsenen mit Psoriasis.

Die vorliegende Studie eröffnet die Perspektive einer wirksamen und sicheren Therapie ausgeprägter Psoriasis-Fälle im Kindes- und Jugendalter als Third-line-Therapie. Wichtig sind auch hier die Vorauswahl der Patienten und der kon-

sequente Ausschluss von Patienten mit einer Tuberkulose.

Die pro Woche einmalige subkutane Gabe des Wirkstoffes trägt zur Therapie-treue bei. Bei älteren Jugendlichen wird allmählich der Übergang zur Erwachsenenendosis erforderlich werden.

Die Daten sind wohl noch nicht ausreichend, eine Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis mittels Etanercept zu befürworten. Eine Berücksichtigung der Arbeit in den Konsensuspapieren zur Psoriasis-Therapie ist aber erforderlich, um Handlungsleitlinien für die praktische Umsetzung der Studienergebnisse zu erlauben.

Abschließend sei zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen angemerkt, dass für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko keine harten Daten vorliegen. Die Mehrzahl der Psoriasis-Patienten in diesem Alter kann durch die klassische topische Behandlung ausreichend und effektiv behandelt werden. Im Vergleich zu Erwachsenen wird die Photo- und Photochemotherapie im Kindesalter nur unter größter Vorsicht eingesetzt. Somit sind die systemischen Möglichkeiten bei Psoriasis mittlerer oder höherer Schwere eingeschränkt. Retinoide sind den pustulösen schweren Psoriasisformen vorbehalten. Aufgrund der Teratogenität ist im Jugendalter bei weiblichen Patienten eine konsequente Schwangerschaftsverhütung unverzichtbar. Ciclosporin A, Methotrexat und Fumarate sind nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen, obwohl für Erwachsene ausreichende Erfahrungen vorliegen. Somit liegt ein Off-Label-Use vor.

FAZIT

Aus verschiedenen Gründen sind die therapeutischen Möglichkeiten bei der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen sehr begrenzt. Nach der vorliegenden Publikation liegt mit dem TNF-Antagonisten Etanercept eine Therapieoption für Einzelfälle mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen vor. Sie sollte nur als Therapie der dritten Wahl eingesetzt

werden. Eine Kombination mit den klassischen topischen Behandlungen wie mittelstarken Kortikosteroiden, Vitamin-D-Abkömmlingen oder Dithranol wurde bisher nicht untersucht. Eine Kombination mit der Photo-/ Photochemotherapie verbietet sich aus Sicherheitsgründen, da Daten aus Studien bei erwachsenen Psoriasispatienten für ein erhöhtes Hautkrebsrisiko sprechen.

Literatur

1. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG et al.: Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241–251.

*Prof. Dr. med. Uwe Wollina, Dresden
wollina-uw@khdf.de*

Dihydroergocryptin (Almirid[®], Cripar[®]) in der Parkinsontherapie

Die Behandlung der Parkinson-Krankheit (1) stützt sich auf die verschiedenen Stoffgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien, nämlich Anticholinergika, Levo-Dopa-Präparate, Dopaminagonisten, bestimmte Enzymhemmer (Decarboxylase-, MAO-B- und COMT-Hemmer, die in der Regel zusammen mit L-Dopa zu verabfolgt sind), und das antiglutamaterge Amantadin. Die Anticholinergika sind am längsten bekannt und verfügbar. Sie gelten heute aber als weitgehend obsolet; denn sie induzieren häufiger Psychosen und sollen die Entwicklung von Demenzprozessen begünstigen. Auch ist ihre Wirksamkeit nicht durch suffiziente klinische Studien belegt. Es gibt jedoch langjährige positive Erfahrungen mit diesen Substanzen in der Parkinsontherapie. Die L-Dopa-Präparate führen nach etwa fünfjähriger Einnahme zu Wirkungsfluktationen, als deren Ursache die fortschreitende Degeneration dopaminergischer Terminale in den Stammganglien diskutiert wird. Unter Amantadin stellen sich v. a. bei höheren Dosen nicht ganz selten unangenehme Nebenwirkungen wie optische Halluzinationen, Livedo reticularis oder epileptische Anfälle ein; deshalb wird die Substanz nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt.

Nach derzeitiger und allgemein akzeptierter Auffassung soll bei „jüngeren“ Patienten (Lebensalter ≤ 70 J.) die Anti-Parkinsontherapie mit einem Dopaminagonist, in der Regel unter Domperidon-Schutz, begonnen werden. Es wird auch berichtet, dass man in frühen Krankheitsstadien die dopaminetische Therapie durch einen MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin) um 9 bis 12 Monate hinauszögern kann (2). Bei älteren Patienten (> 70 J.) beginnt man die Therapie mit der dreimal täglichen Gabe eines L-Dopa-Präparates.

Durch den Einsatz von Dopaminagonisten kann man die Wirkungsfluktationen auch nach Langzeitanwendung deutlich reduzieren. Aus diesem Grunde

gewannen diese Substanzen zunehmend an Bedeutung in der Parkinson-Therapie. Sie leiten sich als halbsynthetische Präparate vom Bromocriptin ab und haben wie ersteres eine Ergo-Struktur und damit letztlich auch die Nebenwirkungen der Mutterkornalkaloide. In den vergangenen Jahren wurden schließlich mit der Hoffnung auf weniger unerwünschte Begleiteffekte Dopaminagonisten synthetisiert, die keine Ergo-Struktur aufweisen (sog. Non-Ergolin-Dopaminagonisten). Sie kamen mit der Verheißung geringerer Nebenwirkungen und nachhaltigerer neuroprotektiver Effekte in die klinische und praktische Anwendung. Allerdings wurde dann erkennbar, dass sie Tagesmüdigkeit und plötzlich einsetzende Schlafattacken auslösen können. In der Folgezeit hat man herausgefunden, dass es sich dabei um ein generelles Problem der dopaminetischen Therapie handelt, das nicht nur für die Non-Ergolin-Dopaminagonisten zutrifft. Umgekehrt könnte die für Pergolid und Cabergolin beschriebene Neigung zur Herzklappenfibrosen ebenfalls ein Gruppeneffekt aller Dopaminagonisten sein. Pergolid wird wegen dieser Nebenwirkung nicht mehr als Mittel der ersten Wahl verordnet.

Unter den Voraussetzungen, 1. die Initialtherapie erfolgt mit einem Dopaminagonisten, der 2. eine längere Halbwertszeit hat, um Wirkungsfluktationen zu minimieren, und 3. nach dem derzeitigen Kenntnisstand ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist, könnte -Dihydroergocryptin (DHEC, Almirid[®], Cripar[®]) eine wesentlich größere Bedeutung für die Parkinsontherapie erlangen. Die Substanz entfaltet ihre Wirkung am D2- und partiell am D1- (und D3-) Rezeptor. Die Eliminations-Halbwertszeit liegt zwischen 16 und 25 Std. (3). Nebenwirkungen traten in einer multizentrischen Doppelblindstudie in gleicher Größenordnung wie bei der Placebogruppe auf (4). Nuklearmedizinische Studien mit dem Dopamin-Transporter-SPECT (sog.

DAT-Scan) brachten Hinweise dafür, dass DHEC einen ähnlichen neuroprotektiven Effekt aufweist wie der Non-Ergolin-Dopaminagonist Pramipexol (5). DHEC hat eine niedrige Bioverfügbarkeit (5 %) und ist damit schwer steuerbar. Seine Plasmaeiweißbindung beträgt 50 – 60 % (2). Im Gegensatz zu den meisten anderen Dopaminagonisten wird es hepatisch metabolisiert; es gibt also keine Kontraindikationen seitens der Niere. Hemmstoffe des Enzymkomplexes CYP 3A4 führen indes zu deutlichen Erhöhungen der DHEC-Blutspiegel. Aus diesem Grunde ist eine gleichzeitige Gabe von Erythromycin zu vermeiden, ebenso wie die von Proteaseinhibitoren, Azolantimykotika, Verapamil, Valproinsäure, Fluoxetin und Amiodaron. Auch eine Hemmung der Thrombozytenaggregation kann auftreten, was bei gleichzeitiger Gabe gerinnungshemmender Substanzen beachtet werden sollte. Die Pharmakokinetik von L-Dopa wird durch DHEC beeinflusst (Reduktion der AUC und des C_{max}); die Nebenwirkungen können sich gegenseitig verstärken. Grundsätzlich sind aber beide Substanzen gut zu kombinieren. Als weitere Anwendungsbereiche des DHEC sind die Intervall-Behandlung der Migräne (in der Schweiz zugelassen) und das Rest-

FAZIT

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist DHEC (-Dihydroergocryptin (DHEC, Almirid[®], Cripar[®])) als Dopaminagonist mit gutem Wirkungsprofil und relativ geringen Nebenwirkungen gut für die Antiparkinson-Behandlung geeignet – sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit L-Dopa. Zu beachten ist die (4) hepatische Entgiftung über CYP 3A4, die eine gleichzeitige Gabe mit anderen, kompetitiv auf dieses Enzymsystem wirkenden Medikamenten als nicht empfehlenswert erscheinen lässt und (5) die mögliche Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Tabelle 1: Preisvergleich der verschiedenen Antiparkinsonika. Es wurden keine Reimporte und Präparate unter dem Festbetrag berücksichtigt. Ein Monat wurden mit 30 Tagen gleichgesetzt. Stand April 2008.

Wirkstoff	Handelspräparat	Tagesdosis	Preis pro Stück	Tagestherapiekosten	Monatliche Kosten	Festbetrag
Biperiden	Akineton® 2 mg	4 mg	0,40 €	0,81 €	24,22 €	ja
Biperiden retard	Akineton® retard 4 mg	4 mg	0,50 €	0,50 €	14,86 €	ja
L-Lopa-Präparate	z.B. Nacom® 100 mg	400 mg	0,52 €	2,08 €	62,36 €	ja
L-Dopa-Präparate retard	z.B. Nacom® retard 200 mg	400 mg	1,12 €	2,23 €	67,00 €	ja
Bromocriptin	Pravidel® 5 mg	15 mg	1,52 €	4,55 €	136,59 €	ja
Pergolid	Parkotil® 1 mg	3 mg	2,97 €	8,90 €	266,94 €	ja, aber alle Präparate unter FB
α-Dihydroergocryptin	Almirid® 20 mg	40 mg	2,32 €	4,64 €	139,34 €	ja
Cabergolin	z.B. Cabergolin Hexal® 4 mg	4 mg	6,03 €	6,03 €	181,04 €	nein
Rotigotin	Neupro® 6/24	6 mg	2,87 €	2,87 €	86,00 €	nein
Pramipexol	Sifrol® 0,35	1,5 mg (Salzform)	2,68 €	8,04 €	241,32 €	nein

less-Syndrom (off-label) zu nennen (3). Ein Preisvergleich üblicher Antiparkinsonika gibt die Tabelle 1. Die gewählten Dosierungen liegen zumeist im unteren Wirkungsbereich.

Literatur

1. Prange H, Trenkwalder C: Medikamentöse Langzeittherapie am Beispiel Morbus Parkinson. In: Bundesärztekammer (Hrsg.): Fortschritt und Fortbildung in der Medizin, Band 27 (2003/2004). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2004; 212–223.

2. Schulz JB, Gasser T: Parkinson-Syndrome. In: Brand T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: W. Kohlhammer Verlag, 2008; 961–1007.

3. Tergau F, Wischer S, Wolf C, Paulus W: Treatment of restless legs syndrome with the dopamine agonist alpha-dihydroergocryptine. *Mov Disord* 2001; 16: 731–735.

4. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A et al.: Alpha-dihydroergocryptine in the

treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 372–380.

5. Popperl G, Tatsch K, Ruzicka E et al.: Comparison of alpha-dihydroergocryptine and levodopa monotherapy in Parkinson's disease: assessment of changes in DAT binding with [123I]IPT SPECT. *J Neural Transm* 2004; 111: 1041–1052.

*Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hilmarprange@gmx.de*

Micafungin und Anidulafungin – neue Optionen zur Behandlung von Candidämie und invasiven Mykosen?

In zwei Publikationen wurden multizentrische, prospektiv doppelblind randomisierte Studien zur Effektivität von Micafungin im Vergleich zu liposomalem Amphotericin B (L-AmB) (1) und von Anidulafungin im Vergleich zu Fluconazol (2) in der Therapie invasiver Candida-Infektionen vorgestellt. Die Studie von Kuse et al (1) zeigte hinsichtlich der Effektivität in allen Endpunkten vergleichbare Ergebnisse zwischen Micafungin (100 mg/Tag i. v.) und liposomalem Amphotericin B (AmBisome; 3 mg/kg/Tag), allerdings eine höhere Abbruchquote unter den mit L-AmB behandelten Patienten (9,0 vs. 4,9 %). Die Ansprechraten von 89 – 90 % in beiden Armen erscheinen eindrucksvoll. Im Vergleich zur Studie von Mora-Duarte et al (3), die Caspofungin im Vergleich mit Amphotericin B geprüft hat, oder zu der Arbeit von Reboli et al (2) wurden hier aber nur die Patienten ausgewertet, die das Antimykotikum auch protokollgemäß erhalten hatten. Dies waren 76,5 % der mit Micafun-

gin und 71,2 % der mit L-AmB behandelten Patienten. Somit lässt diese Studie keinen Vergleich der Wirksamkeit von Micafungin oder L-AmB mit den anderen Antimykotika zu. Die gute Verträglichkeit ist bei Micafungin ebenso hervorzuheben wie bei Caspofungin. Bemerkenswert an dieser Studie ist, dass hier erstmals liposomales Amphotericin B zur Primärtherapie invasiver Candidosen geprüft wurde, obwohl es bereits seit vielen Jahren in Leitlinien als Option zur Primärbehandlung dieser Pilzinfektion empfohlen wird (4;5). Dass dies als „Standard-Arm“ zum Vergleich mit einer noch nicht zugelassenen Substanz gewählt und von den Regulierungsbehörden (sowie vom Lancet) akzeptiert wurde, ist eine weitere Besonderheit.

Das wichtigste Ergebnis der Studie zum Vergleich von Anidulafungin (200 mg am Tag 1, anschließend 100 mg/Tag) und Fluconazol (800 mg am Tag 1, anschließend 400 mg/Tag) war die signifi-

kante Unterlegenheit von Fluconazol (60,2 %) gegenüber Anidulafungin (75,6 %; 95 %-Konfidenzintervall 3,9 – 27,0; p = 0,01), die sich auch bei Infektionen durch *Candida albicans* (Ansprechrate 62,3 vs. 81,1 %; p = 0,02) nachweisen ließ. Infektionen durch *Candida krusei*, eine primär Fluconazol-resistente Candidaspezies, waren von der Auswertung ausgeschlossen. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass Fluconazol für die ungezielte Primärtherapie invasiver Candidosen nicht mehr empfohlen werden kann. Eine dazu kontrastierende Erkenntnis ist jedoch die signifikante Unterlegenheit von Anidulafungin bei Infektionen durch *Candida parapsilosis* (Effektivität 83 % unter Fluconazol vs. 64 % unter Anidulafungin). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant, bestätigt aber den Eindruck einer geringeren klinischen Effektivität von Echinocandinen wie Anidulafungin oder Caspofungin gegenüber *C. parapsilosis*, wie sie schon bei Mora-Duarte et al (3) angedeutet war.

Literatur

1. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al.: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519–1527.

2. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al.: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472–2482.

3. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al.: Comparison of caspofungin and am-

photericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020–2029.

4. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al.: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–189.

5. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al.: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008; Oct 14 (epub ahead of print)

FAZIT

Neben Caspofungin sind mit Micafungin und Anidulafungin künftig zwei weitere gut verträgliche und gegen alle Candidaspezies (mit einer gewissen Relativierung bei *C. parapsilosis*) wirksame Echinocandin-Antimykotika verfügbar. Ihre Einschränkung liegt (ohne dass hierzu präzise Studienergebnisse vorliegen) in einer geringen Penetration von Liquor und Hirnparenchym. Die ideale Tagesdosierung ist für alle drei Substanzen nicht

präzise definiert, so dass man wohl oder übel von den im Zulassungsstatus vorgegebenen Dosierungen ausgehen muss. Die im Vergleich zu anderen Antimykotika bislang besonders hohen Kosten von Caspofungin werden sich hoffentlich durch die Konkurrenz auf dem Markt in einen Bereich zurück bewegen, der pharmakoökonomisch besser vertretbar sein wird als bislang.

*Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Potsdam
gmaschmeyer@klinikumebv.de*

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Rimonabant – Bericht über eine schwere psychische Reaktion

Der Ausschuss der europäischen Arzneimittelagentur hat inzwischen das Ruhen der Zulassung von Acomplia® (Rimonabant) empfohlen und in Deutschland wird dieses Arzneimittel nicht mehr in Verkehr gebracht.

Wir hatten im letzten Heft der AVP, Ausgabe 6, November 2008, Seite 129 zusammenfassend über Rimonabant berichtet und auch auf UAW im psychiatrischen Bereich (insbesondere auf depressive Verstimmungen bis hin zum Suizid) hingewiesen.

Im Nachgang hierzu noch eine Kasuistik:

Ein achtundvierzigjähriger Patient wird seit sechs Jahren mit Briserin® N (Reserpin 0,05mg, Clopamid 2,5 mg) sowie Delmuno® (Felodipin 5 mg, Ramipril 5 mg) wegen eines Hypertonus behandelt. Im Dezember letzten Jahres beginnt er mit der Einnahme von Acomplia® (Rimonabant 20 mg) zur Gewichtsabnahme.

Anfang Februar wirkt er etwas bedrückt und Mitte Februar fügt er sich in wahrscheinlich suizidaler Absicht Schnittverletzungen am linken Unterarm zu. Der Patient selbst kann sich daran nicht erinnern, er berichtet von einem „Filmriß“. Alkohol scheint dabei keine Rolle gespielt zu haben. Nach chirurgischer Erstversorgung wird er in eine psychiatrische Abteilung verlegt. Dort verneint er Suizidabsichten, gibt für die Tatzeit eine Erinnerungslücke an. In der darauffolgenden Nacht beklagt der Patient plötzlich, dass er für fehlerhaft installierte Baugerüste verantwortlich sei und wünscht den Staatsanwalt zu sprechen. Er beginnt Ärzte und Pflegepersonal zu bedrohen. Schließlich muss der Patient, mithilfe der Polizei fixiert, zwangsmediziert und nach Anordnung durch einen Richter untergebracht werden. Mit Haloperidol und Diazepam bessert sich das Zustandsbild des Patienten in den folgenden zwei Tagen deutlich. Nach einer Woche distanziert er sich von seinem

Verhalten, es ist ihm peinlich, er entschuldigt sich. In guter ausgeglichener Stimmungslage und völlig wiederhergestellt kann der Patient im März wieder entlassen werden.

Nach dem zeitlichen Zusammenhang ist eine Auslösung dieser wahnhaften Episode durch Rimonabant wahrscheinlich. Reserpin, das bei depressiven Episoden differenzialdiagnostisch infrage kommt, wurde nur in sehr geringer Dosis eingenommen und über sechs Jahre ohne depressive Episoden gut vertragen.

Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist insbesondere deswegen bedauerlich, da Rimonabant zur Gewichtsreduktion nur begrenzte nicht anhaltende Effekte zeigt (s. Artikel in AVP 6/2008).

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

Medikamenten-induzierte Meningitis (DIAM)

Der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde der Fall einer 36-jährigen Myasthenie-Patientin mitgeteilt, die unter der Therapie mit einem Immunglobulin-Präparat (IVIg 35 g/Tag) nach drei Tagen eine meningitische Symptomatik entwickelte. Dieser Fall soll Anlass sein, das nicht so seltene und oft fehlgedeutete Krankheitsbild der Medikamenten-induzierten Meningitis (drug induced aseptic meningitis, DIAM) darzustellen.

Bei der genannten Patientin traten massive Schmerzen, den ganzen Kopf betreffend, mit Übelkeit und Lichtscheu, zusammen mit einem Exanthem am Rücken und im Dekolleté-Bereich auf. Die Lumbalpunktion (LP) erbrachte 340 Zellen/µl und eine leichte Erhöhung des Gesamtproteins. Außer Fieber bestanden keine systemischen Entzündungszeichen; ein infektiöser ZNS-Prozess wurde mikroskopisch, kulturell und mittels PCR ausgeschlossen. Auch für eine Sinusitis oder eine Hirnvenenthrombose gab es keinerlei Hinweise. Nach (vorzeitiger) Beendigung der IVIg-

Verabfolgung klang die klinische Symptomatik innerhalb von drei Tagen ab. Eine Kontroll-LP führte man nicht durch. Die Patientin konnte nach einer Woche entlassen werden; die myasthenische Symptomatik hatte sich gebessert.

Über dieses Krankheitsbild (DIAM) wurde im Schrifttum bereits berichtet, auch über eine derartige Nebenwirkung der IVIg-Therapie (1;2);. Erste Mitteilungen über die DIAM gehen auf die 1970-iger Jahre zurück. Damals fielen sich häufende Kasuistiken über meningitische Krankheitsbilder nach Verabfolgung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), vor allem nach Ibuprofen auf (3). In der Zwischenzeit erwies sich, dass eine Reihe von Medikamenten eine DIAM induzieren können, insbesondere verschiedene NSAR und COX-2-Inhibitoren aber auch Chemotherapeutika, Vakzine, Immunmodulatoren und andere Medikamentenklassen (Tabelle 1). Wir selbst beobachteten eine Meningoenzephalitis nach ausgiebigem Methylen-Dioxymethamphetamin („Ecstasy“-Konsum (4).

Typische Merkmale der DIAM sind:

- zeitlicher Zusammenhang mit dem (Neu)Ansetzen eines Medikamentes
- Fehlen anderer Ursachen des meningitischen oder meningoenzephalitischen Syndroms, insbesondere negative mikrobiologische Untersuchungsbefunde
- rasche Rückbildung der Symptomatik nach Absetzen des Medikaments auch ohne Einsatz von Kortikosteroiden
- Wiederauftreten bei neuerlicher Verabfolgung des gleichen Medikamentes
- In der Regel keine Gadolinium(Gd)-Anreicherung der Meningen im MRT, keine Gd-aufnehmenden Herde im Hirnparenchym

Eine besondere Disposition zur DIAM scheint bei Autoimmunkrankheiten (vorzugsweise SLE) und HIV-Infizierten vorzuliegen. Im Liquor findet man bei der Erstpunktion zumeist ein polymor-

Tabelle 1: Systemisch zu applizierende Substanzen, die eine medikamenten-induzierte aseptische Meningitis (DIAM) auslösen können (nach(2)).

<p>NSAR Ibuprofen Tolmetin Diclofenac Sulindac Ketoprofen Naproxen Piroxicam Dexibuprofen</p> <p>COX-2-Inhibitoren Celecoxib Rofecoxib</p> <p>Immunmodulatoren i.v. Immunglobulin (IVIg) OKT3/Muromonab CD3 Infliximab Leflunomid Azathioprin</p>	<p>Antimikrobielle Chemotherapeutika Trimethoprim Co-Trimoxazol Sulfamethoxazol Penicillin Amoxicillin Co-Amoxiclav Cephalexin Cefazolin Ceftazidim Ornidazol Isoniazid Pyrazinamid Ciprofloxacin Metronidazol</p> <p>Griseofulvin</p> <p>Valacyclovir</p>	<p>andere Chemotherapeutika Methotrexat Cytarabin</p> <p>Vakzine MMR Influenza Hepatitis B Mumps Poliovirus-Vakzine Varizella-Vakzine Vaccinia-Vakzine</p> <p>Sonstige Carbamazepin Chlorpromazin Ranitidin Famotidin Allopurinol Pentoxifyllin Sulfasalazin „Ecstasy“</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 2: Substanzen, die nach intrathekaler oder epiduraler Applikation zu einer DIAM führen können (nach (2)).

<p>Farbstoffe und Kontrastmittel 111-Indium-DTPA</p> <p>Radio-ioniertes Albumin</p> <p>wasserlösliche Röntgen-Kontrastmittel für intrathekale Anwendung</p>	<p>Anästhetika und Antispastika Bupivacain Baclofen</p> <p>Krebsmittel Vincristin (irrtümlich intrathekal injiziert) Methotrexat</p>	<p>Fremdstoffe Duramaterial (aus Schweinehaut gewonnen) Metallpartikel von Nadeln</p> <p>Antibiotika Gentamicin</p> <p>Immunmodulatoren Kortikosteroide</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

phnukleäres Zellbild mit bis zu 3.000 Zellen/ μ l. Eosinophile können in wechselnder Häufigkeit auftreten. Das Liquorprotein ist leicht bis deutlich erhöht; der Glukosequotient ist etwas erniedrigt oder unverändert (5). Als diagnostisch beweisend gelten der zeitliche Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme, die granulozytäre Liquorpleozytose ohne oder mit nur geringen systemischen Entzündungszeichen, fehlender Erregernachweis und schnelle Rückbildung nach Ende der Exposition.

Zur Pathogenese gibt es verschiedene Vorstellungen; wahrscheinlich greifen unterschiedliche immunologische Pathomechanismen. Eine Haptenkonjugat-Bildung könnte eine Rolle spielen und damit eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ II (zur Gewebeschädigung führende Interaktionen von Antikörpern gegen Zelloberflächen-Epitope mit Be-

standteilen des Komplementsystems und verschiedenen Effektorzellen) oder vom Typ III (Immunkomplexerkrankung) auslösen. Eine immungenetische Disposition bzw. eine immunologische Dysregulation scheinen die Entwicklung dieser Reaktion zu begünstigen (2).

Eine spezielle Therapie, außer symptomatischen Maßnahmen, ist nicht bekannt – bis auf das Absetzen der auslösenden Substanz.

Die epidemiologischen Aspekte sind weitgehend ungeklärt. Man geht von einer höheren Zahl falsch zugeordneter („Virusmeningitis“) oder auch nicht diagnostizierter Fälle aus. Namentlich bei rezidivierenden Meningitiden nach bzw. unter bestimmten Medikamenten (siehe Tabelle) ohne Erregernachweis und Entzündungszeichen im Labor sowie schneller Spontanremission sollte man

an die DIAM denken. Die Erkrankung tritt eher bei Jüngeren und mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes (eindeutig bei Ibuprofen) auf.

Literatur:

1. Hamrock DJ: Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 535–542.
2. Hopkins S, Jolles S: Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 285–297.
3. Widener HL, Littman BH: Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1978; 239: 1062–1064.
4. Bitsch A, Thiel A, Rieckmann P, Prange H: Acute inflammatory CNS disease after MDMA ('ecstasy'). *Eur Neurol* 1996; 36: 328–329.
5. Pisani E, Fattorello C, Leotta MR et al.: Recurrence of ibuprofen-induced aseptic meningitis in an otherwise healthy patient. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 59–62.

*Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hilmarprange@gmx.de*

FAZIT

Eine Medikamenten-induzierte Meningitis ((drug induced aseptic meningitis, DIAM) kann durch zahlreiche Substanzen und Stoffklassen ausgelöst werden. Am häufigsten tritt sie nach Gabe von Ibuprofen, Trimethoprim und Sulfamethoxazol auf. Aber auch Immunglobuline (IVIg), viele Antibiotika, Valacyclovir, verschiedene Vakzine und Azathioprin können ein solches meningitisches, manchmal auch meningoenzephalitisches Syndrom verursachen. Oft wird das Krankheitsbild, welches durch Lumbalpunktion und anschließende mikrobiologische Liquoruntersuchung zu verifizie-

ren ist, als Virusmeningitis falsch zugeordnet oder gar nicht erkannt. Eine spezielle Therapie gibt es nicht. Die Exposition soll umgehend beendet und eine Reexposition vermieden werden. Grundsätzlich handelt es sich um ein gutartiges, spontan abklingendes Krankheitsbild, welches aber mit viel Ungemach für den betroffenen Patienten einhergeht und manchmal auch falsche Konsequenzen (z. B. längerdauernde antimikrobielle Chemotherapie) nach sich zieht. Die Meldung solcher Fälle ist grundsätzlich wünschenswert.

Therapie mit i.v. Immunglobulinen

Unter dem Titel „Wann ist eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen (IVIG) indiziert?“ brachten wir in AVP 2/2002 Seite 8 und 9 eine Übersicht. Diese kann u. a. im Internet unter AkdÄ, Bulletin, Stichwort IVIG, nachgelesen werden (1). Das Thema erschien und erscheint uns so wichtig, da die Verwendung der Immunglobuline hohe Summen verschlingen kann, der Nutzen nur bei wenigen Indikationen gesichert ist und der Einsatz oft als Off Label Use vorgenommen wird.

Nun findet sich im British Medical Journal (BMJ) vom 25.10.2008 (2) eine ungewein fleißige, detaillierte Übersicht, die keine auch noch so seltene Erkrankung, bei der IVIG versucht wurde, auslässt. Es wird eine große Tabelle angeboten, aus

der hervorgeht, ob eine Kurzzeit- oder Langzeit- Therapie gerechtfertigt ist, und auf welchem Grade der Erkenntnis (evidence grade) die Empfehlung oder Nichtempfehlung basiert. Meistens liegt nur der Evidenz-Grad C (= Empfehlungen von Expertengremien u. a.) vor. In einigen wenigen Fällen ist der Evidenz-Grad A gegeben (= mindestens eine kontrollierte Studie). Diese wenigen Indikationen decken sich weitgehend mit den von uns in einer Tabelle der oben genannten Arbeit angegebenen „gesicherten Indikationen“. Es findet sich im BMJ auch eine Tabelle von Indikationen, bei denen IVIG abzulehnen ist.

Wer sich also bezüglich des Einsatzes dieser kostenträchtigen Therapiemög-

lichkeit absichern möchte, sollte an den beiden genannten Stellen nachsehen.

Literatur

1. Höfler D: Wann ist eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen (IVIG) indiziert?: <http://www.akdae.de/25/Archiv/200202.pdf>. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2002; Heft 2: 8–9.

2. Provan D, Chapel HM, Sewell WA, O'Shaughnessy D: Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of Department of Health guidelines. BMJ 2008; 337: 990–992.

Hö

Aus der Praxis – Für die Praxis

Zum Risiko von Kiefernekrosen bei Bisphosphonaten

Uns erreichte nachstehende Anfrage eines Orthopäden aus Kirchberg:

Bisphosphonate in oraler oder in intravenöser Form zählen bei nachgewiesener Osteoporose zur Standardtherapie. In letzter Zeit ist unter anderem auch im Deutschen Ärzteblatt berichtet worden, dass die Therapie mit Bisphosphonaten zu aseptischen Kiefernekrosen führen kann. Dies bezieht sich insbesondere auf Patienten die mit hohen Bisphosphonat-Dosen im Rahmen einer Tumortherapie behandelt werden. Es gibt zunehmend Stimmen von zahnärztlicher bzw. kieferchirurgischer Seite, die vor Beginn einer Bisphosphonat-Therapie einen Zahnstatus bzw. eine Sanierung des Gebisses fordern. Dies geschieht zum Teil unter Androhung von gerichtlichen Maßnahmen gegen Osteologen, welche diesen Weg nicht mitgehen. Um in dieser Hinsicht für mich und meine Verordnungs-

praxis sowie Therapiepraxis klare Verhältnisse zu schaffen, bitte ich Sie um eine Stellungnahme, zu folgenden Fragen:

- 1) Ist vor Einleitung jeglicher Bisphosphonat-Therapie ein Zahnstatus bzw. eine zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchung zu fordern?
- 2) Ist diesbezüglich eine Differenzierung zwischen den einzelnen Substanzen vorzunehmen?
- 3) Ist diesbezüglich eine Differenzierung zwischen oral- u. intravenös verabreichten Bisphosphonaten möglich?

Unser Mitglied, Prof. Ziegler antwortet:

Tatsächlich können sich in immer noch seltenen Fällen unter einer Bisphosphonat- (BP-) Therapie am Kiefer Osteone-

krosen entwickeln. Folgende Begleitumstände haben sich abgezeichnet:

- Im Prinzip können wohl alle BPs derartige Nekrosen induzieren, jedoch ist das Risiko bei stickstoffhaltigen BPs (z. B. Pamidronat, Ibandronat, Zoledronat) und bei intravenöser Anwendung, bei Tumorpatienten sowie bei Diabetikern größer.
- Umgekehrt sind die üblichen niedrigen oralen Dosen bei Osteoporosepatienten weniger riskant: Im Deutschen Kiefernekrose-Register wurde aus 189 ausgewerteten Fällen für die Osteoporose eine Nekrosegefahr (Prävalenz) von 0,00038 % berechnet (1). Auch die Dauer der Therapie scheint eine Rolle zu spielen.
- Die Nekrosen sind offenbar multifaktoriell verursacht: Neben der BP-The-

rapie scheinen vorbestehende Zahnerkrankungen, Eingriffe an Zähnen/Kiefern u. a. eine Rolle zu spielen.

– Weitere nützliche Literatur zum Thema (2) und (3).

Die Fragen sind wie folgt zu beantworten:

1) Nein, es ist nicht vor Einleitung jeglicher BP-Therapie ein Zahnstatus bzw. eine zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchung zu fordern. Es ist aber anamnestisch und mit einem Blick auf den Zahnstatus eine Entscheidung zu treffen.

(a) Der Patient verneint Zahnprobleme, der Blick in den Mund zeigt ein saniertes Gebiss und keine lokalen Entzündungszeichen (diese Befunde bitte dokumentieren) und die Therapie ist niedrig dosiert und oral bei Osteoporose vorgesehen. Das Kiefernekrosiserisiko ist niedrig (0,00038 %), Zusatzuntersuchungen beim Spezialisten sind entbehrlich.

(b) Der Patient soll BPs intravenös und hochdosiert wegen Knochenmetastasen

erhalten, hat nicht adäquat sanierte Zähne und/oder Zeichen der aktiven Entzündung; hier sollte die Therapieentscheidung zusammen mit dem für die Zähne verantwortlichen Kollegen gefällt werden.

Wesentlich ist also eine individuelle Risikoabschätzung, basierend auf anamnestischem und klinischem Zahnbefund. Bleiben Fragen offen, sollte der Zahnarzt zur Beurteilung des Status beigezogen werden.

2) Ist diesbezüglich eine Differenzierung zwischen den einzelnen Substanzen vorzunehmen? Stickstoffhaltige BPs sind vermutlich mit einem etwas höheren Risiko behaftet – dies dürfte aber z. B. bei Osteoporose und oraler Therapie keine Rolle spielen (siehe 1a). Bei der Tumormetastasentherapie kommt man um die potenten stickstoffhaltigen BPs kaum herum, daher nicht selten die Notwendigkeit, den Zahnarzt zu involvieren. Bisher liegen keine ausreichenden Daten für die intravenöse BP-Therapie 1 x pro Jahr bei Osteoporose vor. Hier empfehle ich bis

auf weiteres eine Zusammenarbeit mit dem Zahnarzt in jedem Zweifelsfall.

3) Die intravenöse BP-Gabe erhöht vermutlich das Nekrosiserisiko, und ihre Anwendung sollte daher in die Risikoabschätzung einbezogen werden.

Literatur

1. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M et al.: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. Dtsch Arztebl 2008; 103: A 3078–3080.

2. Shane E, Goldring S, Christakos S et al.: Osteonecrosis of the jaw: more research needed. J Bone Miner Res 2006; 21: 1503–1505.

3. Dannemann C, Gratz KW, Riener MO, Zwahlen RA: Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. Bone 2007; 40: 828–834.

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

Gesundheitsprodukte: Werbung direkt für den Kunden? (DTCA, direct to consumer advertising)

Zu unseren Publikationen in AVP, Heft 5 /2008 Band 35

1. Gesundheitsprodukte: Werbung direkt für den Kunden? Seite 86 und

2. Konsultationspapier der Europäischen Kommission zur Patienteninformation über Arzneimittel – Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (gekürzte Fassung) Seite 88 erreicht uns folgende Zusage:

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich bin erstaunt in den AVP einen Artikel zu lesen, der die Direktwerbung so unverfroren befürwortet. Ich bin Hausarzt

und leider jetzt schon allzu oft mit der indirekten Werbung (über Zeitungsartikel, Selbsthilfegruppen etc.) konfrontiert, die über Patienten an mich herangetragen wird. Ich vertue viel kostbare Zeit, die den Patienten an anderer Stelle vielleicht fehlt, um hier vieles zurechtzurücken. Wie viel Zeit werden wir vergeuden, wenn jetzt Patienten von der Pharmaindustrie direkt angegangen werden, oder wie viele teure und vielleicht auch überflüssige, bzw. schädliche Medikamente werden wir dann verordnen, weil wir es leid sind immer wieder dieselben Diskussionen zu führen!? Die parallel zum DTCA steigenden Verordnungskosten in der USA zeigen, dass sich DTCA für die Industrie lohnt. In Deutschland zahl sich das Marketing der Pharmafirmen direkt bei den Ärzten

auch aus und trägt sicher nicht zu einer verbesserten Informationslage (jetzt noch nur bei uns Ärzten) bei. Wie sollen Patienten interessegeleitete Informationen werten und einordnen, wenn ich als Arzt gegenüber den geschulten Pharmavertretern (ob angelehrt, promoviert oder gar habilitiert) dies oft nur mit Mühe oder gar nicht kann? Ich behaupte, dass sich schon bei den Verordnungen in den Arztpraxen direkt die Marketingbemühungen der Pharmafirmen widerspiegeln. Schon der Arzt der frei und unbeeinflusst seine Verordnungsentscheidung trifft ist eine Utopie – um wie viel mehr der Patient. Es macht zudem einen großen Unterschied, ob Dinge beworben werden, die der Patient selbst kaufen muss, oder ob verschreibungspflichtige Medikamente beworben werden, deren

Verordnung der Patient beim Arzt einfordert, und die weder der Patient noch der verordnende Arzt, sondern die Solidargemeinschaft (da wo sie noch besteht) finanzieren muss.

DTCA wird hocheffektiv sein. Pharmafirmen werden davon finanziell massiv profitieren, alle anderen werden dadurch verlieren – wir Ärzte, unser Gesundheitswesen und vor allem die Patienten. DTCA wird zumindest das Arzt-Patientenverhältnis bei pharmakritischen Ärzten sehr negativ beeinflussen! Patientenaufklärung ja, aber mit klaren nachvollziehbaren Strukturen, rational und industrieunabhängig!

Der Markt alleine wird es nicht richten, das funktioniert ja nicht mal in den Kernbereichen des „freien Marktes“, wie

die Bankenkrise in den USA uns aktuell wunderbar vor Augen führt.

*Max Bürck-Gemassmer
Facharzt für Allgemeinmedizin
Berlin-Treptow*

Antwort der Redaktion:

Sehr geehrter Herr Kollege Bürck-Gemassmer, wir teilen Ihre Meinung weitgehend – siehe die oben erwähnte Stellungnahme der AkdÄ. Die Arbeit von Professor. Brune (Gesundheitsprodukte ...) wurde von uns ausdrücklich als die Meinung eines Mitgliedes unserer Kommission gekennzeichnet. Es kann ja nicht verwundern, dass in einem Gremium wie der AkdÄ, bestehend aus knapp 200 Mitgliedern (überwiegend Hochschullehrern) keine einheitliche Auffas-

sung besteht. Im Übrigen trug Brune nicht die Ansicht vor, DTCA sei zu wünschen. Vielmehr ist seine Ansicht, dass sie unvermeidlich sei und dass hierfür sinnvolle Regeln zu erstellen wären. Würden wir uns nicht rechtzeitig um dieses Problem kümmern, würde uns eine Lawine überrollen, zumal die EU bereits an einer entsprechenden und zwar großzügigen Regelung arbeitet. Wir freuen uns – mit dem Autor – über Ihren Brief und hoffen, dass dadurch eine Diskussion einsetzt, die zu Regelungen führt, die einerseits das Recht auf Informationsfreiheit garantieren und andererseits die ungehemmte Bewerbung von Arzneimitteln – speziell verschreibungspflichtigen – und von anderen Medizinprodukten verhindert.

Die Redaktion.

Das Problem des „Trockenen Auges“

Eine 54 jährige Leserin fragt an:

Ich möchte gern wissen, was ich bei meinem Problem der „Trockenen Augen“ machen kann. Morgens ist es meist sehr störend, am Tag mal mehr, mal weniger, mal gar nicht. Einen Zusammenhang, außer Zug durch Lüftungen, habe ich noch nicht entdecken können. Ich nehme Hya®-Ophtal®system-Tropfen. Wissen Sie Näheres über Vor- und Nachteile dieser Tropfen? Kann oder gar sollte man Tropfen immer „bei Bedarf“ nehmen? So die Aussage von Ärzten und Apothekern, oder gewöhnen sich die Augen an die zusätzliche Feuchtigkeit und stellen die eigne Feuchtigkeitsproduktion ein? Was kann außer Tropfen (oder Gel) sonst noch helfen?

Antwort unseres Fachmitgliedes

Die geschilderten Beschwerden können sehr belastend sein und sind typisch für das „trockene Auge“. Besonders früh beim Aufwachen – weil nachts die Trä-

nenproduktion zurückgeht – oder in trockenen Räumen bzw. bei Luftbewegung kann die Belastung deutlich ansteigen. Diese Erkrankung ist leider weit verbreitet. Ursächlich handelt es sich um einen Tränenmangel, evtl. kombiniert mit zu starker Verdunstung oder gestörter Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit. Auch die Kombination mit anderen Krankheiten ist möglich.

Im Mittelpunkt der Behandlung steht die Substitution der Tränenmenge mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit. Je nach erreichtem Stadium werden niedrig- bis hochvisköse Augentropfen eingesetzt und evtl. durch weitere Maßnahmen wie Lidrandhygiene oder zeitweiligen Verschluss der Tränenpünktchen ergänzt. Die Wahl des Medikaments richtet sich nach dem jeweiligen Augenbefund und nach den Beschwerden bzw. deren Beseitigung.

Die Tränensubstitutionspräparate sollten ohne Konservierungsmittel sein, da dieses zusätzlich schädigen kann. Neben

anderen bewährten Wirkstoffen wird neuerdings in verschiedenen Präparaten Hyaluronsäure erfolgreich eingesetzt.

Das von Ihnen genannte Mittel Hya®-Ophtal®system-Tropfen ist konservierungsmittelfrei und enthält 0,24 % Hyaluronsäure. Das Ophtalsystem ermöglicht eine präzise Dosierung eines einzelnen Tropfens sowie eine sichere Anwendung. Monatspackungen zu 10 ml oder Quartalspackungen mit 2 x 15 ml sind erhältlich und kosten laut Roter Liste 26,80 Euro.

Gegen ein Tropfen „nach Bedarf“ ist nichts einzuwenden, da eine Gewöhnung nicht zu befürchten ist. Sie sollten das aber mit Ihrem Arzt absprechen, wie bei dem chronischen Krankheitsverlauf generell die vertrauensvolle Begleitung durch Ihren behandelnden Arzt unverzichtbar ist.

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