Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Aus Forschung & Entwicklung

Therapiehinweise

Impressum

Herzinfarkt: Stammzellen steigern Herzleistung

HIV-Therapie: Initiale Kombination mit Efavirenz bewährt

HIV-Therapie: Geboostertes Atazanavir – Anhaltender Erfolg mit günstigem Lipidprofil

Docetaxel: Längeres Überleben bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Anti-IgE-Antikörper: Omalizumab bei schwerem allergischem Asthma

ISSN 0723-6913 23. Jahrgang · Heft 6 Juni 2005

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h.c. Ernst Mutschler, Frankfurt Prof. Dr. med. Dr. h.c. Paul Schölmerich, Mainz Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-gesellschaft.de
Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim Prof. Dr. med. Martin Reincke, München

Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial Peter Stiefelhagen, Hachenburg Versorgungsforschung: In Deutschland ein Fremdwort!	175
Übersichten Thomas Meinertz und Jan Kähler, Hamburg Polypharmakotherapie Ein Problem der Evidence-based Medicine	176
Lutz Frölich, Mannheim, Beate Schmitt, Mannheim, Pasquale Calabrese, Bochum, Hans Christoph Diener, Essen, Hans Förstl, München, Hermann Josef Gertz, Leipzig, Ralf Ihl, Düsseldorf, Jürgen Rieke, Gießen, Matthias Riepe, Berlin, Tillmann Supprian, Homburg, Johannes Hallauer, Berlin, und Harald Hampel, München Zur Entwicklung von Leitlinien für die Pharmakotherapie bei Alzheimer-Krankheit	181
Steffen Amann, München, im Auftrag AABG-Arbeitsgruppe ADKA e.V. Angiotensin-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der essenziellen Hypertonie Vergleichstabellen zu preisgünstigen Therapiealternativen nach § 115c SGBV	191
Informationsforum Arzneimitteltherapie Klinische Studien Glykoprotein-Ilb/Illa-Rezeptorantagonisten: Tirofiban in höherer Dosierung – keine vermehrten Blutungskomplikationen Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Ansprechen auf Gefitinib Antibiotika: Definierter Wechsel von Antibiotika reduziert Resistenzbildung	197

199

200

204

Versorgungsforschung: In Deutschland ein Fremdwort!

Die Veranstalter des diesjährigen Kardiologenkongresses in Mannheim hatten sich für eine Pressekonferenz folgendes Thema ausgedacht:
Soll jeder Patient das bekommen, was gut ist? Damit sollte das Problem der Rationierung in der
Medizin kommuniziert werden. Jeder, dem diese
philosophisch-ethisch anmutende Frage gestellt
wird, dürfte jedoch schnell bemerken, dass diese
Fragestellung nicht gerade sinnvoll ist. Denn die
Antwort ist einfach: Selbstverständlich soll jeder
Kranke das bekommen, was gut ist; denn mit etwas Schlechtem wollen wir ihn ja wohl nicht behandeln. So kann die Frage also doch nicht gemeint gewesen sein!

Was sind aber nun die eigentlich relevanten Fragen, die für unser Gesundheitssystem von höchster Aktualität und Brisanz sind. Das ist zum einen die Frage, ob jeder das bekommen soll, was am besten ist. Und zum anderen, ob das Beste immer das ist, was jeder braucht. Und dann schließlich, ob jeder das bekommt, was er wirklich braucht.

Diese Fragen wird man angesichts der sehr unterschiedlichen Interessenslagen wohl nicht im Konsens beantworten können. Fest steht jedoch, dass bei der medikamentösen Versorgung in Deutschland nicht alles zum Besten steht. Wir haben Fehl-, Über- und Unterversorgung. Dies jedoch zu belegen ist, obwohl es alle wissen, nicht einfach. Dazu brauchen wir eine qualifizierte Versorgungsforschung, die es in Deutschland aber so gut wie nicht gibt.

Eine Versorgungsforschung ist aber auch noch aus einem anderen Grund zwingend erforderlich; denn wenn ein Medikament in klinischen Zulassungsstudien den Nachweis seiner Wirksamkeit erbracht hat, so ist dies noch kein Beweis für seine Praxistauglichkeit. Auch lassen sich die Ergebnisse klinischer Studien nicht ohne weiteres auf die Gegebenheiten in der täglichen Pra-

xis übertragen, denn bei den in klinische Studien eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine auswählte Gruppe, welche strengen Ein- und Ausschlusskriterien unterliegt. Deshalb sind alte und multimorbide Patienten meist ausgeschlossen. Doch die Betreuung gerade solcher Patienten ist in der realen Versorgungssituation das tägliche Brot des Arztes. Ob das, was klinische Studien als vorteilhaft ergeben haben, auch im klinischen Alltag besser ist, weiß bisher niemand.

Zur Verdeutlichung zwei Beispiele: Keine Frage, in der RALES-Studie konnte für Aldosteron-Antagonisten bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine lebensverlängernde Wirkung belegt werden. Doch könnte der breite Einsatz dieses Therapieprinzips im medizinischen Alltag außerhalb von Studien vielleicht das Risiko für einen Hyperkaliämie-induzierten Herztod so stark erhöhen, dass das Medikament sogar zu einer Übersterblichkeit führt? Wird der Nutzen einer Antikoagulation bei chronischem Vorhofflimmern insbesondere bei älteren Patienten durch ein Mehr an zerebralen Blutungen mehr als neutralisiert? Keiner weiß es genau.

Dies herauszufinden, wäre Aufgabe einer Versorgungsforschung. Aber mit der Erhebung solcher interessanten Daten allein ist es auch nicht getan. Versorgungsforschung hat nur dann Sinn, wenn aus den Ergebnissen auch Konsequenzen gezogen werden, also die Erkenntnisse in eine effektive Qualitätskontrolle einmünden. Und wie dies funktionieren könnte, will zumindest niemand laut sagen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Polypharmakotherapie

Ein Problem der Evidence-based Medicine

Thomas Meinertz und Jan Kähler, Hamburg

Polypragmasie, dem Wortsinn nach Vielfalt des Handelns, dem Sinne nach eine meist medikamentöse Mehrfachtherapie, war immer schon und wird heute zunehmend zum Problem. Im gleichen Sinne, aber inhaltlich treffender werden die Begriffe Polypharmakotherapie und Polypharmazie verwandt.

Arzneimitteltherapie 2005;23:176-80.

Schon immer wurden Patienten gleichzeitig mit mehreren Medikamenten behandelt, besonders solche, die unter mehreren Krankheiten litten. Die zunehmend besser wirksamen und gut verträglichen Arzneimittel haben diese Tendenz in den letzten Jahren gefördert. Durch die moderne Medizin können die meisten Krankheiten zwar nicht geheilt, aber doch deutlich gebessert werden. Dies geht, gerade bei chronischen Krankheitsverläufen, auch mit einer Zunahme der Lebenserwartung und der Polypharmakotherapie einher [2].

In den letzten beiden Jahrzehnten konnte beispielsweise bei zahlreichen kardiovaskulären Krankheitsbildern in kontrollierten multizentrischen Studien der Nutzen einer solchen Polypharmakotherapie nachgewiesen werden, so für Beta-Rezeptorenblocker, ACE-Inhibitoren, AT₁-Rezeptorblocker und CSE-Hemmer [3, 7].

Durch die nachgewiesenen Vorteile einer solchen Therapie gerät der behandelnde Arzt in ein Dilemma: Muss er sämtliche Medikamente, deren Nutzen eindeutig – Evidenz-basiert – nachgewiesen wurde, einsetzen oder bringt diese Polypharmakotherapie – abgesehen von den Kosten – auch Risiken für den Patienten mit sich?

Auch bedeutet die Einnahme vieler Tabletten täglich für die Mehrzahl der Patienten eine erhebliche emotionale Belastung und ist häufig mit einer Aversion gegen die Einnahme einer "halben Apotheke" verbunden. Dieses Problem trägt bekanntermaßen zu einer mangelhaften Einnahmetreue des Patienten bei, lässt sich aber zumindest teilweise durch die Verwendung von Kombinationspräparaten vermindern.

Wichtig ist auch die Frage nach dem tatsächlichen additiven Nutzen einzelner Medikamente im Rahmen einer Polypharmakotherapie bei Patienten, die gleichzeitig an verschiedenen Erkrankungen leiden. Hier kann es sein, dass sich Medikamente in ihrer Wirksamkeit nicht nur gegenseitig abschwächen oder aufheben, sondern auch dass sich Nebenwirkungen addieren oder potenzieren [4].

Welche praktische Bedeutung hat Polypharmakotherapie?

Polypharmakotherapie wird bei mindestens 30 % der medikamentös behandelten Patienten praktiziert. Betrachtet man die Medikamentenverordnung bei internistischen Patienten am Beispiel zweier deutscher Universitätskliniken, so werden bei der Mehrzahl der Patienten drei bis neun verschiedene Medikamente pro Tag verordnet (Abb. 1). Bei im Mittel zweimaliger täglicher Verabreichung bedeutet dies die Einnahme von 6 bis 18 Tabletten täglich [5]. Ergebnisse verschiedener Studien belegen außerdem, dass die Polypharmakotherapie in

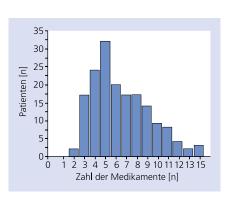


Abb. 1. Medikamentenverordnung bei internistischen Patienten am Beispiel zweier deutscher Universitätskliniken [nach 5]

den letzten Jahren weiter zugenommen hat. So lag zwischen 1994 und 1997 die Zunahme bei geringfügiger Polypharmakotherapie (2 bis 3 Medikamente täglich) und moderater Polypharmakotherapie (3 bis 4 Medikamente) in einer vergleichbaren Größenordnung [9]. Bei massiver Polypharmakotherapie (mehr als 5 Medikamente) war die Zunahme der Polypharmakotherapie in diesen Jahren noch ausgeprägter (Abb. 2). Eine wesentliche Determinante dieser Zunahme ist offensichtlich das *steigen*-

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Priv.-Doz. Dr. Jan Kähler, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Herzzentrum, Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie/Medizinische Klinik III, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, E-Mail: Meinertz@uke.uni-hamburg.de

de Lebensalter der Patienten [1]: So-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

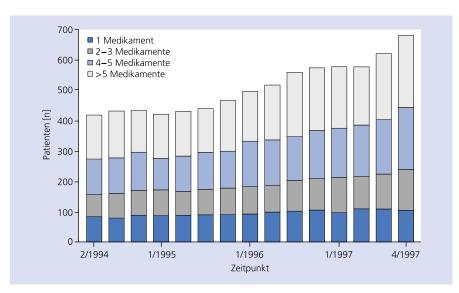


Abb. 2. Entwicklung der Polypharmakotherapie zwischen Februar 1994 und April 1997 bei 1544 betagten Patienten aus drei holländischen Allgemeinpraxen. Alle Daten beruhen auf einer Langzeittherapie von mindestens 240 Tagen, unterschieden wurde zwischen einer Therapie mit 1, 2–3, 4–5 oder mehr als 5 Medikamenten [nach 9].

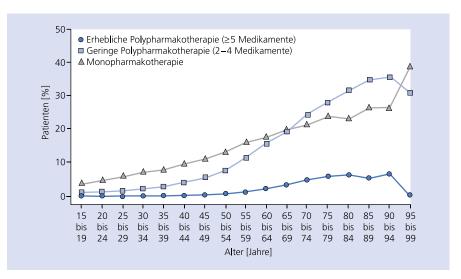


Abb. 3. Altersabhängigkeit einer Monopharmakotherapie und einer Polypharmakotherapie bei einer Stichprobe männlicher Patienten [nach 1]

wohl Monopharmakotherapie als auch Polypharmakotherapie nehmen mit steigendem Lebensalter zu (**Abb. 3**).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Wo liegen die Ursachen der Polypharmakotherapie?

Unbestreitbar kann Polypharmakotherapie Folge einer leitliniengetreuen – Evidenz-basierten – Therapie sein. Dies gilt besonders für Patienten, die gleichzeitig an mehreren komplexen Krankheitsbildern leiden: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypertonie, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes mellitus und beispielsweise chronisch

obstruktive Atemwegserkrankung. Aus einsichtigen Gründen wird die Polypharmakotherapie besonders bei älteren und multimorbiden Patienten eingesetzt.

Tab. 1. Erkrankungen, die besonders häufig mit einer Polypharmakotherapie behandelt werden

- Herzinsuffizienz
- Diabetes mellitus/Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung/ Asthma bronchiale
- Terminale Niereninsuffizienz
- Ältere und multimorbide Patienten

Sie kann aber auch andere Ursachen haben, zum Beispiel die Verordnung von Arzneimitteln durch *verschiedene Ärzte* – häufig Spezialisten – ohne wechselseitige Abstimmung oder durch die Neuverordnung von Medikamenten ohne Berücksichtigung einer schon vorbestehenden Medikation.

Welche Medikamente oder Medikamentenklassen spielen bei der Polypharmakotherapie eine Rolle?

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass in der Therapie der Herzinsuffizienz, des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit eingesetzte Medikamente besonders häufig im Rahmen einer Polypharmakotherapie verordnet werden. Nicht überraschend stehen Diuretika mit Abstand an erster Stelle, gefolgt von anderen kardiovaskulären Therapeutika wie ACE-Inhibitoren, AT₁-Rezeptorblockern, Calciumantagonisten und Beta-Rezeptorenblockern [1]. Häufig beteiligt an einer Polypharmakotherapie sind außerdem Analgetika, Antiasthmatika sowie Antirheumatika (Tab. 2).

Tab. 2. Arzneimittel, die besonders häufig im Rahmen einer Polypharmakotherapie eingesetzt werden. Die Daten stammen aus einer pharmako-epidemiologischen Datenbank in Dänemark, in der die Arzneimitteltherapie von fast 500 000 bewohnern der Insel Fünen erfasst wurde. Angegeben ist die Verordnungshäufigkeit bei den 5443 Patienten mit mindestens 5 Arzneimittelverordnungen [nach 1].

Medikamentengruppe	Verordnungs- häufigkeit [%]
Diuretika	76
Kardiovaskuläre Pharmaka	38
Calciumantagonisten	26
Betablocker	10
Analgetika	38
Antiasthmatika	35
Antirheumatika	20
H ₂ -Blocker	18
Systemische Glucocorticoide	16
Antidiabetika	14
Psychopharmaka	14
Antidepressiva	11

Tab. 3. Wahrscheinlichkeit von Polypharmakotherapie bei verschiedenen Indikationen bzw. Arzneimittelgruppen, n = 5443, Details siehe Tabelle 2. (KI = Konfidenzintervall)

Prädiktoren	Relatives Risiko (95 %-KI)
Kardiovaskuläre Pharmaka	4,5 (3,9–5,2)
Antianämika	4,1 (2,7–6,1)
Antiasthmatika	3,6 (3,1–4,1)
Antidiabetika	1,7 (1,4–2,0)
Analgetika	1,7 (1,5–1,9)
Psychopharmaka	1,2 (1,1–1,5)
Alter ≥65 Jahre	1,8 (1,6–2,0)
Frauen	1,2 (1,1–1,3)

Tab. 4. Häufigkeit spezieller Medikamentenkombinationen einer Polypharmakotherapie, n = 5443, basierend auf den gleichen Daten wie in Tabelle 2

	Kardiovasku- läre Pharmaka n = 4630 (85 %)
Analgetika	31 %
Antiasthmatika	26 %
Antirheumatika	16 %
H ₂ -Blocker	14 %
Systemische Glucocorticoide	12 %
Antidiabetika	13 %
Psychopharmaka	10 %
Antidepressiva	9 %

Mit Abstand am häufigsten findet sich Polypharmakotherapie bei kardiovaskulären Medikamenten. Es folgen danach Medikamente zur Behandlung von Anämien, Antiasthmatika, Antidiabetika und Analgetika (**Tab. 3**).

Betrachtet man separat die Kombination kardiovaskulärer Therapeutika mit anderen, nicht kardiovaskulären Medikamenten, so spielt die Kombination mit Analgetika, Antiasthmatika, Antirheumatika und antiulzerogenen Substanzen sowie Antidiabetika die größte Rolle (**Tab. 4**).

Welche Folgen hat eine Polypharmakotherapie?

 Die große Zahl der vom Patienten einzunehmenden Medikamente vermindert die Compliance. Nach aller Erfahrung reduzieren die Patienten ab einer Zahl von drei bis vier täglich einzunehmenden Tabletten häu-

- fig selbstständig die Dosis und/oder setzen Medikamente ab.
- Unter einer Langzeit-Polypharmakotherapie kommt es im Einzelfall zu schwerwiegenden Nebenwirkungen,
 z. B. dadurch, dass sich die Nebenwirkungen verschiedener Medikamente addieren oder potenzieren.
- Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen steigt exponenziell mit der Zahl der verordneten Arzneimittel (Abb. 4). Beispiele sind die Blutungskomplikationen unter Phenprocoumon-Therapie, die Verstärkung der Digitoxin-Wirkung durch Amiodaron sowie das Auftreten von Torsade-de-Pointes-Tachykardien bei Kombination von Saluretika und Klasse-3-Antiarrhythmika oder Sotalol.

Fallbeispiel

Für eine häufig übersehene Wechselwirkung nachfolgend ein Fallbeispiel:

Patient:

- 58 Jahre, männlich
- Koronare Dreigefäßerkrankung
- Erhebliche linksventrikuläre Funktionseinschränkung (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] 25 %)
- Herzinsuffizienz Schweregrad NYHA III
- Metabolisches Syndrom
- Chronische obstruktive Atemwegserkrankung

 Chronische Nierenfunktionseinschränkung

Therapie:

Acetylsalicylsäure	100 mg	1-0-0
Candesartan	4 mg	1-0-0
Furosemid	40 mg	2-1-0
Metoprolol	100 mg	1-0-0
Molsidomin	8 mg	1-0-0
Atorvastatin	10 mg	0-0-1
Budesonid/Formoterol	160/4,5 μg	1-0-1
Tiotropium	18 µg	1-0-0
Intensivierte Insulinthera	apie	

Verlauf:

- Akuter Gichtanfall am 9. März 2004
- Behandlung mit Indometacin (50 mg 2 x täglich) und Metamizol nach Bedarf
- Im Verlauf Zeichen der akuten Herzinsuffizienz mit Ruhedyspnoe, Ruhetachykardie und massiven Beinödemen (10 kg Gewichtszunahme in 7 Tagen)
- Anstieg des Serumcreatinin-Werts von 1,5 mg/dl bis auf 4,4 mg/dl
- Stationäre Aufnahme zur Rekompensation der Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsausschwemmung am 23. März 2004

Bewertung:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz unter der oben genannten Langzeittherapie (Schleifendiuretika, Acetylsalicylsäure, AT₁-Rezeptorenblocker) bei

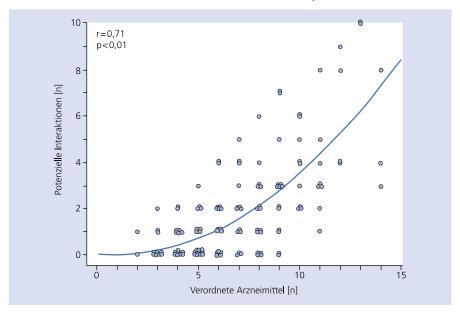


Abb. 4. Beziehung zwischen der Anzahl der verordneten Medikamente und der Häufigkeit potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen [nach 5]

zusätzlicher Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika dramatische Verschlechterung der Nierenfunktion mit Flüssigkeitseinlagerung und Zunahme der Herzinsuffizienzsymptomatik.

Schlussfolgerung:

Nichtsteroidale Antirheumatika haben eine wichtige und weithin unterschätzte unerwünschte Wirkung auf die Nieren. Sie führen (ausgenommen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure) zu einer Einschränkung der Natrium-, Kalium- und Wasserausscheidung und erhöhen damit das Risiko für Bluthochdruck, Ödeme, Entwicklung einer Herzinsuffizienz und Hyperkaliämie. Diese renalen unerwünschten Wirkungen fallen bei Gesunden nicht ins Gewicht, können aber bei Dehydrierung (alte Menschen, Kleinkinder mit Fieber, Sportler), bei vorgeschädigter Niere, bei Hypertonikern und Patienten mit Herzinsuffizienz dramatische klinische Folgen haben. Im Schnitt erhöht der längere Gebrauch nichtsteroidaler Antirheumatika den mittleren Blutdruck um 5 mm Hg und erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz um den Faktor 2. Das Risiko bei vorbestehender Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie oder Niereninsuffizienz ist wahrscheinlich noch höher. COX-2-Hemmer haben in Bezug auf renale unerwünschte Wirkungen keine Vorteile gegenüber den unselektiven nichtsteroidalen Antirheumatika. Präparate mit langer Halbwertszeit

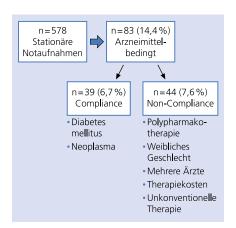


Abb. 5. Notfälle bei 578 älteren Patienten einer medizinischen Notaufnahme: Relative Bedeutung von Arzneimittelnebenwirkungen, differenziert nach Compliance und Non-Compliance [nach 8]

Tab. 5. Einfluss der Vorstellung in einer Herzinsuffizienzambulanz auf die Häufigkeit einer Polypharmakotherapie. Verglichen wurden Häufigkeit und Ausmaß einer Polypharmakotherapie bei Aufnahme und Entlassung

Medikamen	te bei Aufnahme ι	und Entlassung (n = 9	1)
	Aufnahme	Entlassung	p-Wert
Medikamente gesamt [n]	458	607	-
Medikamente pro Patient [n]	$4,98 \pm 3,0$	$6,60 \pm 2,5$	< 0,0001
Tägliche Dosen pro Patient [n]	$6,38 \pm 4,4$	7,34 ± 3,5	< 0,0001

(z.B. Piroxicam), aber auch Naproxen, Celecoxib und hohe Dosierungen erhöhen das Risiko weiter.

Wie häufig sind Nebenwirkungen unter einer Polypharmakotherapie?

Unter Polypharmakotherapie auftretende Arzneimittelnebenwirkungen sind ausgesprochen häufig [8] und sind für bis zu 15 % der stationären internistischen Aufnahmen unter Notfallbedingungen verantwortlich. Diese sind etwa gleich häufig durch Compliance (6,7 %) und durch Non-Compliance (7,6 %) bedingt (**Abb. 5**).

Außerdem konnte in einer kürzlich publizierten Studie zur Polypharmakotherapie bei Herzinsuffizienz Folgendes gezeigt werden: Spezialkliniken für Patienten mit Herzinsuffizienz sind in der Lage, die Pharmakotherapie zu verbessern. Dies geht jedoch zu Lasten einer noch ausgeprägteren Polypharmakotherapie mit einem erhöhten Risiko potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungen [6]. So war die Anzahl von Arzneimitteln bei der Entlassung sogar größer als bei der Aufnahme des Patienten (Tab. 5). Therapeutische Einstellungen in einer derartigen Spezialklinik scheinen daher zumindest bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Tendenz zur Polypharmakotherapie und zu potenziellen Neben- und Wechselwirkungen eher zu erhöhen als zu mindern.

Lässt sich Polypharmakotherapie vermeiden?

Nein – aber auf ein vernünftiges Maß reduzieren!

Entscheidend ist die Beantwortung der Frage, welches Medikament vom Patienten am dringlichsten benötigt wird - im Sinne einer Priorisierung unter verschiedenen Medikamenten. Als allgemeine Regel sind nach unserer Erfahrung maximal fünf verschiedene Medikamente, meist entsprechend einer täglichen Einnahme von bis zu zehn Tabletten täglich, das Maximum. Kann man diese fünf Medikamente auch in Form fixer Kombinationspräparate verordnen (z. B. ACE-Inhibitoren oder AT₁-Blocker plus Diuretikum oder Calciumantagonisten plus Diuretikum), kann man die täglich einzunehmende Tablettenzahl - was unbedingt wünschenswert ist - reduzieren. Trotzdem erfordert gerade bei multimorbiden Patienten eine derartige Beschränkung der Gesamtzahl der Medikamente oder Tabletten einen Verzicht auf an sich wirksame Pharmaka. Wichtig ist es dabei, den Patienten insgesamt und nicht nur die fachspezifische Medikation (Kardiologe, Diabetologe, Nephrologe, Pulmonologe) zu berücksichtigen. Damit ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Therapeutische Prioritäten festlegen!
- Zahl der Medikamente auf das notwendige Maß beschränken!
- Kombinationspräparate, wenn möglich, bevorzugen!
- Praktische Umsetzbarkeit beachten!
- Patienten oder Betreuer über Sinn und Notwendigkeit der Therapie fortlaufend informieren!

Zusammenfassung

Die Zahl der wirksamen und verträglichen Arzneimittel nimmt ständig zu. Ebenso die Zahl der multimorbiden und betagten Patienten. Polypharmakotherapie (z. B. vier und mehr verschiedene Medikamente täglich) ist daher zumindest bei diesen Patientengruppen

eher Regel als Ausnahme. Evidenz-basierte Polypharmakotherapie findet sich ebenso beispielsweise bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, Asthma bronchiale und terminaler Niereninsuffizienz.

Folge der Polypharmakotherapie sind mangelnde Compliance, Arzneimittelwechselwirkungen und nicht selten, gerade bei den oben genannten Grunderkrankungen, Wirkungsverlust oder Einschränkung sowie schwerwiegende Nebenwirkungen. Eine beträchtliche Zahl stationärer Notaufnahmen ist direkt oder indirekt (Non-Compliance) Folge einer derartigen Polypharmakotherapie. Unter zahlreichen Beispielen erscheint uns – da nicht genügend beachtet – die ungünstige Wirkung von nichtsteroidalen Antirheumatika auf eine vorbestehende Nierenfunktions-

störung bei Herzinsuffizienz bedeutsam. Eine Polypharmakotherapie lässt sich zwar häufig nicht vermeiden, die Zahl der Medikamente aber auf das zwingend notwendige Maß reduzieren. Bei der Priorisierung von Medikamenten für den einzelnen Patienten soll der Arzt nicht nur sein spezielles Fachgebiet, sondern das gesamte Krankheitsspektrum des Patienten beachten.

Literatur

- Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:197–202.
- Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. J Intern Med 2001;250: 327–41.
- de Boer RA, van Feldhuisen DJ. Polypharmacy in chronic heart failure: practical issues regarding the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers and other drugs. Eur Heart J 2002;4(Suppl D):D111-6.

- Francis GS, Young JB. The looming polypharmacy crisis in the management of patients with heart failure. Potential solutions. Cardiol Clin 2001;19:541–5.
- Köhler G, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, et al. Drug-drug interactions in medical patients: Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. Int J Clin Pharmacol Ther 2000;38:504–13.
- Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, et al. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. Eur J Heart Fail 2004;6:235–43.
- Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. Eur J Heart Fail 2002;4:91–8.
- Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. Postgrad Med J 2001;77:703–7.
- Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. Fam Pract 2000;17: 261–7.

Die Arzneimitteltherapie im Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

ein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Zur Entwicklung von Leitlinien für die Pharmakotherapie bei Alzheimer-Krankheit

Lutz Frölich, Mannheim, Beate Schmitt, Mannheim, Pasquale Calabrese, Bochum, Hans Christoph Diener, Essen, Hans Förstl, München, Hermann Josef Gertz, Leipzig, Ralf Ihl, Düsseldorf, Jürgen Rieke, Gießen, Matthias Riepe, Berlin, Tillmann Supprian, Homburg, Johannes Hallauer, Berlin, und Harald Hampel, München

Die Anpassung von Leitlinien zur Therapie der Alzheimer-Demenz (AD) ist stark in der Diskussion, weil neue Erkenntnisse bei einem engen gesundheitsökonomischen Spielraum einen Entscheidungsdruck bedingen. Im vorliegenden Beitrag wird der aktuelle Erkenntnisstand zur medikamentösen Therapie der Alzheimer-Demenz zusammengefasst: Gut Evidenz-basierte Substanzen umfassen neben Cholinesterase-Inhibitoren jetzt auch Memantin, welches zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Erkrankungsstadien zugelassen wurde. Klinische Kriterien für die Evidenz-basierte Bewertung der Substanzen werden diskutiert. Für die praktische Pharmakotherapie werden Therapieziele und Therapieoptionen den einzelnen Stadien der Erkrankung zugeordnet. Insbesondere werden Kriterien für den Beginn und die Beendigung der Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz formuliert, ohne dass diese Evidenz-basiert sein können. Aufgrund aktueller gesundheitsökonomischer Analysen und der Zulassung von Memantin wird eine Aktualisierung der Leitlinien zur Therapie und Versorgung von Demenzpatienten empfohlen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:181-90.

Idealerweise sollen Leitlinien dazu dienen, medizinische Leistungen im Rahmen der Möglichkeiten im Gesundheitssystem effizient einzusetzen [38]. Leitlinien geben auch eine bessere Position, den sinnvollen Einsatz von Ressourcen medizinischer Leistungen in der öffentlichen Diskussion zu vertreten. Qualität in dem Kontext einer Leitliniendiskussion ist als eine Annäherung an das medizinisch Notwendige und ökonomisch Angemessene zu verstehen [36]. In diesem Sinne stellen Leitlinien Empfehlungen für das Vorgehen in der großen Menge der "typischen Fälle" dar, die dem Arzt Hilfestellung und Richtschnur bei seiner Entscheidungsfindung geben, von denen aber auch im begründeten Einzelfall abgewichen werden kann.

Zur Bewertung der Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Erkrankung sind in den letzten fünf Jahren in Deutschland vier verschiedene Konsensus-Empfehlungen oder Leitlinien von unterschiedlichen Verbänden entwickelt worden:

- Berufsverband der Allgemeinmediziner (BDA) 1999 [1]
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2000 [2]
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2002 [9]
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2001 [10]

Prof. Dr. Lutz Frölich, Dr. rer. biol. hum. Beate Schmitt, Abteilung für Gerontopsychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim, Universität Heidelberg, J5, 68072 Mannheim, E-Mail: froelich@zi-mannheim.de, bschmitt@zi-mannheim.de

Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Psych. Pasquale Calabrese, Leiter der Abteilung für Neuropsychologie & Verhaltensneurologie, Neurologische Universitätsklinik, Medizinische Fakultät Ruhr-Universität Bochum, In der Schornau 23–25, 44892 Bochum, E-Mail: pasquale.calabrese@rub.de

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Universitätsklinik Essen, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: h.diener@uni-essen.de

Prof. Dr. med. Hans Förstl, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München, E-Mail: hans.foerstl@lrz.tum.de

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gertz, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 22, 04103 Leipzig, E-Mail: gertzh@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Ralf Ihl, Rheinische Kliniken, Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine-Universität, Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf, E-Mail: Ralf.Ihl@lvr.de

Dr. med. Jürgen Rieke, Nervenarzt, Frankfurter Str. 22, 35392 Gießen, E-Mail: j.rieke@t-online.de Prof. Dr. Matthias Riepe, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Eschenallee 3, 14050 Berlin, E-Mail: matthias.riepe@charite.de

Dr. med. Tillmann Supprian, Gerontopsychiatrischer Schwerpunkt, Universitäts-Nervenklinik, Psychiatrie und Psychotherapie, Kirrberger Str., 66421 Homburg (Saar), E-Mail: netsup@uniklinik-saarland.de

Dr. med. Johannes Hallauer, FA für Hygiene und Umweltmedizin, Gesundheitssystemforschung, Universitätsklinikum Charité, Schuhmannstr. 20–21, 10117 Berlin, E-Mail: johannes.hallauer@charite.de Priv.-Doz. Dr. Harald Hampel, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilian Universität, Nussbaumstr. 7, 80336 München, E-Mail: hampel@psy.med.uni-muenchen.de

Sie sind von unterschiedlicher methodischer Qualität und Evidenzbasierung [30]. Die Empfehlungen in diesen Publikationen richten sich entsprechend den für ihre Entwicklung verantwortlichen Gremien an Neurologen, Psychiater oder Ärzte der hausärztlichen Primärversorgung. Die Evidenz wird verschiedenen Evidenzklassen zugeordnet und damit nach transparenten und klinischen wie biometrisch-methodischen Kriterien bewertet, je nach Güte der durchgeführten Studien. Die höchste Evidenzklasse ergibt sich beispielsweise durch den Wirksamkeitsnachweis einer Behandlung durch mindestens zwei Plazebo-kontrollierte, randomisierte doppelblinde Studien von hohem Niveau [43]. In ähnlicher Weise fordern die europäische und die amerikanischen Zulassungsbehörde Daten von mindestens zwei unabhängigen Studien (sowie weitere Erkenntnisse) als Grundlage einer Entscheidung, ob ein Medikament für eine bestimmte Indikation zugelassen werden kann. Für die Beurteilung der Bedeutung einer Substanz für die Praxis sind darüber hinaus Erkenntnisse aus anderen kontrollierten Untersuchungen sinnvoll, beispielsweise die Untersuchung von Effekten an praxisnahen Studienpopulationen, von funktionalen klinisch-relevanten Endpunkten sowie Langzeiteffekte.

In den Leitlinien ist der Erkenntnisstand zu finden, wie er ein oder zwei Jahre vor deren Veröffentlichung vorlag. Doch gerade bei der Alzheimer-Krankheit sind in den letzten zwei Jahren wesentliche Erkenntnisse hinzugekommen. Die Situation ist zusätzlich kompliziert durch die gleichzeitige Existenz nationaler und internationaler Leitlinien, die in wichtigen Teilen nicht übereinstimmend sind [34]. Da es nun neue therapeutische Möglichkeiten gibt, sind aktuelle Leitlinien mit Anpassung an neue Erkenntnisse erforderlich. Das zuletzt im Jahr 2002 aufgrund positiver Prüfstudien für mittelschwere bis schwere Demenzen zugelassene Memantin wird zwar in allen vier deutschen Leitlinien erwähnt, in zweien aber aufgrund der Bezugnahme auf eine inzwischen überholte Studienlage unterbewertet.

Ziel dieses Artikel ist es, wichtige prinzipielle klinische Aspekte zur Formulierung von Leitlinien zur Pharmakotherapie der Alzheimer-Krankheit darzustellen und aktuelle Vorgehensweisen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz zu benennen und zu diskutieren, um auf diese Weise eine Überarbeitung der existierenden Leitlinien zur Therapie der Alzheimer-Krankheit anzustoßen.

Hintergrund der momentanen Therapieempfehlungen

Epidemiologie der Demenzen

Da das *Alter* der wichtigste Risikofaktor für Demenz-Erkrankungen ist, werden Prognosen zur Prävalenz maßgeblich aus der demografischen Entwicklung abgeleitet. Gemäß der 10. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung bis 2050 des Statistischen Bundesamtes wird (Variante 5) infolge niedriger Geburtenraten mit abnehmender Bevölkerung und weiter steigender Lebenserwartung der Anteil der über 65-Jährigen von derzeit rund 16 % (13,4 Mio. Menschen) bis zum Jahre 2050 auf rund 28 % (21 Mio. Menschen) ansteigen. Man geht heute davon aus, dass der An-

Man geht heute davon aus, dass der Anteil der Menschen über 60 Jahren in der deutschen Bevölkerung von momentan einem Fünftel im Lauf der nächsten 30 bis 40 Jahre etwa auf ein Drittel der Gesamtbevölkerung steigen wird. Die absolute Zahl dieses Bevölkerungsanteils wird von derzeit 13 Mio. bis zum Jahre 2035 auf 23 Mio. Menschen anwachsen – sofern die bisherigen Lebensbedingungen fortbestehen –, das heißt, es entsteht ein Zuwachs in dieser Altersgruppe von zusätzlichen 10 Mio. Mitbürgern ohne Ausgleich durch eine adäquate Geburtenrate.

Diese Entwicklung hat erhebliche Auswirkungen auf die Zahl der Demenzkranken. Die Zahl der Betroffenen wird sich von derzeit etwa 1 Mio. Patienten bis 2035 verdoppeln und bis 2050 auf 2,5 Mio. Betroffene ansteigen [16]. Sie könnte aber auch niedriger liegen, insbesondere, wenn neue therapeutische Entwicklungen einen Einfluss auf das

Erkrankungsrisiko oder die Progressionsgeschwindigkeit der Erkrankung ausüben.

Verordnungsverhalten in der Versorgungsmedizin

Demenzen werden in der Versorgungsmedizin immer noch unzureichend erkannt, oder das Erkennen wird aus den verschiedensten Gründen nicht deklariert und dokumentiert. In den wenigen verfügbaren Erhebungen lag die Erkennensrate in der Größenordnung von 20 %. Dazu trägt vermutlich auch bei, dass die Betroffenen und ihre Angehörigen aus verschiedenen, auch krankheitsimmanenten Gründen keine gezielte Hilfe in Anspruch nehmen.

Die Forderung nach einer spezifischen Behandlung der Alzheimer-Demenz, beispielsweise anhand des Stufenschemas der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von 2001, das den Einsatz von spezifischen, zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva fordert, ist in der allgemeinen Versorgungsmedizin bisher nicht umgesetzt worden. Die Verordnung von Antidementiva ist jahrelang zurückgegangen, auch weil insbesondere von den Kostenträgern ihre Wirksamkeit immer wieder angezweifelt wurde. Die Regressdrohung schränkt die Möglichkeiten des Vertragsarztes erheblich ein, die modernen und gegenüber den älteren Nootropika rund fünffach teureren Antidementiva zu verordnen. Die modernen Antidementiva, für die eine Wirksamkeit in methodisch adäquaten Studien belegt ist (Memantin, Donepezil, Rivastigmin, Galantamin), haben den Rückgang der Verordnungen bisher nicht kompensiert.

Die Wirkung der modernen Antidementiva entspricht etwa der Aufhebung der Verschlechterung im unbehandelten Spontanverlauf von einem halben Jahr. Wenn man diese auf den Durchschnitt einer selektierten Studienpopulation bezogenen Ergebnisse in ärztliche Handlungskonsequenzen "übersetzt", lässt sich für den "Durchschnitts"-Patienten also mindestens ein halbes Jahr "Lebenszeit ohne weitere kognitive Einbußen" gewinnen. Ob damit auch die

gegebenenfalls notwendig werdende Aufnahme in ein Pflegeheim hinausgezögert wird, nichtmedikamentöse Kosten reduziert werden und somit die modernen Antidementiva kosteneffizient sind, wurde in Studien untersucht, die zu verschiedenen Ergebnissen kamen. Wimo et al. (2003) zeigten vor allem eine signifikante Reduktion der Gesamtkosten für die Betreuer [41], Trinh et al. (2003) zeigten in einer Metaanalyse, dass Cholinesterase-Hemmer auch neuropsychiatrische Symptome und funktionale Störungen positiv beeinflussen [56], während Courtney et al. (2004) in der AD2000 Studie [57] den Effekt von Donepezil auf nichtkognitive Parameter wie Institutionalisierung des Patienten und Kosteneffizienz der Behandlung in Frage stellten. Diese Studie zeigte jedoch methodische Mängel.

Im deutschen Versorgungssystem besteht auch angesichts der Sektorisierung von Arzneimittelausgaben (GKV) und Pflegekosten kein Anreiz, diese eventuellen Rationalisierungsreserven zu nutzen.

Cholinesterase-Inhibitoren und Memantin, die für die Behandlung der Alzheimer-Demenz die erste Wahl darstellen, werden unterproportional verordnet [17].

These:

In der deutschen versorgungsmedizinischen Praxis wird eine Demenz zurzeit am häufigsten erst dann diagnostiziert, wenn innerhalb überschaubarer Zeit am individuellen Patienten nach grober klinischer Einschätzung ein kognitiver Abbau und eine deutliche Einschränkung der Alltagskompetenz erkennbar ist, das heißt im mittelschweren Stadium. Diese Patienten werden in der Mehrzahl nicht angemessen behandelt.

Substanzen, die in Leitlinien und Therapieempfehlungen diskutiert werden

Wenngleich Weiterentwicklungsbedarf insbesondere für klinisch sinnvolle Wirksamkeitsparameter bei schwerer Demenz und bei Vor- oder Frühstadien einer Demenz besteht, so gibt es

doch bei Vorliegen einer Demenz einen Grundkonsens über die diagnostischen Kriteriensysteme, die für die Charakterisierung der Studienpopulation verwandt werden sollen, das Studiendesign zum Nachweis der Wirksamkeit und die methodischen Rahmenbedingungen, die Mindestdauer einer Studie sowie die zu dokumentierenden Ebenen der Substanzeffekte:

- 1. die Ebene des klinischen Gesamteindrucks des Arztes,
- 2. die Ebene der testpsychologischen Leistungsprüfung,
- 3. die Ebene der Alltagskompetenz des Patienten unter Berücksichtigung des Eindrucks der Angehörigen oder anderer Pflegepersonen.

Cholinesterase-Hemmer

Eine Therapieoption zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz sind aktuell Cholinesterase-Inhibitoren, deren primärer Wirkungsmechanismus darin besteht, dass sie die Verfügbarkeit von Acetylcholin an den cholinergen Synapsen erhöhen.

Für Cholinesterase-Inhibitoren ist eine klare und relevante Wirkung in der Behandlung kognitiver Störungen bei der Alzheimer-Erkrankung während einer zeitlich befristeten Phase innerhalb des natürlichen Verlaufs der Erkrankung umfassend belegt worden. Zu den klinischen Wirkungen von Galantamin, Donepezil und Rivastigmin gibt es Metaanalysen der Cochrane Library [53–55], die auch die klinische Relevanz der nachweisbaren Effekte aufzeigen.

Mit Cholinesterase-Inhibitoren können auch *psychiatrische Begleitstörungen*, die neben kognitiven Symptomen bei der Alzheimer-Demenz auftreten, positiv beeinflusst werden [56]. Damit beeinflussen Cholinesterase-Inhibitoren das Wohlbefinden der Pflegeperson und verzögern die Pflegeheimeinweisung.

Eine prospektive Langzeitstudie zur Wirksamkeit von Donepezil reproduzierte zwar die kognitiven Therapieeffekte von Donepezil analog zu früheren Untersuchungen [57], andererseits ließen sich hier Auswirkungen auf funktionale Endpunkte nicht belegen, welche die primären Zielparameter dieser Stu-

die waren. Dass diese fehlenden Auswirkungen kostenrelevant waren, wurde zwar gefolgert, aber nicht durch Daten belegt. Aus verschiedenen methodischen Gründen (Aufbau und Durchführung der Studie, Stichprobenumfang, extrem hohe Abbruch-Rate [bezogen jeweils auf die Ausgangspatientenzahl von 486 etwa 40 % nach 12 Monaten, etwa 78 % nach 24 Monaten, etwa 96 % nach 36 Monaten], regelhafte Unterbrechungszeiten der Therapie von 4 bis 6 Wochen nach jeweils 48 Behandlungswochen) war die Studie aber für die intendierte Überprüfung der Zielparameter nicht geeignet.

Die negativen Ergebnisse müssten in einer neuen Studie bestätigt werden, bevor sie in eine Neubewertung des Erkenntnisstandes zu Leitlinien-gerechtem ärztlichem Handeln einfließen können.

Zusammenfassend lässt sich das Potenzial der Cholinesterase-Inhibitoren in der Praxis wie folgt bewerten [7]:

- Alle Cholinesterase-Inhibitoren haben eine reproduzierbare Wirksamkeit bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung [7].
- Die positiven Substanzeffekte zeigen sich im Vergleich zur Plazebo in der Wirkung auf die Kognition und das globale Arzturteil.
- Messungen der Alltagsaktivität und des Verhaltens zeigen in den meisten Studien eine Überlegenheit des Cholinesterase-Inhibitors gegenüber Plazebo.
- Signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Cholinesterase-Inhibitoren sind nicht bekannt, wenngleich bei Nichtansprechen ein Wechsel auf einen anderen Cholinesterase-Inhibitor sinnvoll sein kann.
- Ein früher Beginn der Therapie ist sinnvoll, es zeigen sich dann bessere Ergebnisse in der Wirksamkeit der Cholinesterase-Inhibitoren.
- Beim Wechsel von einem Cholinesterase-Inhibitor auf einen anderen zeigen sich durch den Zeitraum der Auswaschphase und den Wiederbeginn Verluste in der Wirkung der Cholinesterase-Inhibitoren; eine Umsetzung von einem Cholineste-

rase-Inhibitor auf einen anderen bei mangelnder Wirkung oder wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen ist trotzdem sinnvoll.

- Nebenwirkungen der Cholinesterase-Inhibitoren sind in der Aufdosierungsphase häufiger als unter Erhaltungsmedikation und umfassen Erbrechen, Übelkeit, Durchfall und Anorexie.
- Cholinesterase-Inhibitoren können nach der bisherigen Datenlage die Krankheitsprogression bei einer Alzheimer-Krankheit nicht verhindern.
- Es gibt nur wenige Subanalysen oder Extensionsuntersuchungen doppelblinder, Plazebo-kontrollierter Studien, die zeigen, dass Cholinesterase-Inhibitoren in fortgeschrittenen bis schweren Stadien der Alzheimer-Demenz wirksam sind [5, 13].

NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Während die physiologische, kurze Glutamat-Freisetzung die Grundlage für Lernprozesse, Gedächtnisbildung und die Ausbildung der synaptischen Plastizität des Gehirns bildet, führt chronisch freigesetztes Glutamat zu einem lang andauernden neuronalen Calciumionen-Einstrom und letztlich zum Untergang kortikaler, hippocampaler und subkortikaler Neuronen. Durch Memantin, das als nichtkompetitiver niederaffiner NMDA-Rezeptor-Antagonist wirkt, werden die NMDA-Rezeptoren gegenüber einer dauerhaften Glutamat-Überflutung geschützt [25, 31, 47], was erwarten lässt, dass dies sowohl die kognitiven Symptome verbessert als auch die Krankheitsprogression verlangsamen kann [46, 48].

In einer 252 Patienten umfassenden, Plazebo-kontrollierten Doppelblinduntersuchung über sechs Monate ergaben sich bei Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ litten, eine signifikante bessere Einschätzung im klinischen Gesamturteil durch den Arzt (CIBIC plus), in der Kognition (gemessen über die "severe impairment battery" [SIB]) und auch in der Alltagskompetenz, ebenfalls gemessen mit einer Skala, die für die Be-

einträchtigung bei schweren Demenzen adaptiert wurde [52]. Die Ergebnisse dieser Studie wurden ergänzt durch eine Analyse, in der die Patienten zu Beginn der Studie nach dem ADL-Score (Activities of daily living) in unterschiedliche Abhängigkeits- und Schweregrade eingeteilt wurden. Diese Stratifizierung ging dann als Kovariate in die Auswertung ein und wurde mittels einer logistischen Regression statistisch untersucht. Memantin zeigte hiernach eine signifikante Verbesserung in der Alltagskompetenz, was zu einer geringeren Pflegebedürftigkeit der Patienten beiträgt [49]. Auch in einer Studie mit Pflegeheimpatienten in schweren Krankheitsstadien zeigte Memantin Überlegenheit gegenüber Plazebo bei schweren Demenzen in den Parametern Pflegeabhängigkeit, Alltagskompetenzen und globales Arzturteil [42]. In Messungen des Neuropsychiatrischen Interviews (NPI) zeigte die Behandlung mit Memantin eine signifikante Verbesserung (LOCF) in den Skalen Agitation/Aggression, Irritabilität/ Labilität und Appetit/Änderung im Essensverhalten verglichen mit Plazebo [51].

In einem Review der Cochrane Collaboration wurde Memantin ein positiver Effekt in der medikamentösen Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugewiesen. Die Substanz wird als gut verträglich mit einer niedrigen Inzidenz von Nebenwirkungen beschrieben. Vor allem erhöhte Unruhe im Vergleich zu Plazebo wird beschrieben [58].

Potkin et al. (2004) [50] präsentierte eine erste randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Memantin bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Memantin in den Kernbereichen Kognition, klinisches Globalurteil und Verhalten Plazebo signifikant überlegen ist.

Andere Antidementiva (Nootropika)

Nootropika sind Substanzen, die in den 70er und 80er Jahren entwickelt wurden. Seither haben sich sowohl die pathophysiologischen und diagnostischen Konzepte für die häufigsten Demenz-Formen als auch die Methoden zur Evaluation therapeutischer Effekte entscheidend gewandelt. Nootropika sind definiert als zentralwirksame Medikamente, die höhere integrative Funktionen des Gehirns verbessern. Diese Symptome korrespondieren mit vagen Syndrombegriffen wie Hirnleistungsstörung, hirnorganisches Psychosyndrom und ähnlichen.

Wegen des in Deutschland noch immer breiten Einsatzes dieser Substanzen ist ihre kritische Würdigung im Zusammenhang mit Antidementiva nach wie vor erforderlich. Deshalb sollen diese Substanzen hier summarisch Erwähnung finden. Die uneinheitlichen Indikationsstellungen sowie die verschiedenartigen Patientengruppen, an denen die Substanzen untersucht wurden, machen eine vergleichende Bewertung sehr schwierig [27]. Die Indikationsstellung für diese Substanzen geht in der Praxis weit über das Demenz-Syndrom hinaus. Die älteren Antidementiva stellen demnach ein problematisches Kapitel in der Psychopharmakologie der Demenzen und der Alzheimer-Krankheit im Besonderen dar. Dies darf jedoch nicht zum Ausschluss dieser Substanzen vom medizinischen Versorgungsangebot durch gesundheitspolitische Maßnahmen führen, sondern sollte nur ihren Einsatz als weniger gut Evidenz-basierte Substanzen präzisieren.

Auch in der Cochrane-Arbeit von Flicker et al. 2004 [60] wird aufgrund der aktuellen Studienlage die Verwendung von Nootropika zur Therapie der Alzheimer-Demenz nicht angeraten. Ginkgo-biloba-Extrakt war im Cochrane-Review als sicher im Gebrauch ohne Nebenwirkungen im Vergleich mit Plazebo beschrieben worden [61]. Es gibt einen mäßig starke Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die kognitiven Parameter, aber inkonsistente Ergebnisse von Ginkgo-biloba-Extrakt auf Alltagskompetenzen, Verhalten und das klinische Gesamturteil [62].

Die geringen Effekte von Vitamin E in der Therapie für die Alzheimer-Demenz rechtfertigen keine Aufnahme in Leitlinien.

Kombinationstherapie

Für die Kombinationstherapie zwischen Cholinesterase-Inhibitoren und dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantin existieren bisher keine Empfehlungen oder Bewertungen in den Leitlinien, aber eine erste publizierte Studie zeigte positive Ergebnisse [39].

Eine Kombination von Antidementiva mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten könnte das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung stärker hemmen (synergistischer Effekt) als die Therapie mit einer einzelnen Substanzgruppe allein. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass Cholinesterase-Hemmer ihren therapeutischen Effekt behalten, wenn man sie mit Memantin kombiniert. Zudem wurden keine Interaktionen zwischen den beiden Substanzgruppen der Cholinesterase-Inhibitoren und Memantin beobachtet [40]. In pharmakokinetischen Parametern zeigte sich eine Kombinationstherapie von Memantin mit Cholinesterase-Inhibitoren sicher und verträglich [18].

In einer ersten amerikanischen Studie zu einer Kombination von Donepezil mit Memantin im Vergleich zu Donepezil mit Plazebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz wurden bei guter Verträglichkeit positive Effekte berichtet. In den Bereichen Kognition, Alltagskompetenz, klinischer Gesamteindruck und Verhalten war die Kombination des Cholinesterase-Inhibitors mit Memantin der Donepezil/Plazebo-Gruppe signifikant überlegen [39]. Insofern sollte der Ansatz einer Kombinationsbehandlung bei Überarbeitungen der Leitlinien zur Therapie der Demenzen Erwähnung finden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

In dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Demenzen wird zur Zeit systematisch untersucht, ob eine Kombinationstherapie aus Galantamin und Memantin bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz einer Monotherapie mit Galantamin bei der Behandlung der Symptome und der Verhinderung oder Verlangsamung der Progression überlegen ist.

Durchführung der Pharmakotherapie

Definition von Therapiezielen

Die Patienten mit einer Alzheimer-Demenz werden von unterschiedlichen Fachgruppen behandelt, zusätzlich entwickeln sich die Erkenntnisse in diesem Therapiebereich rasant weiter. Damit das pragmatische, an der bisherigen Erfahrung orientierte Vorgehen mit den modernen Erkenntnissen so integriert wird, dass eine Umsetzung und Anwendung von Leitlinien in der täglichen Arbeit überhaupt möglich wird, sind *praxisorientierte Leitlinien* wichtig.

Hierfür ist eine Verständigung über realistische Therapieziele notwendig. Für Demenz-Erkrankungen als progrediente neurodegenerative Erkrankungen stehen hier sowohl die kurzfristige Verbesserung und der längerfristige Erhalt der kognitiven und nicht-kognitiven Leistungsfähigkeit als auch ein möglichst langer Erhalt der vorhandenen Alltagsfähigkeiten im Vordergrund. Genauso entscheidend sind jedoch eine Verlangsamung der Progression der Erkrankung, der Erhalt der Lebensqualität über möglichst lange Zeit (z. B. durch Verbleiben in der gewohnten Umgebung) und die Entlastung der Angehörigen oder Pflegepersonen (z. B. durch eine nachweisbare Pflegeerleichterung) (Tab. 1).

Diese quantifizierbaren Therapieziele ändern sich bei Demenz-Erkrankungen stadienabhängig. Beim leichten Schweregrad steht der Erhalt der Gedächtnisfunktionen, des Denkvermögens und der Informationsverarbeitung im Vordergrund. Bei mittlerem Schweregrad geht es um den Erhalt der Alltagsfähigkeiten, den Erhalt der zum Alltag nötigen Orientierungsfähigkeit und die Vermeidung und/oder Minderung von nicht-kognitiven Störungen wie beispielsweise Unruhe, Angst und Aggression. Dagegen sind bei einer schweren Demenz die Ziele durch eine Pflegeerleichterung und einer Reduktion der Angehörigenbelastung zu definieren.

Um die Umsetzung dieser Ziele in der Versorgungsmedizin zu erreichen, ist eine Verständigung über Definitionen

Tab. 1. Therapieziele bei Alzheimer-Demenz

Besserung und/oder Stabilisierung von Kernsymptomen

- Kognition (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Urteilsvermögen)
- Exekutive Funktionen
- Unruhezustände/Verhaltensauffälligkeiten

Erhalt von Funktionen

- Alltagskompetenz
- Unabhängigkeit

Positive Auswirkungen auf sekundäre Konsequenzen

- Erhalt oder Erhöhung der Lebensqualität
- Verhinderung oder Verzögerung von Pflegeheimeinweisungen oder Pflegeerleichterung
- Verringerung der Angehörigen-Belastung und Verhinderung von Angehörigen-Erkrankungen

der einzelnen Stadien der Erkrankung unabdingbar. Dies gilt umso mehr, als eine Abgrenzung dieser Stadien vom behandelnden Arzt gefordert wird, um zu beurteilen, wann ein Medikament bei vorgegebener Zulassung indiziert oder wann sein Einsatz per definitionem als Off-Label einzustufen ist. Zwar ist die Zerteilung eines Krankheitskontinuums in verschiedene Stadien anhand klinischer Kriterien immer künstlich und reduktionistisch. Aber die Definition der Schweregrad-Stadien mit Hilfe der Defizite der Alltagskompetenz und des daraus resultierenden Hilfebedarfs ist pragmatisch sinnvoll.

Abgrenzung der verschiedenen Demenz-Stadien

Bei leichter Alzheimer-Demenz möchte der Patient sich seine Defizite oft selbst nicht eingestehen. Erste kognitive Schwächen werden als normales Altern angesehen. Oft sind es die Angehörigen, die den Patienten erst dann zum Arzt schicken, wenn deutliche Einschränkungen in der Orientierung und in Alltags- und/oder Berufsfähigkeiten sichtbar werden. Die erste Anlaufstelle ist häufig der Hausarzt, der in der modernen Diagnostik und den Behandlungsmöglichkeiten häufig nicht ausreichend ausgebildet ist und dementsprechend in der Früherkennung nicht rechtzeitig

handelt. Weil auch die Fachärzte nicht immer die (früh)diagnostischen Methoden ausschöpfen, greifen die üblichen Mechanismen der Versorgungsmedizin zu kurz. Eine Überweisung in eine spezielle *Gedächtnisambulanz* zur genauen Abklärung demenzieller Erkrankungen in Frühstadien oder bei unklaren Fällen ist wünschenswert.

Die Abgrenzung der mittelschweren von einer leichten und von einer schweren Demenz stellt in der täglichen Praxis meist eine Herausforderung dar. Diese Entscheidung ist jedoch für die Therapiewahl wichtig. Die "mittelschwere Demenz" umfasst den Indikationsbereich sowohl für die Cholinesterase-Inhibitoren als auch für Memantin. Da, wie oben ausgeführt, der Verdacht nahe liegt, dass die Alzheimer-Krankheit meist erst im mittelschweren Stadium diagnostiziert wird, stellt sich bei der Behandlung der meisten Patienten die Frage nach einer Priorisierung von Memantin gegenüber den Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil, Galantamin und Rivastigmin.

Diese Überlappung der Indikationsgebiete der verfügbaren Substanzen verlangt nach Indikatoren für eine differenzierte Substanzauswahl:

- Das Nebenwirkungsprofil: Cholinesterase-Inhibitoren sind bei aktiven Ulzera und AV-Block bei Demenz-Patienten kontraindiziert. Der Einsatz von Memantin sollte bei Krampfanfällen oder bei Halluzinationen zurückhaltend gehandhabt werden.
- Unter Beachtung der Kontraindikationen ist auch der Versuch einer Kombinationstherapie von Memantin mit Cholinesterase-Inhibitoren möglich.
- Weitere A-priori-Responder-Kriterien zur Entscheidung für die eine oder die andere Substanzgruppe sind bisher nicht bekannt.

Als Instrumente zur Erfassung des Schweregrads stehen vor allem die *Global Deterioration Scale* (GDS) [33] und das *Clinical Dementia Rating* (CDR) [3] zur Verfügung, die deskriptiv die Kriterien verschiedener Stadien der Demenz beschreiben. Die Einteilung erfolgt entlang verschiedener Dimensionen kognitiver Leistungsbereiche über komplexe

Tab. 2. Schweregradeinteilung der Demenz

GDS	Pflegeversiche- rungsstadien	CDR	Symptome der Demenz
1	0	0	Keine
2	0	0,5	Nur subjektive Beschwerden
3	1	0,5	Erste erkennbare kognitive Symptome
4	1	0,5	Kognitive (und nicht-kognitive) Symptome in verschiedenen Bereichen
5	2	1–2	Fakultativ somatische Symptome, häufig nicht-kognitive Symptome
6	2	2	Häufig somatische Symptome, regelhaft nicht-kognitive Symptome
7	3	3	Sprachverlust, motorische Symptome, vollständige Pflegebedürftigkeit

Alltagsfertigkeiten bis zu einfachen Alltagsaktivitäten und sozialen Fertigkeiten und schließt auch Schlafstörungen, Wahnvorstellungen und andere psychiatrische Auffälligkeiten ein. Die Skalen verfügen damit über eine Operationalisierung, die aufgrund der Einteilung anhand von Symptomen und Funktionseinbußen für den Arzt gut festlegbar ist. Nach der CDR-Skala beschreiben die Stadien 1 und 2 eine mittelschwere Demenz.

Auf der GDS-Skala, die von 1 bis 7 reicht, beschreibt das Stadium 5 den Kernbereich der mittelschweren Demenz. Allerdings treten bereits im Stadium 4 erhebliche Einschränkungen auf: Neben Problemen, sich an den eigenen Lebenslauf zu erinnern, Gesprächen zu folgen, Bekannte wiederzuerkennen und einfache Haushalts- und Bankgeschäfte zu tätigen, sind die Betroffenen in allen psychometrischen Tests auffällig. Es erscheint daher sinnvoll, eine Bewertung als mittelschwere Demenz ab GDS-Stadium 4 in Erwägung zu ziehen.

Deutlich wird, dass nach den beiden Kriteriensystemen GDS und CDR ein Überlappungsbereich, aber auch eine deutliche Randunschärfe existiert. Insofern hat der Arzt in der Versorgungsmedizin für die Schweregradeinstufung einen erheblichen Entscheidungsspielraum. Aufgrund der Komplexität der Demenz-Symptomatik ist es jedoch nicht sinnvoll, allein aufgrund von Punktwerten in einer kognitiven Leistungsprüfung, beispielsweise mit Hilfe der MMSE, die Abgrenzung der Demenz-Stadien vorzunehmen.

In Tabelle 2 ist der Versuch unternommen worden, den Stadien der Global

Deterioration Scale (GDS) und des Clinical Dementia Rating (CDR) die Schweregradeinstufungen (PVS) des medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) zuzuordnen (verändert nach [23]). Der erste Abgleich der GDSmit den CDR-Stadien ist empirisch validiert [23, 65], die Gegenüberstellung zu den Stadien der Pflegeversicherung wurde nach Experten-Konsens auf der Basis der eigenen Erfahrungen vorgenommen, verlässliche empirische Untersuchungen hierzu fehlen.

Beginn der Pharmakotherapie

Durch eine konsequente Pharmakotherapie kann innerhalb eines sechs- bis zwölfmonatigen Zeitraums im Vergleich zu unbehandelten oder unzureichend behandelten Patienten eine deutlich geringere Funktionsverschlechterung beobachtet werden. Eine konsequente Pharmakotherapie sollte so bald wie möglich nach der Diagnose einer Alzheimer-Krankheit im leichten Stadium beginnen. Nach Diagnosestellung abzuwarten, weil die Defizite teilweise noch durch eigene Anstrengungen kompensierbar sind oder sich der Hilfebedarf nur auf Anleitung und Überwachung von Alltagsfertigkeiten erstreckt, ist nicht korrekt. Bereits in diesem Stadium ist der Krankheitsprozess im Gehirn schon seit vielen Jahren aktiv und hat zu einer erheblichen neuronalen Schädigung geführt.

Ob es sinnvoll ist, eine Behandlung bereits im Stadium der leichten kognitiven Störung (MCI) zu beginnen, ist nach Expertenebene eher unwahrscheinlich. Für diese Patientengruppe ist in der Ver-

sorgungsmedizin die Einleitung einer Pharmakotherapie nicht zu empfehlen. Problematisch ist, dass erstens für die klinische Definition dieses Syndroms unterschiedliche und nicht deckungsgleiche Kriteriensysteme vorliegen, die in der praktischen Medizin noch gar keinen Eingang gefunden haben, und dass zweitens das Syndrom ätiologisch sehr heterogen ist. Es ist anhand klinischer Kriterien nicht möglich, innerhalb dieser Gruppe von Patienten diejenigen abzugrenzen, die eine beginnende Alzheimer-Krankheit im frühesten symptomatischen Stadium haben. Publizierte Daten zu Effekten einer Pharmakotherapie bei MCI zeigten keine positiven Ergebnisse [64]. Prinzipiell könnte jedoch aufgrund des neuroprotektiven Wirkungsprinzips der Einsatz von Memantin in diesem Stadium sinnvoll sein, es würde sich jedoch im Moment um einen Off-Label-Gebrauch im Sinne eines individuellen Heilversuchs handeln.

Therapieüberwachung

Eine Verringerung der Funktionsverschlechterung durch den Einsatz einer medikamentösen Therapie ist in der Praxis allein durch eine klinische Einschätzung des Arztes schwer festzustellen. Unabdingbarer Bestandteil einer qualitätssichernden Handlungspraxis muss es sein, die Veränderungen in sinnvollen Zeitabständen durch psychometrische Skalen zu dokumentieren.

Der behandelnde Arzt muss also eine Therapieüberwachung anhand von stadien- und dimensionsadäquaten Veränderungsparametern durchführen. **Tabelle 3** zeigt eine Auswahl von Instrumenten, die sich zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit, zur Beurteilung der Schwere zusätzlicher psychopathologischer Symptome und zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus unter Praxisbedingungen bewährt haben und auch veränderungssensitiv sind.

Die Problematik bei der Anwendung von Skalen liegt darin, dass sich ihre Sensitivität mit dem Schweregrad der Erkrankung ändert. Die Skalen aus dem kognitiven Bereich fokussieren auf die Defizite in der verzögerten Reproduktion, die im leichten Schweregrad im Vordergrund der Symptomatik steht. Sie diskriminieren im Frühstadium der Demenz gut, aber Krankheitsgruppen mittleren und schweren Demenzgrades können anhand dieser Tests nicht mehr voneinander unterschieden werden. Hier geben Tests, welche stabilere Funktionen testen - beispielsweise mit der Beurteilung zusätzlicher psychopathologischer Symptome und des Funktionsniveaus in Alltagsleistungen – eine bessere Orientierung. Die Einbindung der Betreuungspersonen in die Beurteilung der Symptomausprägung ist bei Patienten ab dem mittelschweren Demenzgrad wichtig und auch zur Beurteilung des Therapieerfolgs entscheidend. Das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) [8] ist geeignet, um die Verhaltensstörungen und die damit verbundene Belastung für die Angehörigen abzuschätzen, obwohl in dieser Skala ganz unterschiedliche psychopathologische Symptombereiche pragmatisch zu einem Gesamtscore aufsummiert werden.

Beendigung der Pharmakotherapie

Evidenz-basierte Kriterien für die Entscheidung zur Beendigung einer medikamentösen Therapie gibt es bislang nicht. Als Empfehlung auf der Basis von Expertenerfahrung kann hier ausgesprochen werden, dass die medikamentöse Therapie bei einer kontinuierlichen Funktionsverschlechterung über mehrere Wochen im Stadium der schweren Demenz ausgesetzt, dann aber weiterhin der Grad der Funktionsverschlechterung kontrolliert werden sollte. Durch diesen kontrollierten Absetzversuch bestehen aber die klinischen Risiken, dass

- vorübergehende Verwirrtheitszustände mit Agitation und Unruhe ausgelöst werden,
- das vorherige Funktionsniveau bei Wiederansetzen der Antidementiva nicht mehr erreicht wird.

Insofern sollte beim kontrollierten Absetzversuch die generelle Beendigung der Pharmakotherapie dieses Antidementivums die wahrscheinlichste weiterführende Option sein.

Wie bei anderen Krankheiten mit progredienter Funktionsverschlechterung des Patienten nimmt die palliative Therapie einen immer wichtigeren Raum ein.

Diskussion und Fazit

Eine wesentliche Grundlage moderner Therapie-Leitlinien ist eine Evidenzorientierte Bewertung der therapeuti-

Tab. 3. Beispiele für Beurteilungsinstrumente zur Erfassung der kognitiven Leistung, zur Erfassung nicht-kognitiver Veränderungen und zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus [mod. nach 66]

Instrumente zur Erfassung der kognitiven Leistung:

- Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) [35, 22]
- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Neuropsychological Battery [28, 29]
- DemTect [6]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

- Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) [26]
- Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [14, 24]
- Strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer-Typ (SIDAM) [45]
- Syndromkurztest (SKT) [12]
- Test zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD) [21]
- Trail-Making-Test A und B (TMT-A, TMT-B)/Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT-G) [34, 32]
- Uhrentest [37]

Instrumente zur Erfassung von nicht-kognitiven Veränderungen:

- Geriatrische Depressions-Skala (GDS) [44, 15]
- Neuropsychiatric Inventory (NPI) [8]

Skalen zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus: u. a.

Schweregradbeurteilung

- Clinical-Dementia-Rating (CDR) [3]
- Global-Deterioration-Scale (GDS) [33, 20]

Alltagsaktivitäten

• Activities of Daily Living (B-ADL) [19, 11]

Tab. 4. Einstufung von Effektivitätsnachweisen laut der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [in Anlehnung an Woolf 1992 [43] und die American Psychological Association (APA)]

.552 [of and the American'r Sychological Association (Al A)
Evi- denz- klasse	Kriterien
IA	Mindestens zwei von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführte Studien mit sehr guter Planung, Durchführung und Dokumentation oder entsprechende Metaanalysen. Folgende Anforderungen müssen erfüllt sein: a) Vergleich mit einer Plazebo-Behandlung oder einer entsprechend I A/I B wirksamen, bereits eingeführten Behandlung b) Klare Festlegung der Eigenschaften der Patienten-Stichprobe mit genügend großer Fallzahl c) Hohes wissenschaftliches Niveau der Durchführung: randomisierte Zuteilung, Doppelblindheit oder zumindest blinde Rater bei Psychotherapiestudien, Intent-to-treat-Analyse, Angabe der Dropout-Raten, Beschreibung und Durchführung der Behandlung entsprechend veröffentlichter Manuale, gut dokumentierte und plausible Methodik, Auswertung und Statistik d) Überlegenheit gegenüber der Plazebo-Behandlung oder Gleichwertigkeit mit der eingeführten Behandlung (mit angemessener statistischer Power; Gruppengröße ab ca. 30) e) Der klinische Effekt ist bedeutsam f) Ein auch nach Ende der Therapie langfristig anhaltender Effekt oder die Notwendigkeit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung sind gut belegt
IB	Wie IA, außer Kriterium f)
IIA	 g) Nur eine Studie entsprechend I A (Studie nur einer Forschergruppe) oder h) Mindestens zwei kontrollierte Vergleichsstudien mit guter Planung, Durchführung und Dokumentation, die allerdings nicht das hohe Niveau wie unter I A dargestellt erfüllen, z. B.: Überlegenheitsnachweis gegenüber einer Warteliste-Kontrollgruppe; kleinere Fallzahlen, Heterogenität der Patienten; keine randomisierte Zuteilung. Kriterium I A f) ist erfüllt (nachgewiesene Langzeitwirkung)
IIB	Wie IIA, außer Kriterium IA f)
IIC	Wie IB oder IIB Die Studienlage ist jedoch uneinheitlich. Es liegen auch Studien, mindestens eine entsprechend dem Design von Evidenzstufe I B oder zwei gemäß Evidenzstufe II B vor, die gegen eine Wirksamkeit des Behandlungsverfahrens oder für die Unterlegenheit gegenüber einem eingeführten Verfahren sprechen
IIIA	Nur eine Studie wie unter IIA h) dargestellt oder Mindestens zwei gut geplante, offene Interventionsstudien mit genügend großen Fallzahlen (Prä- Post-Vergleich). Kriterium I A f) ist erfüllt (nachgewiesene Langzeitwirkung)
III B	Wie IIIA, außer Kriterium IA f)
IV	Mindestens eine offene Interventionsstudie mit kleineren Fallzahlen (z. B. sog. Pilotstudien) oder Naturalistische Verlaufsstudien
V	Expertenmeinungen, basierend auf klinischer Erfahrung oder Kasuistiken

schen Optionen. Die daraus abgeleiteten Empfehlungen werden laut der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (in Anlehnung an Woolf [43] und die American Psychological Association [APA]) in fünf Evidenzklassen eingeteilt, wobei die Stärke der Evidenz von Klasse I zur Klasse V abnimmt. Evidenzklasse I basiert auf randomisierten, doppelblinden, Plazebo-

kontrollierten Studien, Evidenzklasse V basiert auf Expertenmeinungen oder Kasuistiken (**Tab. 4**).

Neben den vorliegenden Evidenzen ist die Frage der *praktischen Umsetzbarkeit* unter den Realitäten der Versorgungsmedizin eine weitere Betrachtungsebene, die in die Formulierung von Leitlinien zusätzlich zur wissenschaftlichen Ebene einbezogen werden muss. Wie bei allen Aspekten des Qualitätsmanagements ist also auch hier die Machbarkeit eine wichtige Dimension. Deshalb müssen die Evidenzen aus klinischen Studien sowie die praktischen Erfahrungen zur Wirksamkeit wie auch die allgemeine Akzeptanz bei der Diskussion um Leitlinien zur Alzheimer-Demenz eng aufeinander abgestimmt sein. Unter den momentanen Bedingungen kommen die Ärzte aus der Praxis in die schwierige Position, zwischen zulassungsbedingten Anwendungsvoraussetzungen für ein Medikament einerseits und der praktischen Anwendung in der Auseinandersetzung mit Patienten und ihren Angehörigen, den Kostenträgern, Leitlinien und neuen Erkenntnissen für ein Medikament andererseits zu vermitteln. Auch aus diesem Grund ist eine Anpassung der bisherigen Leitlinien zur Therapie der Alzheimer-Krankheit erforderlich.

In den aktuellen deutschen Leitlinien sollten neben diagnostischen und pharmakotherapeutischen Empfehlungen auch Aspekte berücksichtigt werden, die einer Optimierung der Versorgung dienen und eine Organisationsleitlinie beinhalten, die dem Patientenfluss im System Rechnung tragen. Eine Leitlinie sollte eine Orientierung vom klinischen Problem hin zum Management der Erkrankung inklusive der medikamentösen, psychologischen und soziotherapeutischen Behandlung geben, auch wenn diese Empfehlungen nie dem Evidenzgrad einer pharmakologischen Therapieoption entsprechen können [4].

Die stärkere Umsetzung und bessere Implementierung von aktuellen Leitlinien im Einklang mit der besseren Vernetzung bestehender Versorgungsangebote sollte sich auch in einer höheren Kosteneffektivität widerspiegeln. Die direkten, durch die Versorgung von Demenz-Patienten entstehenden Kosten liegen zwischen 6000 und 20000 Euro pro Jahr und Patient. Die indirekten volkswirtschaftlichen Kosten liegen bei 20000 bis 50000 Euro pro Fall jährlich.

2 % weniger Skalenverlust im MMSE (ausgehend von einem MMSE von 12 Punkten) bringt pro Jahr einen Minderaufwand von 2500 Euro. Über 60 bis 70 % der Kosten entstehen durch

die Behandlung und Pflege von Patienten mit einem MMSE von unter 10. Eine mittelschwere bis schwere Demenz hat eine Verdopplung des Risikos der Heimunterbringung zur Folge. Zwar tragen Verhaltensstörungen ebenso dazu bei, der größte Einflussfaktor ist jedoch der Status des Alleinlebens: Dies erhöht das Risiko für die Notwendigkeit einer Heimeinweisung um 170 %. In Deutschland leben 44 % der älteren Frauen alleine in Haushalten, bei den über 80-Jährigen sind es 66 %. In diesem Zusammenhang muss in Zukunft stärker das Potenzial der Angehörigen und seiner gesundheitlichen und sozialen familiären Kontextsituation beachtet werden [17].

Literatur

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der Demenz (Arzneiverordnungen in der Praxis). Köln: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2001.
- 2. BDA. Demenz Manual. 2. Auflage. Emsdetten: Kybermed, 1999.
- 3. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). Psychopharmacol Bulletin 1988;24:637–9.
- Bero L, Grilli R, Grimshaw JM, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. BMJ 1998;317:465–8.
- Blesa R, Davidson M, Kurz A, et al. Galantamine provides sustained benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease for at least 12 months. Dement Geriatr Cogn Disord 2003;15:79–87.
- Calabrese O, Kessler J, Kalbe E, Berger F. DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. Psycho 2000;26:343–7.
- Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. Am J Geriatr Psychiatry 2003;11:131–45.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308–14.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.). Behandlungsleitlinie Demenz (Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie
 Darmstadt: Steinkopff, 2000.
- Diener HC, Hacke W (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben für die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Stuttgart: Thieme, 2002.
- Erzigkeit H, Lehfeld H, Pena-Casanova J, et al. The Bayer-activities of daily living scale (B-ADL): results from a validation study in

- three European countries. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12:348–58.
- Erzigkeit H. SKT: Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Manual. 24. vollständig überarbeitete Auflage. Erlangen: Geromed GmbH, 2001.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24 week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001;57:613–20.
- Folstein MF, Folstein, SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–98.
- Gauggel S, Birkner B. Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS). Z Klin Psychol 1999;28:18–27.
- Hallauer J, Kurz A (Hrsg.). Weißbuch Demenz. Stuttgart: Thieme, 2002.
- 17. Hallauer J, Schons M, Smala A, Berger K. Untersuchung von Krankheitskosten bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in Deutschland. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2000;5:73–9.
- Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. Int Clin Psychopharmacol 2003;18:81–5.
- Hindmarch I, Lehfeld H, Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer activities of daily living scale (B-ADL). Dement Geriatr Cogn Disord 1998;9(Suppl 2):20–6.
- 20. Ihl R, Frölich L. Die Reisberg-Skalen GDS, BCRS, FAST. Weinheim: Beltz, 1991.
- Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, et al. Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD). Fortschr Neurol Psychiatr 2000;68:413–22.
- Ihl R, Weyer G. Die Alzheimer's disease assessment scale (ADAS). Weinheim: Beltz, 1993.
- Ihl R. Der Schweregrad der Demenz bestimmt die Therapie. Kongress der DGGPP, Berlin, 2001.
- 24. Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P. Mini-Mental-Status-Test. Weinheim: Beltz, 1990.
- Kornhuber J, Bleich S. Memantin. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg.). Neuro-Psychopharmaka. Bd. 5, 2. Aufl. Wien: Springer-Verlag, 1999.
- Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) zur Ermittlung der prämorbiden Intelligenz. Erlangen: Perimed Verlag, 1989.
- Möller HJ. Antidementiva 1.6. Methodische Grundlagen zur Evaluation der Wirksamkeit von Antidementiva. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg.). Neuro-Psychopharmaka. Bd. 5, 2. Aufl. Wien: Springer-Verlag, 1999.
- Monsch A. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Basel: Universität, 1997.
- 29. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Neurology 1989;39: 1159–65.

- Müller U, Wolf H, Kiefer M, et al. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. Fortschr Neurol Psychiat 2003;71: 1–11.
- Müller WE, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. Pharmacopsychiatry 1995;28:113–24.
- Oswald WD, Roth E. Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Göttingen: Hogrefe, 1987
- 33. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982;139:1136–9.
- Reitan R. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. Percept Mot Skills 1958;8:271–6.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984;14:1356–64.
- Scriba PC. Evaluation von Gesundheitszielen und Leitlinien. Dtsch Ärzteblatt 1999;96: A910–4.
- Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 1986;1:135–40.
- Sondergutachten des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Baden-Baden: Nomos-Verlag, 1994.
- 39. Tariot P, Farlow M, Grossberg G, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. JAMA 2004;291:317–24.
- Wenk GL, Quack G, Moebius HJ, et al. No interaction of memantine with cholinesterase inhibitors approved for clinical use. Life Sci 2000;66:1079–83.
- Wimo A, Winblad B, Stoffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Pharmacoeconomics 2003;21:327–40.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia. Int J Geriat Psychiatry 1999;14: 135–46.
- 43. Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. Methods of developing guidelines. Arch Intern Med 1992;152:946–52.
- 44. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatr Res 1983;17:37–49.
- 45. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, et al. SIDAM – A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. Psychol Med 1991;21:225–36.
- 46. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. Int J Geriatr Psychiatry 2003;18:S23–32.
- 47. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist a re-

- view of preclinical data. Neuropharmacology 1999;38:735–67.
- 48. Danysz W, Parsons CG, Möbius H-J, et al. Neuroprotective and symptomatogical action of memantine relevant for Alzheimer's disease a unified glutaminergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity Res 2000;2:85–97.
- 49. Guilhaume C, Rive B, Vercelletto M, et al. Memantine improves independence in moderate to severe Alzheimer's disease [Poster]. International Symposium on the Advances in Alzheimer's therapy, Montreal, Canada, 14. bis 17. April 2004.
- 50. Potkin SG, Peskind MD, Pomara N, et al. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized controlled trial [Poster]. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Francisco, CA, 24. April bis 1. Mai 2001.
- 51. Cummings JL, Tariot PN, Graham SM, et al. Effect of memantine on behavioral outcomes in moderate to severe Alzheimer's disease [Poster]. 8th International Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Montreal, Canada, 14. bis 17. April 2004.
- 52. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348:1333–41.

- Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD001747.
- 54. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. In: The Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
- Birks JS, Grimley-Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease.
 In: The Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
- 56. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA 2003;289:210–6.
- Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Longterm donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004;363:2105–15.
- Areosa Sastre A, Sherriff F. Memantine for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2003
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;13:217–24.
- 60. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane

- Review). In: The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
- 62. Qizilbash N (editor). Evidence-based dementia practice. Blackwell Publishing, 2002:523.
- 63. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, Orrel M, et al. Vitamin E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
- 64. Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2004;63:651–7.
- Choi SH, Lee BH, Kim S, Hahm DS, et al. Interchanging scores between clinical dementia rating scale and global detoriation scale. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003;17:98-105.
- 66. Frölich L, Schmitt B, Calabrese P, Diener HC, et al. Neue Optionen in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Krankheit nach der Zulassung von Memantine? Dtsch Med Wochenschr 2005;130:408-12.

AMT – Bücherforum

DRGs für Einsteiger

Lösungen für Kliniken im Wettbewerb. Von Franz Metzger. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2004. 144 Seiten, 27 Abbildungen, 10 Tabellen. Kart. € 19,80.

Dieses Buch ist gut geschrieben und bietet eine verständliche Einführung in das DRG-System. Dennoch kann es nicht für den allgemeinen Gebrauch empfohlen werden. Warum ist das so? Das Problem liegt im Wesentlichen darin, dass die DRG-Entwicklung schneller erfolgt, als

die Produktion von Büchern nachfolgen kann. Herr Metzger beschreibt in seinem Buch nach einer knappen Einführung über den Hintergrund des DRG-Systems ausführlich die DRG-Kenngrößen und -Gruppierungsalgorithmen des Systems für das Jahr 2004. So nimmt allein der Anhang mit den im Internet herunterladbaren Katalogen der DRGs 70 Seiten des 127 Seiten langen Buchs ein. Auch in dem vorangestellten Text, der sehr verständlich Kodierungsbeispiele erläutert, sind alle Beispiele auf das Jahr 2004 bezogen. Inzwischen haben wir mit der Veröffentlichung des DRG-Systems 2005 im Sep-

tember 2004 eine deutliche Veränderung des Systems erfahren, so dass dieses Buch nicht mehr aktuell und gegebenenfalls auch irreführend ist. Hier wirken sich die Zeiten der Buchproduktion negativ aus, denn das Vorwort ist auf den April 2004 datiert. Für weitere Auflagen wäre es eher zu empfehlen, einen allgemeingültigen Teil in Buchform und rascher veränderte Inhalte im Internet zu präsentieren. Daher kann insgesamt für dieses Buch zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlung abgegeben werden.

Priv.-Doz. Dr. Axel Glasmacher, Bonn

Angiotensin-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der essenziellen Hypertonie

Vergleichstabellen zu preisgünstigen Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Steffen Amann, München, im Auftrag AABG-Arbeitsgruppe ADKA e.V.

Das Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG) verpflichtet das Krankenhaus bei der Entlassung der Patienten gemäß §115c SGB V unter anderem kostengünstige Therapiealternativen anzugeben. In Verbindung mit der Neueinführung des §14(4a) ApoG, der die Beratungspflicht der Krankenhausapotheker gegenüber den Krankenhausärzten festlegt, ergibt sich hier eine Möglichkeit zur Profilierung der Pharmazeuten im Krankenhaus. Als Arbeitshilfe stellt die AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V. dazu Übersichtstabellen von häufig eingesetzten Stoffgruppen zur Verfügung. Die vorliegende Tabelle stellt die wesentlichen Eigenschaften der in Deutschland zugelassenen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten in der vorgegebenen Mastertabelle vor, die neben den wesentlichen klinischen Studien auch praktisch-therapeutische und ökonomische Aspekte betrachtet.

Bei dieser Fassung handelt es sich um eine aktualisierte Version der Publikation in Krankenhauspharmazie 2003;24:309–14 mit Stand vom 1. Januar 2005.

Arzneimitteltherapie 2005;23:191-6.

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Als wichtigste physiologische Wirkungen von Angiotensin II werden Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase sowie Stimulation des Zellwachstums postuliert.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Die vasokonstriktive Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems wird durch Angiotensin II getriggert. Dieser Mechanismus kann grundsätzlich auf zwei Wegen blockiert werden: durch eine Reduktion der Plasmaspiegel von Angiotensin II mit Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmern oder durch selektive Antagonisierung der Bindung von Angiotensin II an den AT₁-Rezeptor. Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern kann durch diese selektive Antagonisierung auch die Wirkung von Angiotensin II, das auf anderem Weg als über ACE im Körper gebildet wird,

gehemmt werden. Dieser selektive Antagonismus führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels, der Angiotensin-Iund -II-Konzentrationen sowie zu einer geringen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Vermittelt wird dieser zweite Weg durch Verbindungen, die selektiv die Bindung von Angiotensin II an den Angiotensin-II-Rezeptor 1 (AT₁-Rezeptor) und somit die Wirkung von Angiotensin II antagonisieren. Sie werden inzwischen einheitlich als AT₁-Antagonisten (ATC: C09CA), teilweise auch wegen des übereinstimmenden Namensbestandteils als "Sartane" bezeichnet.

1995 wurde mit Losartan der erste Vertreter dieser Gruppe als Lorzaar® eingeführt. 1996 folgte Diovan® (Valsartan), 1997 Teveten®, Aprovel® und Blopress® (Eprosartan, Irbesartan und Candesartan) sowie 1999 und 2002 die bisher letzten Vertreter Micardis® und Olmetec® (Telmisartan und Olmesartan).

AT₁-Antagonisten wurden im November 2002 in den Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung [1] als Therapieoption

aufgenommen. Die Gleichwertigkeit zu ACE-Hemmern wird aber auch kritisch diskutiert [30].

Indikationen der AT₁-Antagonisten

Hypertonie

Hauptindikation der AT₁-Antagonisten ist die essenzielle Hypertonie. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen lediglich Studien vor, die Blutdrucksenkung als Surrogatparameter meist im Vergleich zu ACE-Hemmern oder Betablockern belegen. Eine fehlende Überlegenheit gegenüber diesen Vergleichssubstanzen ist auch in einer Metaanlyse nachgewiesen worden [2]. Über klinische Effekte im Hinblick auf Reduktion von Myokardinfarkt oder verlängertes Überleben der Patienten lagen zur Zeit der Zulassungen keine Erkenntnisse vor.

Dr. rer. biol. hum. Steffen Amann, Apotheke Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Str. 22, 81675 München, E-Mail: steffen.amann@Lrz.tum.de

Prävention der Niereninsuffizienz

Lediglich für Irbesartan und Losartan besteht in Deutschland eine Zulassung zur Prävention der Niereninsuffizienz bei diabetischen Patienten. In Endpunktstudien ist diese Wirkung für Irbesartan (IDNT-Studie) [3] und auch für Losartan (RENAAL-Studie) [4] nachgewiesen. Es besteht jedoch keine Überlegenheit gegenüber ACE-Hemmern. Gegenüber Plazebo konnte keine Verbesserung der Gesamtsterblichkeit gezeigt werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Basierend auf den Daten der ELITE-[5] und ELITE-II-Studie [6] wurde für Losartan die Zulassung zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz erteilt. Diese ist allerdings eingeschränkt auf Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen zu ACE-Hemmern. In der ELI-TE-II-Studie konnten auch keine Vorteile gegenüber der Behandlung mit ACE-Hemmern nachgewiesen werden. Candesartan hat als zweiter Angiotensin-Rezeptorantagonist basierend auf den Daten der CHARM-Studie [27] die Zulassung für die Herzinsuffizienz bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion erhalten.

Für Valsartan konnte in der ValHeFT-Studie [7] die Reduktion von Letalität und Morbidität durch Herzinsuffizienz gezeigt werden. Valsartan wurde zusätzlich zur antihypertensiven Therapie verglichen mit Plazebo verabreicht. Valsartan ist in dieser Indikation aber bisher in Deutschland nicht zugelassen.

Weitere Indikationen

Zugelassene Indikationen bestehen über die oben genannten hinaus in Deutschland nicht. Hingegen sind einzelne AT₁-Antagonisten auch in anderen Ländern zum Teil mit einem breiteren Indikationsgebiet zugelassen. Aktuell ist beispielsweise von der FDA für Losartan die Zulassung zur Schlaganfallprophylaxe basierend auf den Daten der LIFE-Studie [8] erteilt worden [9]. Darüber hinaus werden weitere Indikationen bis hin zur erektilen Dysfunktion in Studien dokumentiert [10].

Anwendung der Mastertabelle auf die AT₁-Antagonisten

Die Zusammenstellung der Vergleichstabelle (**Tab. 1**, Seiten 193 bis 195) erfolgt anhand der von der AABG-Arbeitsgruppe veröffentlichten Mastertabelle [11].

Zugelassene Indikationen

Mit wenigen Ausnahmen haben die AT₁-Antagonisten nur die Zulassung zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Lediglich auf diese Zulassung beziehen sich die weiteren Angaben in der Tabelle wie zum Beispiel Dosierung und Dosisanpassung.

Formulierungen

AT₁-Antagonisten sind in Deutschland nur als orale Zubereitungen im Handel [12]. Auf Grund der langen Halbwertszeit ist auch bei unretardierten Zubereitungen eine einmal tägliche Gabe möglich, weshalb keine Retardformen im Handel sind. Da die Verbindungen nicht säurelabil sind, können die Arzneiformen grundsätzlich geteilt und zur Sondengabe auch zermörsert werden. Teilweise besitzen die Tabletten eine Bruchrille, wodurch ein exaktes Teilen der Tablette erleichtert wird [13, 14]. Lediglich eine Tablette mit elliptischer Form ist für eine Teilung ungeeignet. Auf Basis der Angaben zu den Fertigarzneimitteln der AT₁-Antagonisten in der Gelben Liste [15] zu Aussehen, Größe und Gewicht der Tabletten ist die Bewertung hinsichtlich der Anwenderfreundlichkeit durchgeführt. Tabletten mit einem Durchmesser oder einer Länge unter 10 mm werden als klein, 10 bis 14 mm als mittelgroß und über 14 mm als groß bezeichnet.

Dosierung

Die Dosierungen sowie Angaben zur Dosisanpassung sind den aktuellen Fachinformationen entnommen [16–22]. Alle AT₁-Antagonisten werden üblicherweise einmal täglich morgens eingenommen. Die Einnahme der Tabletten kann sowohl mit als auch ohne Nahrung erfolgen, da ein Einfluss der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit nur gering ist.

Pharmakokinetik

Gegenüber der Mastertabelle werden unter diesem Punkt weitere Angaben zu Bioverfügbarkeit, pharmakologisch aktiven Metaboliten sowie zur Proteinbindung gemacht. Obwohl die Substanzen zum weitaus größten Teil an Plasmaproteine gebunden sind, konnten in Untersuchungen keine Wechselwirkungen hinsichtlich Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung festgestellt werden.

Relevante Nebenwirkungen

Die AT₁-Antagonisten sind im Allgemeinen sehr gut verträgliche Substanzen. Nebenwirkungen treten insgesamt selten auf. Trockener Reizhusten kommt wesentlich seltener vor als bei ACE-Hemmern, worin der therapeutische Vorteil der AT₁-Antagonisten besteht.

Relevante Wechselwirkungen

Die AT₁-Antagonisten außer Eprosartan weisen zumindest eine geringe Affinität zu dem Cytochrom-P450-Isoenzym 2C9 auf. Losartan hat zusätzlich Affinität zu CYP2C19. Losartan und Irbesartan zeigen eine mittlere Affinität für CYP1A2 und CYP3A4. Trotz dieses theoretischen Potenzials für Wechselwirkungen sind diese klinisch nicht beobachtet worden und lediglich für Losartan und Irbesartan über CYP2C9 wahrscheinlich [23].

Dokumentation

Um die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung der einzelnen Substanzen abschätzen zu können, wurden die Hersteller in einem standardisierten Schreiben angefragt. Die entsprechenden Angaben werden uninterpretiert wiedergegeben [24].

Kosten DDD

Da die Kosten der Antihypertensiva in den Krankenhäusern nicht den Preisen im niedergelassenen Bereich vergleichbar sind, werden zur Orientierung die Kosten je Therapietag bei vertragsärztlicher Verordnung aufgeführt. Als Grundlage zur Berechnung dient der aktuelle Apothekenverkaufspreis der jeweils größten Packung ohne Abschläge [12]

Tab. 1. Vergleichstabelle Angiotensin-Rezeptorantagonisten (Stand 01/2005)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

)	1		`				
Substanzname	Candesartan- cilexetil	Eprosartan	Irbesartan	Losartan	Olmesartan- medoxomil	Telmisartan	Valsartan
Handelsname (Beispiele)	Atacand [®] , Blopress [®]	Teveten [®] mono, Aprov Emestar [®]	Aprovel TM , Karvea TM	Lorzaar®	Olmetec®, Votum®	Micardis®, Kinzalmono®	Diovan [®] , Provas [®]
1 Zugelassene Indikationen [16–22]	1 [16–22]						
1.1 Hauptindikation (relevant für folgenden Vergleich)	Essenzielle Hypertonie	Essenzielle Hyper- tonie	Essenzielle Hypertonie	Essenzielle Hypertonie	Essenzielle Hypertonie	Essenzielle Hypertonie	Essenzielle Hypertonie
1.2 Weitere Indikationen	Herzinsuffizienz	Keine	Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensi- ven Behandlung	Diabetische Nierenerkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung Chronische Herzinsuffizienz, wenn die Behandlung mit einem ACE-Hemmer wegen Unverträglichkeit oder Gegenanzeige nicht geeignet ist	Keine	Keine	Keine (Zulassung zur Herzinsuffizienz beantragt [24])
2 Formulierungen							
2.1 Anzahl [12, 16–22]	Tabletten (4/8/16/ 32 mg)	Tabletten (600 mg)	Filmtabletten (75/150/ 300 mg)	Filmtabletten (12,5/50/100 mg)	Filmtabletten (10/20/ 40 mg)	Tabletten (20/40/80 mg)	Filmtabletten (80/160 mg)
2.2 Teilbarkeit [13, 15]	Teilbar (Bruchrille)	Keine Bruchrille, theoretisch teilbar	Keine Bruchrille, theoretisch teilbar	12,5-mg-Filmtablette keine Bruchril- le, theoretisch teilbar; 50-mg-Filmtablette teilbar (Bruchrille) 100-mg-Filmtablette nicht teilbar (keine Bruchrille, elliptische Form)	Keine Bruchrille, theoretisch teilbar	20-mg-, 80-mg-Tabletten keine Bruchrille, theore- tisch teilbar 40-mg-Tablette teilbar (Bruchrille)	Teilbar (Bruchrille)
2.3 Sondengängigkeit [13,14]	Zermörserbar	Zermörserbar	Zermörserbar	Zermörserbar	Zermörserbar	Zermörserbar	Zermörserbar
2.4 Anwenderfreundlichkeit [15,12]	Kleine runde bzw. Oblong mittelgroße (32 mg) Tablette Tabletten (Durchmesser 19 mm) 7/9,5 mm)	Oblonge große Tablette (Länge 19 mm)	Mittelgroße bis große oblonge Tabletten (Länge 10, 13 und 16 mm)	Kleine oblonge und mittelgroße oblonge bzw. elliptische Tabletten (Länge 8, 11 und 12 mm)	Kleine runde Tabletten (Durchmesser 7/9 mm) und oblonge große Tab- lette (Länge 15 mm)	Kleine runde Tablette (Durchmesser 7 mm) und oblonge mittelgroße und große Tabletten (Länge 12 und 16 mm)	Kleine runde Tablette (Durchmesser 8 mm) und oblonge mittelgroße Tab- lette (Länge 14 mm)
3 Dosierung (Hauptindikation) [16–22]	on) [16–22]						
3.1 Dosierung							
3.1.1 Initialdosis Erhaltungsdosis Tageshöchstdosis	4 mg 4–16 mg 32 mg	600 mg 600 mg 600 mg	150 mg 75–300 mg 300 mg	50 mg 50–100 mg 150 mg	10 mg 20 mg 40 mg	40 mg 20–80 mg 80 mg	80 mg 80–160 mg 160 mg
3.1.2 Äquivalenzdosis orientiert 3.1.2.1 an mittlerer Erhaltungs-	. 8 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
3.1.2.2 an Studien [33]	16 mg	800 mg	150 mg	100 mg	20 mg	40 mg	160 mg

Substanzname	Candesartan- cilexetil	Eprosartan	Irbesartan	Losartan	Olmesartan- medoxomil	Telmisartan	Valsartan
Handelsname (Beispiele)	Atacand [®] , Blopress [®]	Teveten® mono, Emestar®	Teveten® mono, Aprovel™, Karvea™ Emestar®	Lorzaar®	Olmetec®, Votum®	Micardis®, Kinzalmono®	Diovan [®] , Provas [®]
3.2 Dosisanpassung							
3.2.1 Alter	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpas- sung	Keine Dosisanpassung, ggf. initiale Tageshöchstdosis 75 mg	Keine Dosisanpassung	Tageshöchstdosis 20 mg	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
3.2.2 Leberinsuffizienz	Initialdosis 2 mg bei leichter bis mäßig schwerer Leberinsuffi- zienz; keine Erfahrung für schwere Leber- insuffizienz; Cholestase ist Kontraindikation	Begrenzte Erfah- rungen; schwere Leberinsuffizienz ist Kontraindikation	Keine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz; keine klinische Erfahrung bei schwerer Leberinsuf- fizienz	Keine Angaben; Schwere Leberinsuffizienz ist Kon- traindikation	Keine Erfahrungen bei Patienten mit Leberin- suffizienz, Behandlung nicht empfohlen	Bei leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz max. 40 mg; schwere Leberinsuffizienz ist Kontraindikation	Bei leichter bis mittel- schwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase Tages- höchstdosis 80 mg
3.2.3 Niereninsuffizienz	Bei mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion An- fangsdosis von 2 mg einmal täglich; keine Erfahrung für Cl _{Creatinin} <15 ml/min	Keine Dosisanpas- sung bei Cl _{Creatinin} >30 ml/min	Keine Dosisanpassung, nur bei Patienten mit Hämo- dialyse Initialdosis 75 mg	Keine Dosisanpassung	Tageshöchstdosis 20 mg, keine Anwendung bei Cl _{Crestinin} < 20 ml/min	Keine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz	Keine Dosisanpassung; kontraindiziert bei Cl _{Creatinin} < 10 ml/min
3.2.4 Dialysierbarkeit	Nein	Nein	Nein	Nein (weder Losartan noch Metaboliten)	Keine Daten	Nein	Nein
4 Pharmakokinetik [16-22]							
4.1 Bioverfügbarkeit	Ca. 14%	Ca. 13%	% 08-09	Ca. 33 % (nach First-pass)	Ca. 25 %	Ca. 50%	23 %
4.2 Pharmakologisch aktive Metaboliten	Keine	Keine	Keine	Ein Metabolit (ca. 14%)	Keine	Keine	Keine
4.3 Proteinbindung	%66<	%86	Ca. 96%	%66<	% 66 <	% 66 <	94-97%
5 Relevante unerwünschte Wirkungen [16–22] Insgesamt geringes Nebenwirkungspotenzial	Wirkungen [16–22] Ins	sgesamt geringes Nebe	enwirkungspotenzial				

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

6 Relevante Wechselwirkungen [16–21]	gen [16–21]						
6.1 Arzneimittel	Verstärkende Wirkung in der Kombination mit anderen Anti Kombination mit anderen Kalium-sparenden oder Kalium-h Bei gleichzeitiger Gabe von Lithiumsalzen wurden vereinzel sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.	n der Kombination mit en Kalium-sparenden v von Lithiumsalzen wu r Serum-Lithium-Spieg	Verstärkende Wirkung in der Kombination mit anderen Antihypertensiva. Kombination mit anderen Kalium-sparenden oder Kalium-haltigen Arzneimi Bei gleichzeitiger Gabe von Lithiumsalzen wurden vereinzelt ein reversibler sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.	Verstärkende Wirkung in der Kombination mit anderen Antihypertensiva. Kombination mit anderen Kalium-sparenden oder Kalium-haltigen Arzneimitteln kann zu Hyperkaliämien führen. Bei gleichzeitiger Gabe von Lithiumsalzen wurden vereinzelt ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung wird daher eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.	iionen und der Toxizität be	erichtet. Bei gleichzeitiger An	wendung wird daher eine
	Keine klinisch re- levanten Wechsel- wirkungen (geprüft: Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva [z. B. Ethinylestradiol/ Levonorgestrel], Glibenclamid und Ni- fedipin)	Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen (geprüft: Digoxin, Warfarin, Glibencla- mid oder Ranitidin. Ketoconazol und Fluconazol)	Substrat von CYP2C9 ; in vitro beschriebene Interaktionen ohne klinische Relevanz (geprüft: Warfarin, Tolbutamid, Digoxin und Nifedipin)	Rifampicin und Fluconazol verringern die Plasmakonzentrati- onen des aktiven Metaboliten von Losartan. Zu den Klinischen Folgen hiervon liegen keine Daten vor. Substrat von CYP3A4 und CYP2C9; keine klinisch signifikan- ten Wechselwirkungen mit Hydro- chlorothiazid, Digoxin, Warfarin, Gi- metidin, Phenobarbital, Ketoconazol und Erythromycin	Keine klinisch relevan- ten Interaktionen (ge- prüft: Warfarin, Digoxin, Hydrochlorothiazid, Pravastatin). Keine CYP-Interaktio- nen bekannt.	Für Digoxin 20%iger (bis zu 39%iger) Anstieg der mittleren Digoxin-Plasma-Konzentration (Plasmaspiegel überwachen!) Geringer Anstieg von C _{max} (um den Faktor 1,34) des Metaboliten von Simvastatin und eine schnellere Elimination Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Warfarin, Hydrochlorothiazid, Glibenclamid, Ibuprofen, Paracetamol und Amlodipin	Keine klinisch signifikan- ten Wechselwirkungen (geprüft: Cimetidin, War- farin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlo- dipin und Glibenclamid)
6.2 Nahrungsmittel	Keine klinisch relevante	Beeinflussung durch	gleichzeitige Einnahme mit od	Keine klinisch relevante Beeinflussung durch gleichzeitige Einnahme mit oder ohne eine Mahlzeit. Die Einnahme ist unabhängig von einer Mahlzeit möglich.	st unabhängig von einer N	Aahlzeit möglich.	
7 Klinischer Nutzen belegte Wirksamkeit in Studien mit klinischen Endpunkten, ggf. auch aktuell laufende Studien [24], siehe auch Diskussion unter [26]	SCOPE (Hypertonie, ca. 5000 Patienten) [3, 4] CHARM (Studienprogramm zu Herzinsuffizienz, 7 601 Patienten) [27].	Studien zur Blutdrucksenkung Aktuell keine Endpunktstudie zu Herzinsuffizienz; MOSES (Endpunktstudie zu Schlaganfallsekundärprophylaxe) [31]	2 Zulassungsstudien Hypertonie, Endpunktstudie Prime-Studienprogramm (RMA-2 [35], IDNT [36]); aktuell I-PRESERVE (Endpunktstudie zu Herzinsuffizienz mit 3 600 Patienten) [32]	Inzwischen über 5 000 Studien zu Losartan. Aktuelle Endpunktstudien ELITE II, RENAAL, LIFE und OPTIMAAL; die HEAAL-Studie läuft derzeit noch.	7 Studien zur Blut- drucksenkung [28]. Bisher keine Endpunkt- studien.	"Eine Vielzahl Zulassungs- relevanter Studien." Aktuell ONTARGET [29] (Endpunktstudie) mit 30 000 Patienten.	"Eine Reihe von Studien" zur Blutdrucksenkung. Aktuell Mortalitätsstudien mit 45 000 Patienten.
8 Dokumentation							
8.1 Anzahl Patienten in Studien (weltweit)	Ca. 10000 in Zulas- sungsstudien	7734 Patienten in Studien, 42450 in Anwendungsbeob- achtungen	Ca. 6 000 (in 11 Studien), ca. 180 000 Patienten in AWB veröffentlicht (Aprovel)	Ca. 23 000 in Endpunktstudien	5 300 (in abgeschlossenen Studien)	6 000 (bisher in kontrollier- 45 000 (in z. T. noch ten Studien eingeschlos- laufende Studien ei sen) schlossen)	45 000 (in z.T. noch laufende Studien einge- schlossen)
8.2 Anzahl behandelter Patienten (weltweit/Deutschland)	Ca. 14 Mio. Patienten- jahre/530 000 pro Jahr	Weltweit etwa 447 000 Patientenjahre/ keine Angaben	28 Mio. Verordnungen/ ca. 1,3 Mio. Verordnungen jährlich	12 Mio./keine Angaben	170 000 (05–10/2002)/ 110 000 (10/2002– 04/2003)	1,75 Mio./160 000	Keine Angaben/8,3 Mio. Verordnungen seit 1997
9 Kosten DDD Ambulante Tagestherapiekosten bei mittlerer Erhaltungsdosis [12]	0,88 Euro (8 mg/N3)	0,86 Euro (600 mg/N3)	0,92 Euro (150 mg/N3)	0,92 Euro (50 mg/N3)	0,76 Euro (20 mg/N3)	0,99 Euro (40 mg/N3)	0,92 Euro (80 mg/N3)

sowie die mittlere Erhaltungsdosis gemäß Angaben in der Fachinformation.

Generika

Wegen der bestehenden Patente sind keine AT₁-Antagonisten als Generika auf dem Markt, weshalb diese Angaben in der Tabelle entfallen. Soweit Mehrfachvermarktungen bekannt sind, wurden diese bei den beispielhaft genannten Handelsnahmen aufgeführt. Die Preise der jeweiligen Präparatepaare sind identisch.

Literatur

- Deutsche Hochdruckliga. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Deutsche Hypertonie Gesellschaft. 17. Aufl. November 2002. Heidelberg.
- Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2002;39:463-70.
- Lewis EJ et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
- 4. Keane WF, et al. The risk of developing endstage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int 2003;63:1499-507.
- Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Lancet 1997;349:747-52.
- 6. Pitt B et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582-7.
- Cohn JN, Tognoni G. The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345: 1667–75.

- Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
- Efficacy Supplements Approved in Calendar Year 2003. http://www.fda.gov/cder/rdmt/ ESCY03AP.HTM.
- Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J, Argaya Roca M, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. Am J Med Sci 2001;321:336-41.
- 11. Krämer I, für die AABG-Arbeitsgruppe der ADKA. §115c SGBV gemäß Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG). Krankenhauspharmazie 2003;24:202-7.
- 12. ABDA-Datenbank. ABDATA, Eschborn. Stand 1. November 2004.
- Pecar A, Vetter-Kerkhoff C. Orale Arzneimittel, Einnahmehinweise und Teilbarkeit, München: Zuckschwerdt, 2001.
- 14. Pfaff A. Anwendungshinweise zu Peroralia bezüglich ihrer Einnahmezeiten und ihrer Sondengängigkeit. http://www.pharmatrix.de/ sonde.
- Gelbe Liste Identa 2003. Neu-Isenburg: Medi-Media, 2002. www.identa.de
- Fachinformation Atacand 4/8/16/32 mg. Stand: 11/2004.
- 17. Fachinformation Teveten mono 600 mg Stand 12/2002. www.fachinfo.de.
- Fachinformation Karvea 75/150/300 mg Stand 03/2004.
- 19. Fachinformation Lorzaar Stand 04/2003. www.fachinfo.de.
- 20. Fachinformation Votum Stand 06/2004. www.fachinfo.de.
- 21. Fachinformation Micardis 20/40/80 mg Stand 01/2004. www.fachinfo.de.
- 22. Fachinformation Diovan Filmtabletten Stand 03/2004. www.fachinfo.de.
- 23. Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. Eur J Clin Pharmacol 2000;56: 135-40.
- 24. Herstellerangaben der jeweiligen medizinischwissenschaftlichen Abteilungen.
- 25. Eigene Einschätzung.

- 26. Ball SG, White WB. Debate: angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers a gap in evidence-based medicine. Am J Cardiol. 2003:91:15-21.
- 27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759-66.
- Puchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. J Hypertens 2001;19 Suppl 1:S41-8.
- Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. Am J Cardiol 2003;91:28-34.
- OPTIMAAL: Captopril nach Herzinfarkt besser als Losartan. Arzneitelegramm 2002;33: 90-1.
- 31. Major ongoing stroke trials. Stroke 2000;31: 2536-42
- Presseveröffentlichung der Fa. Sanofi-Synthelabo, http://www.sanofi-synthelabo.co.jp/jp/pdf/2002/31-030902-I-PRESERVE-e.pdf
- Dominiak P, Häuser W. Äquivalenzdosen der in Deutschland verfügbaren AT₁-Antagonisten. Dtsch Med Wochenschr 2003;128:2315-8.
- 34. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J Am Coll Cardiol 2004;44:1175-80.
- 35. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.
- 36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.

Klinische Studien

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Tirofiban in höherer Dosierung – keine vermehrten Blutungskomplikationen

Der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Tirofiban erweist sich in einer Dosierung von 25 μ g/kg als Bolus und einer anschließenden 18-stündigen Infusion von 0,15 μ g/kg pro min bei koronaren Stent-Implantationen als vergleichbar sicher wie Abciximab.

Das Einsetzen von Stents erfolgt bei vielen Patienten unter dem Schutz von Thrombozytenfunktionshemmern. Zu dieser Gruppe gehören die Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptorblocker wie Abciximab (ReoPro®) und Tirofiban (Aggrastat®). Allerdings besteht noch kein Konsens über die Dosierung von Tirofiban - die bisher eingesetzten Dosierungen (10 µg/kg Bolus, anschlie-Bende Infusion von 0,15 µg/kg/min) sind möglicherweise für eine effiziente, rasch einsetzende Plättchenhemmung zu gering. In einer Studie wurden Wirksamkeit und Blutungsrisiken einer höheren Tirofiban-Dosierung untersucht.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Dazu wurden retrospektiv zwei Gruppen von Patienten miteinander verglichen. Die Patienten unterzogen sich einer perkutanen Stent-Implantation (überwiegend über einen femoralen Zugang), die angiografischen Charakteristika der Patienten waren vergleichbar, die Eingriffe erfolgten im gleichen Katheterlabor. In der ersten Kohorte erhielten 280 von 802 Patienten (34,9 %) Abciximab, in der zweiten Kohorte 274 von 716 Patienten (38,3 %) Tirofiban. Therapieentscheidung und Dosierung war dem behandelnden Arzt überlassen. Aufgrund interner Katheterlabor-Richtlinien kann aber auf ein einheitliches Prozedere bei den beiden Kohorten geschlossen werden. Die Behandlung mit Abciximab erfolgte durch einen 0,25-mg/kg-Bolus, gefolgt von einer zwölfstündigen Infusion von 0,125 μg/kg pro min. Tirofiban wurde als 0,25-µg/kg-Bolus gefolgt von

einer 18-stündigen Infusion von 0,15 µg/kg pro min gegeben.

Primäre Endpunkte waren schwerwiegende Blutungen (z. B. hämorrhagischer Schlaganfall, gastrointestinale Blutungen) und Komplikationen an der Einstichstelle (z. B. femorale Hämatome mit einem mehr als 15%igen Abfall des Hämatokritwerts). Darüber hinaus wurden kardiale Komplikationen bis zu 30 Tage nach dem Eingriff ermittelt (z. B. Myokardinfarkt). Alle Patienten erhielten nach der Stent-Implantation über vier Wochen Ticlopidin und Acetylsalicylsäure.

Die GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wurden in 51 % der Fälle vor dem perkutanen Koronareingriff gegeben, 48,4 % erhielten die Medikation während des Eingriffs. Schwere Blutungs-

komplikationen traten bei vier Patienten unter Abciximab und bei keinem Patienten unter Tirofiban auf (1,4% vs. 0%; p=0,12), Komplikationen an der Injektionsstelle waren vergleichbar (3,6 vs. 3,3%; p=0,96). Auch bei den kardialen Zwischenfällen innerhalb von 30 Tagen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (7,1% vs. 5,8%; p=0,65).

25 µg/kg als Bolus sind sicher

Die bisher gegebene Bolus-Dosierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockers Tirofiban zur Hemmung der Thrombozytenfunktion, beispielsweise im Rahmen von perkutanen Koronareingriffen, ist mit 10 μg/kg wahrscheinlich zu gering. Eine höhere Bolus-Dosierung mit 25 μg/kg ist sicher und wird nicht mit einer erhöhten Blutungsrate erkauft. Nun sollte diese Tirofiban-Dosis in einer prospektiven Vergleichsstudie noch einmal untersucht werden.

Quelle

Danzi GB, et al. Safety of a high bolus dose of tirofiban in patients undergoing coronary stent placement. Catheter Cardiovasc Interv 2004;61: 179–84.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Ansprechen auf Gefitinib

Etwa 10 % aller Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkrebs sprechen auf den Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (Iressa®, in Deutschland noch nicht im Handel*) an. Bei der Mehrheit dieser Patienten ist eine Mutation im Bereich der ATP-Bindungstasche der Tyrosinkinase-Domäne nachweisbar. Diese Mutation führt zu einer erhöhten Aktivität des Rezeptors.

In der Entstehung einer Reihe von soliden Tumoren spielt die Überexprimierung von Proteinen aus der Reihe der Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor (human epidermal growth factor receptor, HER) eine entscheidende Rolle. In diese Familie gehört auch EGFR (epidermal growth factor receptor), bekannt auch unter dem Namen HER1. Es handelt sich hierbei um eine transmembranäre Rezeptor-Tyrosinkinase, die therapeutisch durch den Antikörper Gefitinib blockiert werden kann. Gefitinib wurde im Jahr 2003 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die Third-Line-Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkrebses zugelassen.

Allerdings sprechen im Durchschnitt lediglich 10% der Patienten auf die Behandlung an, diese aber sehr gut. Um die zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen, wurde DNS aus Lungengewebsproben von Respondern und Non-Respondern isoliert, die 28 EGFR-Exons amplifiziert und exprimiert, um deren Funktion besser zu verstehen.

Bei acht von neun Patienten, die gut auf Gefitinib angesprochen hatten, konnten Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR-Gens identifiziert werden, dagegen bei keinem der sieben Patienten ohne Ansprechen (p < 0,001). Die meisten Patienten in der Responder-Gruppe waren Frauen, die nie oder vor sehr langer Zeit geraucht hatten. Ähnliche Mutationen, ebenfalls alle im Bereich der ATP-Bindungstasche der Tyrosinkina-

se-Domäne, wurden bei zwei von 25 Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkrebs nachgewiesen (8%), die noch nicht mit Gefitinib behandelt worden waren.

In vitro zeigten die EGFR-Mutanten eine doppelt oder dreifach höhere Aktivität verglichen mit der Aktivierung des Wildtyp-Rezeptors. Auch hielt die Aktivierung des Rezeptors über einen sehr viel längeren Zeitraum an.

Patienten gezielt identifizieren

Die Studie ist in mehrerer Hinsicht bemerkenswert. Sie liefert zum einen eine plausible Erklärung für das Ansprechen oder Nichtansprechen von Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkrebs. Zum anderen könnte sich durch den gezielten Nachweis dieser "Response-Mutation" die Behandlung der 10% von Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialtumor und EGFR-Mutation erheblich verbessern, indem sie Gefitinib als First-Line-Therapie erhalten.

Weiterhin sollte auch der Frage nachgegangen werden, warum sich die EGFR-Mutationen gehäuft bei Frauen finden und diese einen Lungenkrebs entwickeln, ohne dem Hauptrisikofaktor, dem Rauchen, in der Zeit vor und während der Tumorentstehung ausgesetzt gewesen zu sein.

Quellen

Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004;350:2129-39.

Green MR: Targeting targeted therapy. N Engl J Med 2004; 350:2191-3.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

*Iressa® ist in Japan, den USA und der Schweiz zugelassen. In Deutschland wird die Zulassung derzeit nicht weiterverfolgt wegen der enttäuschenden Studienergebnisse der ISEL-Studie (Survival evaluation in lung cancer), bei der unter Gefitinib im Vergleich zu "best supportive care" bei Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte

Antibiotika

Definierter Wechsel von Antibiotika reduziert Resistenzbildung

Definiertes und wiederholtes Wechseln der im Krankenhaus eingesetzten Antibiotika reduziert vermutlich die zunehmende Antibiotika-Resistenz. Allerdings ist die Studienlage für eine genauere Abschätzung der Effektivität dieser Maßnahme noch relativ dürftig.

Bakterien, die resistent gegenüber den eingesetzten Antibiotika werden, stellen ein vor allem in Krankenhäusern bekanntes Problem dar. Seit rund 20 Jahren wird unter anderem ein definiertes, wiederholtes Wechseln der eingesetzten Antibiotika/Antibiotika-Klassen nach einem fest vorgeschriebenen Zeitplan ("Antibiotika-Cycling") als mögliche Strategie diskutiert, um die Resistenzbildung wenn möglich zu verhindern oder zu minimieren. Nicht abschließend geklärt sind dabei wesentliche Aspekte des Antibiotika-Cyclings:

Wechsel innnerhalb oder zwischen verschiedenen Substanzklassen

- Durchführung auf einer Station oder im gesamten Krankenhaus
- Zeitlicher Rahmen
- Vermeidung oder Kontrolle einer Resistenzbildung.

In der Literatur wird häufig auf das Potenzial dieser Methode hingewiesen, selten dagegen finden sich Hinweise auf die Effektivität des Antibiotika-Cyclings.

Um die Effektivität des Antibiotika-Cyclings beurteilen zu können, wurden in einer qualitativen Literaturübersicht entsprechende, bereits publizierte, klinische Daten zusammenfassend ausgewertet. Die systematische Daten-

banksuche ergab elf klinische Studien zu diesem Thema. Allerdings erfüllten nur vier Studien grundsätzliche Kriterien des Antibiotika-Cyclings und hielten zudem den Anforderungen dieser systematischen Übersichtsarbeit, in Form eines so genannten "Cochrane-Reviews" ("Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group", 2002), stand. Zwei dieser vier Studien konzentrierten sich auf Gentamicin-resistente, aerobe, gramnegative Bakterien (AGNB). In beiden Fällen wurde die Therapie von Gentamicin auf Amikacin umgestellt, wodurch ein Rückgang des Anteils Gentamicin-resistenter AGNB erreicht wurde. Dieser Anteil nahm jedoch nach Aufhebung der Gentamicin-Restriktion nach einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten wieder zu.

In der dritten Studie wurde die Antibiotika-Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie verändert. Die Patienten waren häufig mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE) kolonisiert. Nach dem Austausch von Ceftazidim als Standardmedikation durch Piperacillin/ Tazobactam und der Einführung einer strikten Infektionskontrolle ging die Rate von GRE-kolonisierten Patienten in den folgenden acht Monaten deutlich zurück. Der Wechsel zurück zu einer Gabe von Ceftazidim resultierte in einem erneuten Anstieg von GRE-Kolonien bei Patienten.

In der vierten Studie wurde versucht, die Kolonisation mit mehrfachresistenten AGNB auf einer Neugeborenen-Intensivstation durch Antibiotika-Cycling zu reduzieren. Zu den monatlich ausgetauschten Antibiotika gehörten Gentamicin, Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim. Verglichen mit einer Kontrollgruppe wurden in der Cycling-Gruppe keine signifikanten Unterschiede in der Kolonisation mit mehrfachresistenten AGNB und nosokomialen Infektionen gesehen.

Insgesamt konnte in drei der vier Studien eine Reduktion des Anteils resistenter Bakterien durch Antibiotika-Cycling gezeigt werden. Nach erneuter Gabe des zuvor ausgetauschten Antibiotikums wurde aber schnell wieder der ursprüngliche Anteil an resistenten Bakterien festgestellt.

Fazit: Eine abschließende Bewertung der Effektivität des Antibiotika-Cyclings, durch das die Resistenzbildung bei Bakterien verhindert oder reduziert werden soll, ist den vorliegenden Daten zufolge nicht sinnvoll. Die angewendeten Auswahlkriterien dieser systematischen Übersichtsarbeit schlossen zum einen über zwei Drittel der zu diesem Thema publizierten Daten aus und berücksichtigten Studien, die insgesamt nicht standardisiert (z. B. allgemeine Bedingungen auf den Stationen und Dauer der einzelnen Antibiotika-Zyklen) waren. Die geschilderten Ergebnisse sollten vielmehr als Anregung aufgegriffen und in ausreichend großen Studien berücksichtigt werden, um die vermutete Effektivität des Antibiotika-Cyclings in der Reduktion der Resistenzbildung bewerten zu können. Gleichzeitig dürfen aber andere Maßnahmen in diesem Zusammenhang nicht vernachlässigt werden. Dazu gehört die eigentlich selbstverständliche gründliche Reinigung der Stationen, die Schulung der Mitarbeiter im richtigen Umgang mit den Antibiotika, die Einführung einer standardsierten Verordnungspraxis und insbesondere eine bessere Kontrolle der Patienten-Compliance.

Quellen

Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. J Antimicrob Chemother 2004;Advance Access published November, 1–4.

Masterton RG. Antibiotic cycling: more than it might seem? J Antimicrob Chemother 2005; 55:1–5.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Aus Forschung & Entwicklung

Herzinfarkt

Stammzellen steigern Herzleistung

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden adulte autologe Stammzellen zur Regeneration geschädigten Herzmuskelgewebes erfolgreich eingesetzt. Die Auswurffraktion des linken Ventrikels wurde durch die intrakoronare Injektion von Knochenmarkzellen um 6,7 Prozentpunkte gesteigert.

Bei einem Herzinfarkt – meist durch thrombotischen Verschluss von Herzkranzgefäßen verursacht – kommt es zu einer Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr in der Infarktzone und damit zum Untergang von Herzmuskelzellen. Als Folge setzen in Abhängigkeit von der initialen Infarktgröße strukturelle Umbauvorgänge am Herzmuskel ein (Remodeling), die die Herzfunktion weiter reduzieren. Ein positiver Einfluss von Stammzellen auf die Regeneration von

Herzmuskelgewebe nach einem Herzinfarkt wurde bereits vereinzelt postuliert.

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 60 Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten, konnte nun gezeigt werden, dass die intrakoronare Injektion adulter autologer Stammzellen die Auswurffraktion des linken Ventrikels steigert.

Bei den 60 Patienten erfolgte kurz nach dem Infarkt eine Koronarangioplastie (PCI) mit Stentimplantation, um das verschlossene Herzkranzgefäß möglichst rasch wieder zu eröffnen und damit den Untergang von Herzmuskelzellen zu minimieren. Die Hälfte der Teilnehmer erhielt im Anschluss eine übliche medikamentöse Therapie, den anderen wurden zusätzlich etwa fünf Tage nach der PCI adulte autologe Stammzellen intrakoronar (in das wiedereröffnete Herzkranzgefäß) injiziert. Nach sechs Monaten wurde die Auswurffraktion des linken Ventrikels bestimmt: Patienten, denen autologe Stammzellen injiziert worden waren (Stammzell-Gruppe), zeigten eine durchschnittlich um 6,7 Prozentpunkte erhöhte Auswurffraktion, in der Kontrollgruppe (allein medikamentös nachbehandelte Patienten) war sie lediglich um 0,7 Prozentpnkte gesteigert (Abb. 1). Inwiefern die Patienten auch dauerhaft von einer

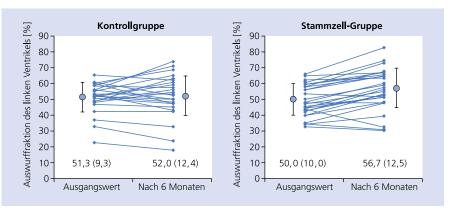


Abb. 1. Die Auswurffraktion des linken Ventrikels war 6 Monate nach Studienbeginn in der Stammzell-Gruppe um 6,7 Prozentpunkte gestiegen, in der Kontrollgruppe dagegen kaum

solchen Therapie profitieren und ob dadurch ein späteres Herzversagen verhindert werden kann, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Unklar ist, wie sich die gesteigerte Auswurffraktion des linken Ventrikels durch

die Stammzell-Injektion in die wiedereröffneten Herzkranzgefäße nach einem Infarkt erklären lässt. Vermutet werden parakrine Effekte durch proangiogenetische Faktoren, die von den Stammzellen freigesetzt werden. Unwahrscheinlich erscheint dagegen, dass die Stammzellen zu Herzmuskelzellen ausdifferenzieren und in das geschädigte Gewebe einwachsen.

Die Aufklärung molekularer Aspekte, die den beobachteten positiven Effekten der Stammzell-Injektion zugrunde liegen, könnte auch wegbereitend für die Entwicklung neuer Arzneistoffe sein.

Ouellen

Wollert K, et al. Intracoronary autologous bonemarrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 2004;364:141–8.

Hescheler J, et al. Searching for reputability: first randomised study on bone-marrow transplantation in the heart. Lancet 2004;364:121–2.

Dr. Annette Schlegel, Stuttgart

Therapiehinweise

HIV-Therapie

Initiale Kombination mit Efavirenz bewährt

Der nicht nucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) Efavirenz (Sustiva®) gilt als Standard für die initiale HIV-Therapie. Die Kombination mit zwei nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) ist nach den Ergebnissen klinischer Prüfungen fünf Jahre lang wirksam und verträglich. Studiendaten wurden auf einem von der Firma Bristol-Myers Squibb veranstalteten Symposium beim internationalen HIV-Kongress in Glasgow vorgestellt.

In den amerikanischen Richtlinien (Department of Health and Human Services DHHS) wird empfohlen, bei bisher nicht vorbehandelten Patienten neben einem Therapieschema mit Proteasehemmer bevorzugt Efavirenz plus zwei NRTIs einzusetzen. In den britischen Richtlinien (British HIV Association Guidelines) wird empfohlen, eine NNRTI-haltige Kombination für die Erstbehandlung der HIV-Infektion einzusetzen, um Proteasehemmer für die folgenden Therapien zu sparen.

In einer offenen Langzeitstudie wird seit fünf Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit des NNRTI Efavirenz und des Proteasehemmers Indinavir (Crixivan®) verglichen. 422 nicht vorbehandelte Patienten erhielten einmal täglich Efavirenz und 415 Patienten zweimal täglich Indinavir jeweils kombiniert mit Zidovudin (Retrovir®) und Lamivudin (Epivir®). Nach 168 Wochen hatten mit Efavirenz noch 43 % aller randomisierten Patienten eine Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-

RNS Kopien/ml Blut, mit Indinavir waren es 23% (p < 0,0001). Diese Überlegenheit zeigt sich auch nach fünf Jahren Behandlung für die Zeit bis zum virologischen Versagen, die mit Efavirenz signifikant länger ist als mit Indinavir (p < 0,0001) (**Abb. 1**).

Zentralnervöse Nebenwirkungen von Efavirenz wie Alpträume, schlechter Schlaf oder Depression traten vor allem in den ersten vier Wochen der Behandlung auf. Diese Nebenwirkungen waren meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt und gut zu behandeln. Im Verlauf der Studie wurden keine weiteren ZNS-Nebenwirkungen beobachtet, und nach einem Jahr waren die Raten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Spät auftretende oder lang anhaltende psychiatrische Ereignisse scheinen nicht mit Efavirenz in Zusammenhang zu stehen.

In einer Vergleichstudie mit mehr als 1 200 Therapie-naiven Patienten war die Rate der ZNS-Nebenwirkungen nach 48 Wochen Behandlung mit Efavirenz oder dem NNRTI *Nevirapin* (Viramune®) gleich (5,5 versus 3,6 %, p = 0,337). Auch die Wirkungen auf die Lipidwerte waren vergleichbar. Nevirapin war jedoch hepatotoxischer als Efavirenz.

Da Efavirenz eine geringe Hepatotoxizität hat, ist die Substanz für die Erstbehandlung von HIV-Patienten mit einer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion geeignet. Erhalten Patienten mit HIV wegen einer Tuberkulose *Rifampicin*, ist die Behandlung mit Efavirenz weiterhin wirksam, obwohl die Dosis des NNRTI bei gleichzeitiger Rifampicin-Therapie auf täglich 800 mg erhöht werden muss.

Efavirenz verringert die maximale Plasmakonzentration von *Methadon*, deshalb sollte bei Behandlung mit Efavirenz die Methadon-Dosis um 22% erhöht werden. Diese Dosiserhöhung hat jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit des NNRTI. Auch HIV-Patienten, die bereits eine psychiatri-

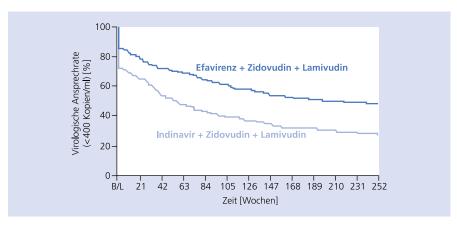


Abb. 1. Zeit bis zum virologischen Versagen bis Woche 252

sche Vorerkrankung haben, können mit Efavirenz behandelt werden.

Resistenz gegen Efavirenz wird meist durch die Mutation K103N ausgelöst. Da diese Mutation keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Proteasehemmern hat, bleiben nach einem virologischen Versagen der initialen Therapie mit Efavirenz weitere Behandlungsoptionen offen.

Quelle

Prof. Dr. med. Alain Lafeuillade, Toulon/ Frankreich, Dr. med. Jan van Lunzen, Hamburg, Symposium "Distinction across the class spectrum", veranstaltet von Bristol-Myers Squibb im Rahmen des 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14. November 2004.

> Andrea Warpakowski, Itzstedt

HIV-Therapie

Geboostertes Atazanavir – anhaltender Erfolg mit günstigem Lipidprofil

Der mit Ritonavir geboosterte Proteasehemmer Atazanavir ist bei stark vorbehandelten Patienten nach 96 Wochen Behandlung vergleichbar wirksam wie geboostertes Lopinavir. Atazanavir/Ritonavir hat jedoch ein günstigeres Lipidprofil und ist gastrointestinal besser verträglich. Aktuelle Daten wurden im Rahmen des internationalen AIDS-Kongresses 2004 in Glasgow präsentiert, ein Teil davon auf einem Symposium der Firma Bristol-Myers Squibb.

Das Boostern mit Ritonavir (Norvir®) in einer Dosierung, die antiretroviral nicht wirksam ist, erhöht die Talspiegel anderer gleichzeitig gegebener Proteasehemmer, indem es die Proteasehemmer-abbauenden Enzyme hemmt. Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) war der erste geboosterte Proteasehemmer, der zugelassen wurde, es erhöht jedoch langfristig die Triglycerid-Werte. Atazanavir (Reyataz®) hat dagegen auch mit Boosterung keinen Einfluss auf die Gesamtcholesterol-, LDL-Cholesterol-und Triglycerid-Werte.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden geboosterten Proteasehemmer zu vergleichen, wurden in einer internationalen, offenen Studie 358 vorbehandelte Patienten randomisiert in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt:

- Einmal täglich 300 mg Atazanavir und 100 mg Ritonavir (ATV/r),
- Einmal täglich 400 mg Atazanavir und 1 200 mg Saquinavir (Invirase®) (ATV/SQV)
- Zweimal täglich die fixe Kombination 400 mg Lopinavir/100 mg Ritonavir (LPV/r).

Die Behandlung folgte jeweils kombiniert mit dem nucleotidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer Tenofovir (Viread[®]) und einem nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI). Bei den Patienten hatten zuvor mindestens zwei Therapieregime bestehend aus Proteasehemmer, NRTI und NNRTI (nicht nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer) zu einem virologischen Versagen geführt. Die CD4-Zellzahl lag zu Beginn der Studie zwischen 283 und 318 Zellen/μl.

Die Auswertung nach 96 Wochen bestätigte die Ergebnisse der 48-Wochen-Analyse. Mit ATV/r verringerte sich die mittlere Viruskonzentration um 2,29 log-Stufen und mit LPV/r um 2,08 log-Stufen. Die Kombination ATV/SQV war den beiden anderen Therapieregimen schon nach 48 Wochen signifikant unterlegen. Bei Woche 96 waren im Atazanavir/r-Behandlungsarm (n = 120) noch 56 % und im Lopinavir/r-Arm (n = 123) 53 % der Patienten in der Studie. In der Intention-to-treat-Analyse erreichten 42 % der mit ATV/r

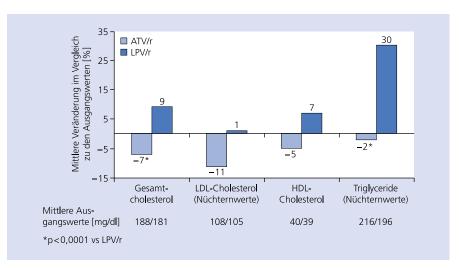


Abb. 1. Mittlere prozentuale Veränderung der Lipidwerte (Ausgangswert bis Woche 96, LPV/r = Lopinavir, Ritonavir, ATV/r = Atazanavir, Ritonavir)

behandelten Patienten <400 HIV-RNS-Kopien/ml Blut und 30% <50 Kopien/ml, mit LPV/r waren es 43% und 33%. In der On-Treatment-Analyse hatten jeweils 72% der Patienten eine Viruskonzentration <50 Kopien/ml. Die CD4-Zellen erhöhten sich in der ATV/r-Gruppe durchschnittlich um 160 Zellen/ml und in der LPV/r-Gruppe um 142 Zellen/ml.

Mit Lopinavir/r stiegen Gesamtcholesterol- und Nüchtern-Triglycerid-Werte mit Atazanavir/r sanken sie dagegen; der Unterschied war jeweils signifikant (**Abb. 1**). Unter LPV/r mussten mehr Patienten mit einem Lipidsenker behandelt werden (20% vs. 9%; p<0,05). Patienten, die mit ATV/r behandelt wurden, hatten weniger Durchfälle (3 vs. 13%; p<0,01) und nahmen daher auch weniger Antidiarrhoika ein (6% vs. 25%; p<0,0001), eine Gelbsucht entwickelten 7% und einen Sklerenikterus 3%. Die mit Atazanavir assoziierte benigne Hyperbilirubinämie (53%) ging nicht mit einem vermehrten Anstieg der Leberenzyme einher. Erhöhte Transaminasen Grad 3 bis 4 traten in allen untersuchten Behandlungsgruppen mit 2 bis 5% eher selten auf. Kein Patient musste jedoch die Studie wegen Gelbsucht oder Hyperbilirubinämie abbrechen.

Ouelle

Johnson M, et al. Long-term efficacy and durability of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in HIV-infected patients with multiple virologic failures: 96-week results from a randomized, open-label trial, BMS AI424045 [Poster]. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14. November 2004.

Dr. Jan van Lunzen, Hamburg, Prof. Dr. William Powderly, Dublin, Irland. Symposium "Distinction across the class spectrum?", veranstaltet von Bristol-Myers Squibb im Rahmen des 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14. November 2004.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Docetaxel

Längeres Überleben bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die auf eine hormonelle Behandlung nicht mehr ansprechen, steht mit Docetaxel (Taxotere®) eine Chemotherapie zur Verfügung, die nicht nur die Beschwerden lindert, sondern auch die verbleibende Überlebenszeit verlängert. Zwei Phase-III-Studien, die dies belegen, wurden bei einer Pressekonferenz der Firma sanofi aventis Ende Februar 2005 vorgestellt.

Das Prostatakarzinom ist ein altersabhängiger Tumor, an dem als häufigster Krebs des Mannes im Jahr 2005 in Deutschland mehr als die Hälfte der 70-bis 75-jährigen Männer erkrankt sein werden. Die positive Seite dieses Karzinoms ist, dass es nur bei etwa 10% der Betroffenen zum Tod führt. Mit Hilfe diagnostischer Maßnahmen, zum Beispiel des Tests auf PSA (Prostata-spe-

zifisches Antigen) können viele Erkrankung im frühen und dann noch heilbaren Stadium festgestellt werden.

Im Jahr 2005 wird bei etwa 70 % der Patienten die Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert werden. Etwa 20% werden einen lokal fortgeschrittenen Tumor haben, der aber immer noch zu 50% heilbar ist. Nur etwa 10% der Patienten werden einen primär metastasier-

ten Tumor haben, der dann allerdings unheilbar ist.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren steht die Bestrahlungsbehandlung und/oder Hormontherapie im Vordergrund. Bei primär metastasierter Erkrankung kann eine Hormontherapie für 3 bis 5 Jahre wirksam sein, dann können Chemotherapie-Regime eingesetzt werden. Die Hormontherapie durch Testosteron-Entzug ist auch die Standardtherapie der metastasierten Erkrankung. Im Mittel dauert es 18 Monate, bis der Tumor hormonunempfindlich wird. Die mediane Überlebenszeit beträgt dann etwa zwei Jahre. Mit der Einführung der Taxane in die Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms hat sich dies grundlegend geändert.

In zwei randomisierten Phase-III-Studien mit knapp 1800 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass die Pa-

tienten länger überlebten, wenn sie statt der bisherigen Behandlung mit Mitoxantron/Prednison (MP-Regime) eine Docetaxel-haltige Therapie erhalten. Unter Docetaxel kommt es außerdem häufiger zu einem deutlichen Abfall des PSA-Werts (PSA-Ansprechen), der mit einer Abnahme der tumorbedingten Beschwerden einhergeht, weshalb die Patienten unter Docetaxel auch eine bessere Lebensqualität angaben. In der dreiarmigen TAX-327-Studie war Docetaxel entweder dreiwöchentlich (75 mg/m²) oder wöchentlich (30 mg/ m²) mit Prednison kombiniert worden und mit Mitoxantron/Prednison verglichen worden. Mit beiden Docetaxelhaltigen Regimen kam es signifikant häufiger zu einem PSA-Abfall ≥50%, was sich im dreiwöchentlichen Docetaxel-Arm auch in einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit (18.9 vs. 16.4 Monate; p = 0.009) niederschlug. Dieser Unterschied bedeutet

eine relative Risikoreduktion von 24 %. Die Subgruppenanalyse ergab, dass Patienten unter 65 Jahren, Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Patienten ohne Schmerzen besonders lange überlebten. Dies spricht dafür, rezidivierte Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom frühzeitig mit Docetaxel zu behandeln und nicht erst tumorbedingte Beschwerden abzuwarten. Die Lebensqualitätsanalyse ergab für beide Docetaxel-haltigen Therapiearme signifikante Vorteile im Vergleich zum MP-Regime (alle 3 Wochen: p = 0.009; wöchentlich: p = 0,005). Weil das wöchentliche Regime gegenüber dem MP-Regime tendenzielle Überlebensvorteile zeigte und die Verträglichkeit sehr gut ist, wird dieses Regime auch für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand empfohlen.

Die Ergebnisse einer US-amerikanischen, randomisierten Phase-III-Studie (SWOG 9916) bestätigen den Über-

lebensvorteil, der mit Docetaxel beim hormonrefraktären Prostatakarzinom erreicht werden kann. In dieser Studie wurde Docetaxel mit Estramustin kombiniert. Im Median überlebten die Patienten 18 Monate im Vergleich zu 16 Monaten im MP-Kontrollarm, was einer relativen Risikoreduktion von 20% entspricht (p = 0.01).

Quellen

Prof. Dr. Peter Albers, Kassel, Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, Pressekonferenz "Längeres Leben beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. Neue Therapieoption mit Taxotere", Berlin, 24. Februar 2005, veranstaltet von sanofi-aventis.

Tannock F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351: 1502-12.

Petrylak DP, et al, Docetaxel and estramustin compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Eng J Med 2004;351: 1513-20.

sh

Anti-IgE-Antikörper

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Omalizumab bei schwerem allergischem Asthma

Bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma, die trotz Therapie mit hoch dosierten inhalierbaren Glucocorticoiden und langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika nicht zufrieden stellend therapiert werden können, reduziert der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab die Häufigkeit von Exazerbationen. Omalizumab ist als Xolair[®] in den USA bereits zugelassen, in Deutschland wird die Zulassung für Herbst 2005 erwartet, wie auf einer Veranstaltung der Firma Novartis im Rahmen des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Berlin berichtet wurde.

Bei den meisten Patienten mit allergischem Asthma bronchiale können die Symptome mit den bisher zur Verfügung stehenden Arzneimitteln so gut behandelt werden, dass ein fast normales Leben möglich ist. Bei etwa 10% der Patienten ist das aber nicht der Fall. Bei 4 Millionen Asthma-Kranken in Deutschland gibt es also 400000 Patienten, die nicht zufrieden stellend therapiert werden können. Für diese Klientel bietet der neue Anti-IgE-Antikörper eine Option. Omalizumab ist ein humanisierter Antikörper, der frei zirku-

lierendes IgE bindet, das sich sonst an Mastzellen anlagern und damit die Freisetzung von Histamin, Leukotrienen, Interleukinen und weiteren Immunmediatoren auslösen würde.

In einer doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie bekamen 419 Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren 28 Wochen lang entweder Omalizumab oder Plazebo. Die Patienten hatten trotz Therapie mit hoch dosierten inhalierbaren Glucocorticoiden und langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika eine verminderte Lungenfunkti-

on sowie häufige klinisch relevante Exazerbationen. Primärer Studienendpunkt war die Häufigkeit klinisch relevanter Exazerbationen (Verschlechterung der Symptomatik trotz Gabe systemischer Glucocorticoide). Daneben wurde erfasst, wie oft eine Notfallbehandlung nötig war.

Während der Behandlungsphase reduzierte Omalizumab die Exazerbationsrate signifikant: In der Plazebo-Gruppe betrug die Exazerbationsrate 91%, in der Omalizumab-Gruppe 68 % (p = 0,042). Schwere Exazerbationen mit einem FEV₁ (forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde) oder PEF (Peak expiratory flow) von weniger als 60% der persönlichen Bestleistung beliefen sich in der Plazebo-Gruppe auf 48 %, in der Verum-Gruppe auf 24% (p = 0,002). Auch Notfallbehandlungen waren mit der Anti-IgE-Therapie signifikant seltener (24 % vs. 43 %, p = 0.038). Die Rate unerwünschter Wirkungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Wichtig für eine gute Wirkung ist die ausreichende Dosierung. Denn nur

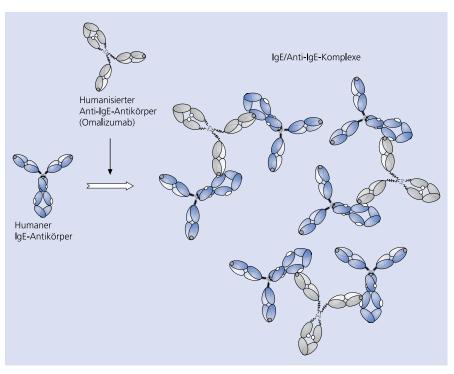


Abb. 1. Interaktion zwischen humanen IgE-Antikörpern und dem humanisierten Anti-IgE-Antikörper Omalizumab

wenn freies IgE unter einen bestimmten Schwellenwert gedrückt wird, läuft keine allergische Reaktion mehr ab. Die Dosis orientiert sich am Körpergewicht des Patienten und am IgE-Serumspiegel vor der Therapie. Die Applikation erfolgt alle zwei oder vier Wochen subkutan als Add-on-Therapie. Bis nach der ersten Gabe die Wirkung eintritt, dauert es einige Tage.

Prinzipiell ist dieses Therapieprinzip auch für leichtere Formen von allergischem Asthma oder für andere allergische Erkrankungen geeignet. Da eine Antikörper-Therapie aber kostenintensiv ist, sollen vor allem die Patienten eine solche Therapie erhalten, für die es keine wirksamen Alternativen gibt. Nur für diese ist derzeit die Zulassung beantragt.

Quellen

Prof. Dr. med. Roland Buhl, Mainz, Dr. med. Peter Kardos, Frankfurt am Main, Pressekonferenz "Mit Antikörpern gegen schweres allergisches Asthma", veranstaltet von Novartis im Rahmen des 46. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Berlin, 18. März 2005.

Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as addon therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60: 309-16.

Bettina Polk, Stuttgart

Beilagenhinweis:

Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart bei. Wir bitten um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg

Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich) Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (0711) 2582-245 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (0711) 2582-242, Fax (0711) 2582-252

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644.

Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-0, Fax (05241) 234688-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die "Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage "Neue Arzneimittel" jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €,—, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser

Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen