

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 11
November 2008

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 Thevs †

Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
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. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, 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. Klaus Lieb, Mainz
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
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Bernhard Banas, Regensburg

Behandlung der Hypertonie des älteren Patienten 393

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Clemens Unger, Freiburg, und Annemarie Musch, Stuttgart

Lapatinib 395

Neue Option beim fortgeschrittenen oder metastasierten ErbB2/HER2-überexprimierenden Brustkrebs

Zertifizierte Fortbildung



401

Übersicht

Otto Dietmaier und Rainer Schaub, Weinsberg

Besonderheiten der Therapie mit Antipsychotika beim alten Menschen 403

Andreas Wiedemann, Witten, und Ingo Füsgen, Wuppertal

Urologische Anticholinergika und die Blut-Hirn-Schranke 414

Klinische Studie

Plazebo-Effekt: Ein Plazebo lässt sich „aufdosieren“ 420

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 423

Vorhofflimmern: Rhythmuskontrolle nach erster Episode vorteilhaft für die Prognose? – Antikoagulation: Relevanz von genetischem Polymorphismus bei initialer Warfarin-Therapie – CSE-Hemmer: Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse auch bei Niereninsuffizienz – Parasiten: Wirksamkeit von Anthelminthika – Gewichtsreduktion: Langzeitwirkungen von Rimonabant, Orlistat und Sibutramin – Antidepressiva: Unterschiedliche Verschreibungsmuster in Europa – Diabetes mellitus Typ 2: Insulin-Therapie bei Erstdiagnose erhält Funktion von Beta-Zellen

Kongresse, Symposien, Konferenzen 433

Rheumatoide Arthritis: Tocilizumab wirkt besser als Methotrexat – COMET-Studie: Hohe Remissionsrate durch Etanercept bei früher rheumatoider Arthritis – Opioid-induzierte Obstipation: Methylnaltrexon seit Juli 2008 zugelassen

Impressum

436

Behandlung der Hypertonie des älteren Patienten

Obwohl alle nationalen und internationalen Hypertonie-Leitlinien anderes sagen, ist der längst überholte Merksatz „Hundert plus Lebensalter ist der normale (systolische) Blutdruck“ in der Bevölkerung, aber auch unter Ärzten immer noch weit verbreitet. Somit ist es auch nicht verwunderlich, dass gerade bei älteren Patienten die medikamentöse Einstellung eines Bluthochdrucks auf einen Zielblutdruck von $< 140/90$ mmHg allzu oft unzureichend oder sogar überhaupt nicht erfolgt.

Betrachtet man vordergründig als das Hauptziel einer blutdrucksenkenden Therapie das Verhindern von kardiovaskulären Spätkomplikationen, so darf natürlich die prinzipielle Frage gestellt werden, ob es wirklich notwendig ist, einen bis dato mehr oder weniger „gesunden“ 85-jährigen mit Antihypertensiva zu behandeln. Dennoch sprechen überzeugende Daten dafür, dies zu tun, und mit der kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichten HYVET-Studie (Hypertension in the very elderly trial) kamen nochmals gute Argumente hinzu.

Seit Langem ist bekannt, dass in den Industrieländern der systolische Blutdruck nahezu linear mit dem Alter steigt, bei über 70-jährigen ist meist die Variante einer isoliert systolischen Hypertonie zu beobachten. Erhöhter Blutdruck geht mit einem erheblich erhöhten kardivaskulären Risiko einher. So hat zum Beispiel ein 50-jähriger Patient mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 180 mmHg im Vergleich zu einer normotensiven Kontrollperson ein 16fach erhöhtes Risiko, an einem Schlaganfall zu versterben. In der Altersgruppe der 80- bis 89-jährigen besteht für Hypertoniker immer noch ein 3fach erhöhtes Risiko.

In einer Reihe von Studien wurden seit den 90er Jahren potenzielle Vorteile einer antihypertensiven Therapie bei über 60-jährigen Patienten untersucht, und man kam zu dem Ergebnis, dass eine solche Behandlung die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität der Patienten signifikant senkt. Als ein Beispiel sei die SHEP-Studie (Systolic hypertension in the elderly program) genannt. Diese zeigte unter anderem, dass eine Behandlung mit dem Diuretikum Chlorthalidon im Vergleich zu Placebo das Risiko für einen Schlaganfall um 36% reduziert.

Dennoch ergab eine von Gueyffier und Kollegen im Jahr 1999 in der Zeitschrift The Lancet publizierte Metaanalyse aus 7 geeigneten klinischen Studien, dass eine antihypertensive Behandlung bei der Subgruppe der über 80-jährigen zwar die Risiken für Schlaganfall, kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz signifikant senkte, positive Effekte auf den Endpunkt kardiovaskulärer Tod konnten jedoch nicht gezeigt werden – ganz im Gegenteil, es wurde eine (statistisch nicht signifikante) Übersterblichkeit unter antihypertensiver Therapie im hohen Alter berichtet.

Vor diesem Hintergrund war es notwendig, eine prospektive, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie bei über 80-jährigen Patienten durchzuführen. In die – von der British Heart Foundation finanzierte – HYVET-Studie wurden mehr als 3800 Patienten aus weltweit 13 Ländern eingeschlossen, deren Hypertonie im Behandlungsarm stufenweise mit dem langwirksamen Thiazid-Analogen Indapamid und dem ACE-Hemmer Perindopril therapiert wurde. Es wurde ein Zielblutdruck von $< 150/80$ mmHg angestrebt. Diesen erreichten immerhin etwa 50% der Patienten.

Was war das Ergebnis? Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von etwa 2 Jahren waren wie zu erwarten in der Behandlungsgruppe 30% weniger Schlaganfälle verzeichnet worden. Interessanterweise zeigte sich aber auch, dass das Risiko eines tödlich verlaufenden Schlaganfalls um knapp 40% sank. Ebenso waren 23%

weniger kardiovaskuläre Todesfälle beobachtet worden, einhergehend mit einem um 21 % verminderten Gesamtrisiko zu versterben. Als zusätzlichen Nutzen hatten die antihypertensiv behandelten Studienteilnehmer ein um 64 % verringertes Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken.

Quellen

1. Beckett NS, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
2. Perry HM Jr, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284:465–71.
3. Gueyffier F, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353:793–6.

In Kenntnis dieser Daten sollten die Vorgaben der Hypertonie-Leitlinien auch bei der Behandlung älterer Hypertoniker zukünftig konsequent umgesetzt werden. Als sinnvolle Antihypertensiva sind vielleicht speziell Diuretika zu nennen, aber gerade beim älteren Patienten ist in Abhängigkeit von vorbestehenden Begleiterkrankungen und möglichen Medikamentennebenwirkungen eine maßgeschneiderte Therapie unter Einbezug von ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Calciumkanalblockern und Betablockern notwendig. Auf gar keinen Fall jedoch sollte eine langjährig gut tolerierte, antihypertensive Therapie bei über 80-Jährigen aus Angst vor Nebenwirkungen oder einer möglichen Übersterblichkeit reduziert oder abgesetzt werden.

*Prof. Dr. med. Bernhard Banas,
Regensburg*

Lapatinib

Neue Option beim fortgeschrittenen oder metastasierten ErbB2/HER2-überexprimierenden Brustkrebs

Clemens Unger, Freiburg, und Annemarie Musch, Stuttgart

Lapatinib (Tyverb®) ist ein dualer Tyrosinkinasehemmer, der die intrazellulären Tyrosinkinasen der Wachstumsfaktorrezeptoren ErbB1 (EGFR; epidermal growth factor) und ErbB2 (HER2) hemmt. Lapatinib ist seit dem 10. Juni 2008 in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-überexprimierendem Brustkrebs zugelassen. Der Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) entsprechend kann Lapatinib bei Patientinnen mit erneut fortschreitender Erkrankung nach einer Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab in der metastasierten Situation eingesetzt werden. In einer Phase-III-Studie mit Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs konnte durch die Therapie mit Lapatinib und Capecitabin gegenüber der Gabe von Capecitabin allein die Zeit bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung signifikant verlängert werden. Die Patientinnen waren zuvor bereits mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab behandelt worden; die Erkrankung war jedoch nach dieser Therapie fortgeschritten.

Arzneimitteltherapie 2008;26:395–400.

Die Aktivierung und Überexpression von Onkogenen, die für Rezeptor-Tyrosinkinasen der Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren der ErbB-Familie, auch HER genannt (humane EGF-Rezeptoren), kodieren, spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von Brustkrebs [1]. Insbesondere sind hier die beiden Rezeptor-Tyrosinkinasen ErbB1 (EGFR) und ErbB2 (HER2) zu nennen. ErbB2/HER2 wird bei etwa 20% der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs überexprimiert; die Überexpression geht mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung einher [2, 3].

Mit dem gegen ErbB2/HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) konnte die Prognose von Patientinnen mit ErbB2-überexprimierendem Brustkrebs entscheidend verbessert werden. In der adjuvanten Therapie wurde beispielsweise eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht (z. B. HERA-Studie, Herceptin adjuvant [4]). Bei Patientinnen mit metastasierter Erkrankung konnte in der First- und Second-Line-Therapie ein klinischer Nutzen gezeigt werden [z. B. 5–7].

Die intrazelluläre Hemmung der ErbB2/HER2-Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Lapatinib (Abb. 1) könnte besonders bei einer Resistenz gegenüber Trastuzumab interessant sein. Es treten sowohl Primär- als auch Sekundärresistenzen gegenüber Trastuzumab auf. Für die Resistenz gegenüber dem Antikörper wird unter anderem die Expression trunkierter ErbB2/HER2-Rezeptoren, das heißt beispielsweise die Expression konstitutiv aktiver Rezeptoren mit fehlender extrazellulärer Domäne (p95ErbB2/HER2-Expression [8]), und damit fehlender Zielstruktur für die Bindung des Antikörpers, verantwortlich gemacht. Von diesen Veränderungen des Rezeptors ist die ATP-Bindungsstelle nicht betroffen, sodass Lapatinib weiterhin wirksam bleibt. Entsprechende Ergebnisse liegen aus In-vitro-Untersuchungen vor [9].

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Lapatinib hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinasen von ErbB1 und ErbB2/HER2 (Abb. 2).

ErbB1 und ErbB2/HER2 sind transmembranäre Glykoproteine, die aus einer extrazellulären Liganden-Bindungsdomäne, einer transmembranösen Domäne und einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne bestehen. Natürliche



Abb. 1. Lapatinib (Tyverb®)

Prof. Dr. med. Clemens Unger, Klinik für Tumorbologie, Breisacher Straße 117, 79106 Freiburg, E-Mail: unger@tumorbio.uni-freiburg.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

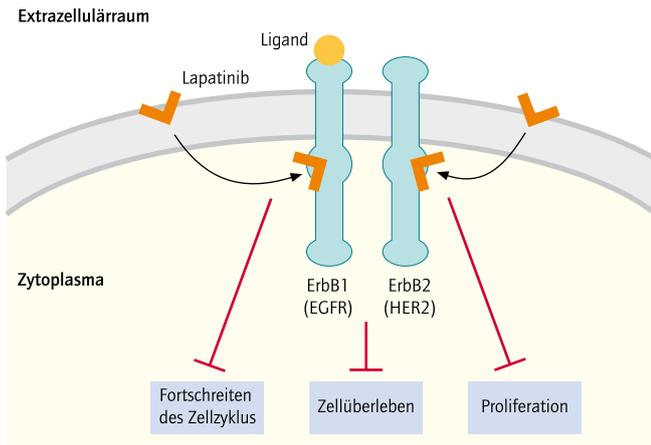


Abb. 2. Lapatinib hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinasen der beiden Rezeptoren ErbB1 und ErbB2/HER2 aus der Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren der ErbB-Familie, auch HER genannt (humane EGF-Rezeptoren)

Lapatinib blockiert intrazellulär die ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinasen, wodurch die Autophosphorylierung der Rezeptoren und die für die Signaltransduktion wichtige Phosphorylierung von Mediatoren nachgeschalteter Signaltransduktionswege verhindert wird

Liganden der Rezeptoren sind beispielsweise EGF und Tumornekrosefaktor alpha. Nach Ligandenbindung dimerisieren die Rezeptoren, wobei sowohl Homo- als auch Heterodimere gebildet werden. Die Rezeptor-Tyrosinkinase wird aktiviert. Es kommt zunächst zur Autophosphorylierung, anschließend zur Übertragung von Phosphatgruppen auf Mediatoren verschiedener Signaltransduktionswege innerhalb der Zelle.

Lapatinib bindet intrazellulär an die ATP-Bindungsstelle und verhindert dadurch die Autophosphorylierung und Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege. Das Tumorstadium begünstigende Wirkungen der Rezeptoraktivierung von ErbB1 und ErbB2 wie gesteigerte Zellproliferation werden verhindert.

Lapatinib hemmt beide Rezeptor-Tyrosinkinasen, sodass auch die Signaltransduktion über Heterodimere der beiden Rezeptoren blockiert werden kann.

Pharmakokinetik

Lapatinib ist oral bioverfügbar [16]. Die Resorption ist variabel. Bei gleichzeitiger Einnahme zu den Mahlzeiten steigt die Gesamtplasmakonzentration des Arzneistoffs (Tab. 1). Lapatinib liegt im Plasma zu > 99% gebunden an Plasmaproteine (Albumin, Alpha-1-saures Glykoprotein) vor. Der Arzneistoff akkumuliert bei chronischer Einnahme, so das Ergebnis einer Phase-I-Studie [10]. Die Ergebnisse von Untersuchungen mit einmaliger Verabreichung von Lapatinib spiegeln somit nicht die Pharmakokinetik des Wirkstoffs bei einer Langzeittherapie mit täglicher Einnahme, wie sie bei Brustkrebs-Patientinnen erforderlich ist, wider. Bei mehrtägiger Therapie mit einer Dosis > 100 mg Lapatinib stiegen die Talspiegel um etwa 50%, ein Steady State wurde nach 6 bis 7 Tagen erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit wird bei chronischer Anwendung des Wirkstoffs auf etwa 24 Stunden geschätzt.

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Lapatinib (Auswahl) [nach 16]

Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95%-KI)*	2,43 (1,57–3,77), 2,5- bzw. 3fach erhöht bei gleichzeitiger Einnahme von Lapatinib zu einer Mahlzeit (Fettgehalt der Mahlzeit 5% bzw. 50%)
Gesamtplasmakonzentration (AUC, Area under the curve) [$\mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$]*	36,2 (23,4–56), 3- bzw. 4fach erhöht bei gleichzeitiger Einnahme von Lapatinib zu einer Mahlzeit (Fettgehalt der Mahlzeit 5% bzw. 50%)

*Bei einmal täglicher Gabe von 1 250 mg, Mittelwert im Steady State
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Lapatinib wird umfassend über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem – insbesondere CYP3A4 und CYP3A5 sowie zu einem geringeren Anteil CYP2C19 und CYP2C8 – metabolisiert [11]. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt überwiegend über die Fäzes, weniger als 2% werden über die Nieren ausgeschieden. Weniger als ein Drittel des Arzneistoffs ist nach der Einnahme in unveränderter Form in den Fäzes nachzuweisen.

In-vitro-Daten zeigen, dass Lapatinib ein Substrat der Transportproteine BCRP/ABCG2 (breast cancer resistance protein) und P-Glykoprotein ist. Lapatinib hemmt diese Transportproteine sowie OATP 1B1 (organic anion transport protein), ein Anionen-Transportprotein in der Leber.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) ist Vorsicht geboten, eine Dosisreduktion ist erforderlich; sinnvoll scheint basierend auf den Daten von Pharmakokinetik-Studien eine Reduktion auf 750 mg Lapatinib pro Tag (empfohlene Dosis laut Zulassungstext 1 250 mg; Dosis, die in der Phase-III-Studie eingesetzt wurde) [16]. Klinische Daten zur Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen und zu einer entsprechenden Dosisreduktion liegen jedoch bislang nicht vor.

Da Lapatinib nur zu einem sehr geringen Anteil über die Nieren ausgeschieden wird, sind vermutlich keine Dosisanpassungen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Klinische Daten zur Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen liegen bislang allerdings nicht vor.

Wirksamkeit

Fortgeschrittener oder metastasierter ErbB2/HER2-überexprimierender Brustkrebs

In eine offene Phase-III-Studie (EGF 100151) wurden Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs, die zuvor eine Anthracyclin-, Taxan- und Trastuzumab-haltige Therapie erhalten hatten, eingeschlossen. Nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten Patientinnen, die bereits mit Capecitabin behandelt worden waren. Bei den Patientinnen musste zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (response evaluation criteria in solid tumors) vorliegen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden randomisiert mit Lapatinib plus Capecitabin (n = 198) oder Capecitabin allein (n = 201) behandelt.

Hierbei nahmen die Patientinnen der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe täglich 1 250 mg Lapatinib eine Stunde vor

Tab. 2. Charakteristika der Patientinnen, die in einer Phase-III-Studie mit Lapatinib plus Capecitabin oder mit Capecitabin allein behandelt wurden (Ausgangssituation; Auswahl; Intention-to-treat-Gruppe) [nach 14]

	Lapatinib + Capecitabin (n = 198)	Capecitabin (n = 201)
Alter, Median (Bereich) [Jahre]	54 (26-80)	51 (28-83)
ECOG PS [n] (%)		
0	122 (62)	118 (59)
1	76 (38)	83 (41)
Rezeptorstatus [n] (%)		
ER+ und/oder PR+	96 (48)	93 (46)
ER- und PR-	95 (48)	101 (50)
Unbekannt	7 (4)	7 (3)
Stadium der Erkrankung [n] (%)		
IIIB oder IIIC	7 (4)	8 (4)
Metastasiert	191 (96)	193 (96)
Vorangegangene Therapie [n] (%)		
Anthracycline	194 (98)	199 (> 99)
Taxane	198 (100)	199 (> 99)
Trastuzumab	196 (99)	197 (98)
Dauer der Behandlung mit Trastuzumab, Median (Bereich) [Wochen]	44 (3-296)	45 (0-329)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; allgemeine Leistungsskala, basierend auf der Bewertung der Leistungsfähigkeit des Patienten durch den Arzt: 0 = uneingeschränkte Aktivität, 1 = Einschränkung bei schwerer körperlicher Arbeit, leichte Arbeiten sind möglich
ER = Estrogen-Rezeptor; PR = Progesteron-Rezeptor

oder nach dem Frühstück ein; an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus nahmen sie zusätzlich Capecitabin (2000 mg/m² Körperoberfläche, verteilt auf zwei Einzeldosen) ein.

In der Kontrollgruppe wurde Capecitabin höher dosiert: Die Patientinnen nahmen an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus Capecitabin in einer Dosis von 2500 mg/m² Körperoberfläche verteilt auf zwei Einzeldosen ein.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression, definiert als erneut fortschreitende Erkrankung oder Tod aufgrund der Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (erneut fortschreitende Erkrankung oder Tod aufgrund aller Ursachen), Gesamtansprechrate (komplettes und partielles Ansprechen), klinischer Nutzen (komplettes bzw. partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung über mindestens sechs Monate) sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen waren in der Ausgangssituation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tab. 2).

In einer vorab geplanten Zwischenanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt [13]: In der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe traten 49 Ereignisse auf, die als Fortschreiten der Erkrankung gewertet wurden, in der Capecitabin-Gruppe waren es 72 Ereignisse; dies entspricht einer Risikoreduktion um relativ 51 % für die Patientinnen, die Lapatinib und Capecitabin einnahmen, gegenüber den Patientinnen der Capecitabin-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,49; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,34-0,71; p < 0,001).

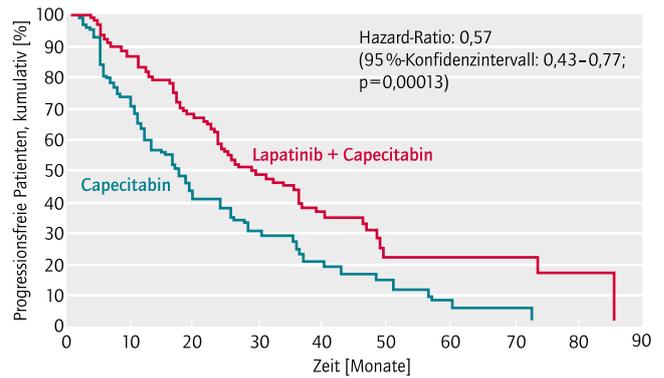


Abb. 3. Zeit bis zur Progression: Ergebnis einer Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie bei vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs (= primärer Endpunkt; Kaplan-Meier-Analyse) [nach 14]

Die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung betrug 6,2 Monate in der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe und 4,3 Monate in der Capecitabin-Gruppe

Die Randomisierung in die Studie wurde aufgrund dieser Ergebnisse auf Empfehlung des Independent Data and Safety Monitoring Committee (IDMC) gestoppt. Patientinnen der Capecitabin-Gruppe konnte nun eine zusätzliche Behandlung mit Lapatinib angeboten werden.

In einer aktualisierten Analyse der Daten zum Zeitpunkt des möglichen Cross-over konnte der signifikante Vorteil der Kombinationstherapie mit Lapatinib und Capecitabin gegenüber der Capecitabin-Monotherapie im primären Endpunkt bestätigt werden: Das Risiko für ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung war bei der Therapie mit Lapatinib und Capecitabin verglichen mit Capecitabin allein signifikant reduziert (HR 0,57; 95%-KI 0,43-0,77; p = 0,00013) (Abb. 3) [14]. Die mediane Zeit bis zur Progression konnte von 4,3 Monaten in der Capecitabin-Gruppe auf 6,2 Monate in der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe verlängert werden.

Auch im sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben (HR 0,55; 95%-KI 0,4-0,74; p < 0,001) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Die Ergebnisse in weiteren sekundären Endpunkten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe verstarben 55 Patienten, in der Capecitabin-Gruppe 64 Patienten (HR 0,78; 95%-KI 0,55-1,12; p = 0,117). Die meisten Patienten verstarben in beiden Behandlungsgruppen aufgrund der fortschreitenden Erkrankung.

In einer zusätzlichen Analyse der Daten zeigte sich, dass eine symptomatische ZNS-Progression als Teil des ersten Progressionsereignisses in der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe (n = 4) seltener beobachtet wurde als bei den Patientinnen, die Capecitabin allein erhielten (n = 13) (2% vs. 6%; p = 0,045).

Hirnmetastasen beim ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs

Zur Wirksamkeit von Lapatinib bei Patientinnen mit ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs und Hirnmetastasen liegen die Daten einer offenen Phase-II-Studie (EGF 105084) vor [15, 17]. In diese Studie wurden Patientinnen

Tab. 3. Ergebnisse (insbesondere sekundäre Endpunkte) einer Phase-III-Studie, in der vorbehandelte Brustkrebs-Patientinnen mit Lapatinib plus Capecitabin oder mit Capecitabin allein behandelt wurden (Auswahl; Intention-to-treat-Gruppe) [nach 14]

	Lapatinib + Capecitabin (n = 198)	Capecitabin (n = 201)
Gesamtüberleben, Median [Wochen] (Monate)	67,7 (15,6)	66,6 (15,3)
Ansprechen auf die Therapie [n] (%)		
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (< 1)	0
Partielles Ansprechen (PR)	46 (23)	28 (14)
Stabile Erkrankung (SD)	75 (38)	59 (29)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	25 (13)	47 (23)
Nicht bestimmbar	51 (26)*	67 (33) ⁺
Ansprechrate (CR + PR) [§] [%] (95%-KI)	23,7 (18,0–30,3)	13,9 (9,5–19,5)
Odds-Ratio	1,9 (1,1–3,4); p = 0,017	
Anteil Patienten mit klinischem Nutzen (CR + PR + SD ≥ 6 Wochen) [%] (95%-KI)	29,3 (23,1–36,2)	17,4 (12,4–23,4)
Odds-Ratio	2,0 (1,2–3,3); p = 0,008	
Dauer des Ansprechens, Median [Monate]	7,4	7,0

* Patienten, auf die u. a. Folgendes zutrifft: < 6 Wochen in der Studie (n = 17), SD < 6 Wochen (n = 16), unvollständige Daten (n = 7)

⁺ Patienten, auf die u. a. Folgendes zutrifft: < 6 Wochen in der Studie (n = 28), SD < 6 Wochen (n = 21), unvollständige Daten (n = 6)

[§] Patienten mit fehlendem Ansprechen und fehlendem Ergebnis wurden als Non-Responder gewertet

mit radiologisch dokumentierter fortschreitender Erkrankung eingeschlossen, die bereits mit Trastuzumab behandelt worden waren und eine kraniale Bestrahlung erhalten hatten.

Die Patientinnen (n = 242) nahmen in dieser Studie zweimal täglich 750 mg Lapatinib ein. Bei erneutem Fortschreiten der Erkrankung unter der Lapatinib-Monotherapie konnten die Patientinnen in einen anderen Therapiearm überführt werden, in dem die Weiterbehandlung mit der Kombination von Lapatinib und Capecitabin erfolgte. Wie in der Studie EGF 100151 erhielten die Patientinnen täglich 1250 mg Lapatinib und an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus zusätzlich Capecitabin (2000 mg/m² Körperoberfläche, verteilt auf zwei Einzelgaben).

Primärer Endpunkt war das Ansprechen auf die Therapie, definiert als eine 50%ige Volumenreduktion der ZNS-Läsionen. Gleichzeitig durften keine neuen Läsionen auftreten, keine Steigerung der Glucocorticoid-Dosis erforderlich und weder eine Verstärkung der neurologischen Krankheitszeichen/Symptome noch ein Fortschreiten der Erkrankung an anderen Stellen im Körper feststellbar sein. Ein Fortschreiten der Erkrankung im ZNS war definiert als 40%ige Volumenzunahme der ZNS-Läsionen, gesteigerter Glucocorticoid-Bedarf oder verstärkte neurologische Krankheitszeichen/Symptome.

Den primären Endpunkt erreichten 16 von 242 Patientinnen unter der Lapatinib-Monotherapie sowie 10 von 49 Patientinnen, die Lapatinib und Capecitabin erhielten.

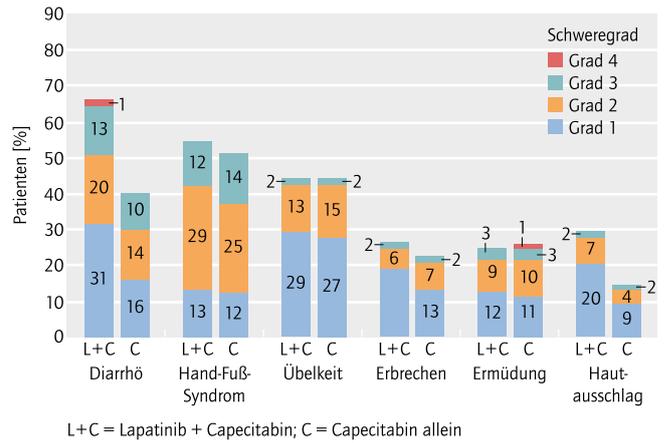


Abb. 4. Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen in einer offenen Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie bei vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs [nach 14]

Das mediane progressionsfreie Überleben unter der Lapatinib-Monotherapie betrug 9,3 Wochen (95%-KI 8,14–12,14), für Patientinnen des Lapatinib-Capecitabin-Arms betrug es 15,8 Wochen (95%-KI 10,57–19,00).

Derzeit ist nicht bekannt, ob Lapatinib zu einer Reduktion der Inzidenz von ZNS-Metastasen und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt. Dazu ist eine Phase-III-Studie in Planung, in der die Inzidenz von Hirnmetastasen unter Lapatinib im Vergleich zu einer Trastuzumab-Therapie untersucht werden soll.

Verträglichkeit

In der offenen Phase-III-Studie, in der vorbehandelte Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs mit Lapatinib plus Capecitabin oder Capecitabin allein behandelt wurden, wurden als häufigste unerwünschte Wirkungen der Therapie Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit, Fatigue, Erbrechen und Hautausschlag berichtet (Abb. 4) [14]. Hierbei traten Diarrhö und Hautausschlag häufiger in der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe auf – hauptsächlich aufgrund einer Zunahme von Grad-1-Toxizitäten.

Therapieunterbrechungen oder Dosisreduktionen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig erforderlich (43% vs. 42% bzw. 28% vs. 28%). 14% der Patienten brachen in beiden Behandlungsgruppen die Therapie aufgrund von Toxizitäten ab.

Ein Patient in der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe entwickelte eine Prinzmetal-Angina; die Behandlung in der Studie wurde daraufhin abgebrochen. Es zeigte sich eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) von 65% auf 45%, die später wieder auf 52% stieg.

In der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe zeigten sich weiterhin vier asymptotische kardiale Ereignisse, in der Capecitabin-Gruppe waren es zwei. Die Ereignisse in der Lapatinib-Capecitabin-Gruppe wurden mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht, bei den Ereignissen, die in der Cape-

citabin-Gruppe auftraten, wurde keine Verbindung mit der Studienmedikation gesehen.

Eine Verringerung der LVEF wurde in der offenen Phase-III-Studie bei 2,1% der Patientinnen sowohl unter der Kombination von Lapatinib und Capecitabin als auch unter der Monotherapie mit Capecitabin beobachtet, in mehr als 90% der Fälle war die LVEF-Verringerung asymptomatisch [17]. Laut Fachinformation zählt die verringerte LVEF zu den häufigen unerwünschten Wirkungen unter der Therapie mit Lapatinib (Häufigkeit $\geq 1/100$, $< 1/10$) [16]. Eine weitere häufige unerwünschte Wirkung ist die Hepatotoxizität. Gelegentlich, das heißt bei $\geq 1/1000$ und $< 1/100$ Patientinnen, wurde unter der Therapie mit Lapatinib eine interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis beobachtet.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen sind bei der gleichzeitigen Gabe von Lapatinib mit sowohl starken CYP3A4-Inhibitoren als auch starken CYP3A4-Induktoren zu erwarten [12, 16]. Die gleichzeitige Gabe dieser Arzneistoffe sollte vermieden werden. In In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass Lapatinib CYP3A4 und CYP2C8 hemmt. Vorsicht ist daher geboten, wenn Lapatinib gleichzeitig mit Arzneistoffen angewendet wird, die über diese CYP-Isoenzyme metabolisiert werden; dies gilt insbesondere für Arzneistoffe mit enger therapeutischer Breite.

Da Lapatinib ein Substrat von P-Glykoprotein ist, ist weiterhin Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Lapatinib mit Arzneistoffen, die ebenfalls Substrate von P-Glykoprotein sind, geboten.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Lapatinib ist in Kombination mit Capecitabin entsprechend der Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2/HER2-überexprimierendem Brustkrebs. Lapatinib sollte dem EMEA-Zulassungstext entsprechend nur bei Patientinnen angewendet werden, deren Krankheit nach einer vorherigen Behandlung, die ein Anthracyclin oder ein Taxan einschloss, und unter einer anschließenden Behandlung der metastasierten Erkrankung mit Trastuzumab progredient war.

Lapatinib sollte fortlaufend eingenommen werden. Die empfohlene Tagesdosis von 1 250 mg sollte nicht aufgeteilt werden.

Die Einnahme sollte eine Stunde vor oder mindestens 1 Stunde nach einer Mahlzeit erfolgen. Zusätzlich sollte an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus Capecitabin eingenommen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lapatinib wurde mit Berichten über eine verringerte LVEF in Verbindung gebracht. Vor Beginn der Behandlung sollte bei allen Patientinnen die LVEF bestimmt werden; der Ausgangswert der LVEF sollte innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung liegen. Die Beurteilung der LVEF sollte während der Behandlung mit Lapatinib fortgesetzt

werden. Wird unter der Therapie eine Verringerung der LVEF mit Symptomen (\geq Grad 3 nach den Kriterien des National Cancer Institute – common criteria for adverse events, NCI CTCAE; bzw. LVEF $<$ unterer Grenzwert für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung) beobachtet, sollte die Therapie mit Lapatinib beendet werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit reduzierter Dosis (1 000 mg/d) ist nach einer Mindestzeit von 2 Monaten möglich, wenn die LVEF wieder im Normalbereich liegt und die Patientin keine Symptome mehr aufweist.

Weiterhin wurde Lapatinib mit Berichten über eine pulmonale Toxizität einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung und Pneumonitis in Verbindung gebracht. Die Patientinnen sollten entsprechend auf Symptome einer pulmonalen Toxizität hin überwacht werden. Lapatinib sollte abgesetzt werden, wenn pulmonale Symptome \geq Grad 3 nach NCI CTCAE auftreten.

Unter der Anwendung von Lapatinib trat Hepatotoxizität auf, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann. Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase) sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich kontrolliert werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen sollte Lapatinib abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.

Kosten der Therapie

Die reinen Arzneimittelkosten für die Therapie mit Lapatinib (1 250 mg/d) betragen rund 115 Euro pro Tag (Apothekenverkaufspreis, Rote Liste, Stand September 2008).

Zusammenfassung, Bewertung und Fazit

Mit Lapatinib liegt ein neuartiger und potenter Tyrosinkinasehemmer vor, der bei Trastuzumab-refraktärer Brustkrebserkrankung erneut Wirksamkeit zeigt. Lapatinib bindet intrazellulär an die ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinasen der beiden Rezeptoren ErbB1 und ErbB2/HER2 und verhindert dadurch die Autophosphorylierung und Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege. In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Trastuzumab-refraktären Patientinnen Lapatinib und Capecitabin gegenüber Capecitabin allein in Bezug auf die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung signifikant überlegen war. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMEA (CHMP) hat auf der Basis der eingereichten Daten zur pharmazeutischen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Substanz eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung vorgenommen und Lapatinib im Juni 2008 zugelassen. Die Zulassung ist „conditional“, das heißt gebunden an die spätere Vorlage weiterer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMEA hatte aufgrund der im Dezember 2007 eingereichten Daten zunächst für eine Zulassung votiert, nahm diese Entscheidung aber aufgrund von Berichten über hepatobiliäre Toxizitäten, die in laufenden klinischen Studien beobachtet wurden, zurück. Eine sich anschließende intensive Neubewertung der genannten Toxizitäten führte schließlich doch zu einer positiven Einschätzung, die beobachteten Risiken einer Le-

Lapatinib

- + Orale Einnahme
- + Neue Option für Patientinnen in diesem Stadium der Erkrankung
- + Wirksamkeit bei Resistenz gegenüber Trastuzumab
- Metabolisierung über CYP-Enzyme, Interaktionspotenzial
- Toxizität
- Bislang noch kein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt

bertoxizität wurden allerdings in den nationalen Fachinformationen als Warnhinweis aufgeführt.

Eine fundierte Wertung der Kardiotoxizität unter Lapatinib ist derzeit noch nicht möglich. Die Mechanismen der medikamenteninduzierten Kardiotoxizität von Lapatinib und Trastuzumab werden derzeit als vergleichbar eingeschätzt. Es ist jetzt abzuwarten, wie die weiteren klinischen Studien verlaufen und ob aus dem beobachteten progressionsfreien Intervall auch ein signifikanter Überlebensvorteil resultiert.

Lapatinib - new therapeutic option for advanced or metastatic ErbB2/HER2-positive breast cancer

Lapatinib (Tyverb®) is a dual receptor tyrosine kinase inhibitor that is selective for the intracellular tyrosine kinases of epidermal growth factor receptors ErbB1 (EGFR) and ErbB2 (HER2). In Europe lapatinib in combination with capecitabine is approved for the treatment of patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer since June 2008. The treatment is indicated for women with progressing disease following prior treatment with anthracyclines, taxanes and trastuzumab in the metastatic setting. In a phase III trial with patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer treatment with lapatinib in combination with capecitabine significantly prolonged time to progression compared to treatment with capecitabine alone. All patients were previously treated with anthracycline-, taxane-, and trastuzumab-containing regimens.

Keywords: Lapatinib, dual tyrosine kinase inhibitor, advanced or metastatic ErbB2/HER2-positive breast cancer

Literatur

1. Stern DF. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res* 2000;2:176–83.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82.
3. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay

methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095–105.

4. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
5. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719–26.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
7. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639–48.
8. Molina MA, Sáez R, Ramsey EE, Garcia-Barchino MJ, et al. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:347–53.
9. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, Anido J, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628–38.
10. Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, Doukas MA, et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs* 2005;23:39–49.
11. Herendeen JM, Smith DA, Stead A, Bowen C, et al. An open-label, fixed sequence, two period study to evaluate the potential induction of GW572016 metabolism by carbamazepine. *J Clin Oncol* 2004;22:3081.
12. Smith DA, Bowen C, Herendeen JM, Stead A, et al. An open-label, randomized, two-way crossover study to evaluate the potential inhibition of GW572016 metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol* 2004;22:3071.
13. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
14. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Jan 11. [Epub ahead of print]
15. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, et al. EGF105084 Study Group. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *J Clin Oncol* 2007;25:1012.
16. Fachinformation Tyverb®, Stand Juni 2008.
17. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/H-795-en6.pdf>

Lapatinib

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur ErbB2/HER2-Überexpression und zu Trastuzumab ist falsch?

- A HER2 ist bei etwa 20% der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs überexprimiert.
- B Mit Trastuzumab wurde in der adjuvanten Therapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Brustkrebs erreicht.
- C Gegen Trastuzumab wurde Primär- und Sekundärresistenz beobachtet.
- D Sekundäre Resistenz gegen Trastuzumab geht mit Resistenz gegen Lapatinib einher.

2. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus von Lapatinib ist falsch?

- A Lapatinib hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinase von ErbB1.
- B Lapatinib hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinase von ErbB2.
- C Lapatinib blockiert extrazellulär die Bindung von EGF an den Rezeptor.
- D Lapatinib hemmt die für die Signaltransduktion über EGF-Rezeptoren erforderliche Autophosphorylierung der Rezeptoren.

3. Pharmakokinetik: Was trifft nicht zu?

- A Lapatinib liegt im Plasma überwiegend gebunden an Plasmaproteine vor.
- B Die Resorption von Lapatinib ist variabel.
- C Die Metaboliten von Lapatinib werden überwiegend über die Nieren ausgeschieden.
- D Lapatinib ist nach In-vitro-Daten ein Substrat von P-Glykoprotein.

4. Wirksamkeit – Studiendesign/Konzeption der Studie EGF 100151: Was trifft nicht zu?

- A Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten.
- B Mit Capecitabin vorbehandelte Patientinnen konnten nicht eingeschlossen werden.
- C Doppelblindes Design: Lapatinib + Capecitabin vs. Capecitabin allein.
- D Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression.

5. Wirksamkeit – Ergebnisse der Studie EGF 100151: Was trifft zu?

- A In einer ersten Zwischenanalyse zeigte sich eine Risikoreduktion im primären Endpunkt von relativ 51% zugunsten von Lapatinib + Capecitabin.
- B Ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben unter Lapatinib führte nach der ersten Zwischenanalyse zum vorzeitigen Stopp der Studie.
- C Die mediane Zeit bis zur Progression wurde durch Lapatinib + Capecitabin gegenüber Capecitabin allein nicht deutlich verlängert.
- D ZNS-Progression trat in beiden Studiengruppen gleich häufig auf.

6. Wirksamkeit – Studie EGF 105084: Was trifft zu?

- A Alle Patientinnen wurden initial mit Lapatinib + Capecitabin behandelt.
- B Die Patientinnen waren nicht vorbehandelt.
- C Primärer Endpunkt war das Therapieansprechen.
- D Die Ergebnisse der Phase-II-Studie lassen auf ein reduziertes Risiko für ZNS-Metastasen unter Lapatinib schließen.

7. Verträglichkeit: Was trifft zu?

- A Hautausschlag trat unter Lapatinib nicht auf.
- B Therapieunterbrechungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren unter Lapatinib + Capecitabin gleich häufig wie unter Capecitabin allein.
- C Kardiale Toxizität wurde nicht beobachtet.
- D Diarrhö trat unter Lapatinib + Capecitabin nicht auf.

8. Was trifft nicht zu? Wechselwirkungen

- A können bei gleichzeitiger Gabe mit Arzneistoffen, die Substrate von P-Glykoprotein sind, auftreten.
- B sind mit starken CYP3A4-Inhibitoren möglich.
- C sind mit starken CYP3A4-Induktoren möglich.
- D sind nur im Zusammenhang mit der Metabolisierung über CYP3A4 zu erwarten.

9. Welche Aussage ist falsch? Kontrolliert werden sollten vor/während der Therapie besonders:

- A Linksventrikuläre Auswurfraction
- B Symptome einer pulmonalen Toxizität
- C Leberfunktion
- D Nierenfunktion

10. Bewertung/kritische Anmerkungen: Was trifft nicht zu?

- A Berichte über hepatobiliäre Toxizität haben zu erneuter Prüfung der Daten vor der Zulassung Anlass gegeben.
- B Positive Wirkung auch bei Trastuzumab-refraktärem Brustkrebs.
- C Die Zulassung ist „conditional“ – weitere Daten müssen erhoben werden.
- D Im Gesamtüberleben konnte ein signifikanter Vorteil für Lapatinib gezeigt werden.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 9

- 1 C, 2 A, 3 B, 4 C, 5 D, 6 D, 7 C, 8 A, 9 D, 10 C



Lernen + Punkten mit der AMT

Lapatinib

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. _____
Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. November 2008 bis
15. Dezember 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Dezember 2008 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Besonderheiten der Therapie mit Antipsychotika beim alten Menschen

Otto Dietmaier und Rainer Schaub, Weinsberg

Antipsychotika sind bei Demenzpatienten mit assoziierten Psychosen und Verhaltensstörungen die am häufigsten eingesetzte Psychopharmakagruppe. Daneben besitzen sie auch im Alter bei Indikationen wie schizophrenen, schizoaffektiven oder wahnhaften Psychosen, bei affektiven Erkrankungen, Parkinson-Psychosen und deliranten Syndromen einen hohen Stellenwert. Problematisch ist die teilweise unvollständige Studienlage für diese Altersgruppe. Besonders in der Indikation der Verhaltensstörungen bei Demenz werden die Substanzen aufgrund fehlender Zulassung häufig „off label“ eingesetzt. Neuere Arbeiten weisen auf die begrenzte klinische Wirksamkeit von Antipsychotika bei Demenzerkrankungen hin. Das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse unter Antipsychotika-Therapie scheint für klassische und atypische Antipsychotika etwa gleich hoch zu sein. Der Einsatz darf deshalb nur unter besonderer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und sollte zeitlich begrenzt sein. Problematisch ist die höhere Empfindlichkeit älterer Patienten für Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen. Insgesamt spricht das bessere Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil eher für die atypischen Substanzen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:403–13.

Mit der Zunahme der älteren Bevölkerung steigt die Prävalenz altersassoziierter psychiatrischer Erkrankungen. So gehen die meisten Schätzungen davon aus, dass derzeit etwa 1,2 bis 1,5 Mio. Menschen im Alter über 65 Jahre in Deutschland an einer Demenzerkrankung leiden. Etwa bei zwei Dritteln dieser Patienten werden irgendwann im Verlauf der Demenzerkrankung weitere psychopathologische Symptome auftreten, die zu einer spezifischen psychopharmakologischen Intervention, häufig auch zu antipsychotischer Therapie führen. Bei den über 85-Jährigen findet sich aber auch ein Anteil von 5 bis 10% in der Bevölkerung, der an Wahn oder Halluzinationen leidet, ohne dass eine Demenzerkrankung vorliegt. Schließlich manifestiert sich bei etwa 30% der über 65-Jährigen im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts ein Delirsyndrom, davon bei etwa einem Drittel dieser Patienten mit psychotischen Symptomen. Daneben steigt die Lebenserwartung psychiatrischer Patienten, die ihre Erkrankung bereits in jüngeren Jahren erworben haben, mit dieser aber – im Gegensatz zu früheren Zeiten – heute deutlich älter werden können. So kann man auch bei der älteren Bevölkerung von einer Prävalenz von etwa 1% schizophrener Erkrankungen und etwa 0,4% bipolarer Erkrankungen ausgehen. Beide Effekte führen zu einer wachsenden Bedeutung psychopharmakologischer Interventionen bei Älteren.

In der Therapie nicht-kognitiver Störungen bei Demenzsyndromen stehen die beiden Arzneimittelgruppen Antipsychotika und Antidepressiva im Vordergrund. Der Einsatz von Benzodiazepinen wird dagegen bei älteren und dementen Patienten besonders kritisch betrachtet, da sie die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen und das

Risiko von Stürzen erhöhen [1]. Epidemiologische Untersuchungen zur Verordnungshäufigkeit von Psychopharmaka bei Demenzpatienten zeigten, dass die Antipsychotika mit Abstand die am meisten verschriebene Psychopharmakagruppe waren. In einer neueren Studie fand sich dabei im Zeitraum von 1998 bis 2005 ein signifikanter Zuwachs bei den atypischen Antipsychotika. Für die klassischen Antipsychotika ergab sich ein Trend zu rückläufiger Verordnung, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte [2, 3].

Spezielle Aspekte der Therapie mit Antipsychotika im höheren Lebensalter

Patienten im höheren Lebensalter weisen einige Besonderheiten auf, die auch für die Behandlung mit Antipsychotika von Bedeutung sind (Tab. 1). So sind Komorbidität und häufig auch Multimorbidität eher die Regel als die Ausnahme. Altersbedingt kommt es zu bestimmten physiologischen Veränderungen, so verringern sich unter anderem die Funktionen von Herz, Leber und Nieren. Auch die Größe der Verteilungsräume und die Zusammensetzung der pharmakokinetisch relevanten Anteile des Organismus (Wasser/Fett) ändert sich [4]. In Folge davon kommt es im Alter zu

Dr. rer. nat. Otto Dietmaier, Pharmaziedirektor, Klinikum am Weissenhof, 74189 Weinsberg, E-Mail: o.dietmaier@klinikum-weissenhof.de

Dr. med. Rainer Schaub, Chefarzt, Klinik für Gerontopsychiatrie und Psychotherapie, Klinikum am Weissenhof, 74189 Weinsberg, E-Mail: r.schaub@klinikum-weissenhof.de

Tab. 1. Spezielle Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka im höheren Lebensalter

Problematik	Mögliche Auswirkungen
Ko- bzw. Multimorbidität	Polypharmazie
Polypharmazie	Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Pharmakokinetische Veränderungen	Verstärkte Arzneimittelwirkung, unerwünschte Arzneimittelwirkung, Interaktionen
Pharmakodynamische Veränderungen	Verstärkte Arzneimittelwirkung, unerwünschte Arzneimittelwirkung, Interaktionen
Einschränkungen der Motorik	Sturzgefahr, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber EPMS-Nebenwirkungen
Exsikkose	Verwirrtheit, Aufmerksamkeitsstörungen
Mangelhafte Compliance	Unzureichende Arzneimittelwirkung

EPMS: Extrapiramidal-motorische Symptome

Tab. 2. Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik [mod. nach 47]

Faktoren	Altersabhängiger Effekt	Auswirkungen
Resorption	Säureproduktion im Magen ↓ Magenentleerung ↓ Peristaltik ↓ Trockene Mundschleimhaut	Auswirkungen vor allem bei Nahrungsaufnahme, weniger relevant bei Arzneimitteln
Verteilung	Körperfett ↑ Körperwasser ↓ Erhöhtes Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen	Lipophile Substanzen wie die meisten Psychopharmaka können zu einem höheren Anteil und länger im Fettgewebe gespeichert werden
Leberfunktion/ Metabolismus	First-Pass-Effekt ↓ Leberenzymaktivität ↓	Erhöhte Plasmakonzentrationen hepatisch metabolisierter Substanzen
Exkretion	Renaler Blutfluss ↓ Glomeruläre Filtrationsrate ↓ Tubuläre Exkretion ↓	Verminderte Clearance (z. B. bei Lithiumsalzen, Amisulprid)

charakteristischen pharmakokinetischen Abweichungen (Tab. 2). Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die verschiedenen in der Arzneimitteltherapie relevanten pharmakokinetischen Parameter sind unterschiedlich. So hat die im Alter *verminderte Säureproduktion* des Magens und die *verringerte Peristaltik* sowie *verlangsamte Magenentleerung* eher praktische Relevanz bei der Nahrungsaufnahme. Allerdings gibt es auch Antipsychotika, deren Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme deutlich verbessert ist (z. B. Ziprasidon – Zeldox®, Quetiapin-Retardform – Seroquel Prolong®). Hier ist deshalb im Alter eine verschlechterte Resorption in Erwägung zu ziehen. Auch die häufig vorhandene *Mundtrockenheit* kann bei schnell löslichen Arzneiformen wie Zyprexa Velotab® (Olanzapin), Risperdal Quicklet® (Risperidon) oder Remergil Soltab® (Mirtazapin), die sublingual appliziert werden, zu Resorptionseinschränkungen führen. Für die Verteilung von Arzneistoffen sind die Veränderungen der Gewebezusammensetzung von Be-

deutung. So nimmt im Alter das *Gesamtkörperwasser* um bis zu 20% ab, während der *Anteil des Fettgewebes* sich um etwa 50% deutlich erhöht. Dies hat unter anderem zur Folge, dass lipophile Arzneimittel, wie die meisten Psychopharmaka, deutlich länger im Fettgewebe gespeichert werden. Die bekannten Veränderungen der *Leber- und Nierenfunktion* im Alter führen in der Regel zu erhöhten Plasmakonzentrationen hepatisch metabolisierter Arzneimittel bzw. vorwiegend renal eliminiertes Stoffe. Dies hat Auswirkungen auf die Dosierung der Medikamente und betrifft in der Gruppe der Antipsychotika die Mehrzahl der Substanzen. **Tabelle 3** gibt einen Überblick, bei welchen Antipsychotika die Dosis bei eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion reduziert werden muss bzw. unverändert gelassen werden kann. Die Nichtbeachtung entsprechender Dosierungsanpassungen würde in der Regel deutlich verstärkte Arzneimittelwirkungen und damit auch mehr unerwünschte Wirkungen zur Folge haben.

Auf das aufgrund der Abnahme des oxidativen Metabolismus in der Leber erhöhte Interaktionsrisiko wird im entsprechenden Abschnitt dieser Arbeit eingegangen.

Neben den genannten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter haben die altersbedingten Veränderungen an Zellen, Geweben und Organen des Körpers auch pharmakodynamische Folgen. Generell ist im Alter von einer erhöhten *ZNS-Empfindlichkeit* für Medikamente auszugehen. Dies ist vor allem relevant bei Arzneimitteln mit sedierender Wirkung, bei denen insgesamt mit einer verstärkten Sedierung bei älteren Patienten zu rechnen ist. Auch die Zahl der Rezeptoren bzw. die Aktivität neurobiochemischer Regelkreise nimmt im Alter ab. So bedingt die verringerte Anzahl dopaminerger Rezeptoren im Striatum eine altersabhängige erhöhte Empfindlichkeit für antidopaminerg wirkende Arzneimittel, wie Antipsychotika.

Ein besonderes Problem stellt das erhöhte *Sturzrisiko* im Alter dar. Gerade die Einnahme von Psychopharmaka mit sedierender Wirkkomponente gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren für Stürze, aber auch Antipsychotika mit entsprechenden Nebenwirkungen auf die Motorik können hier negative Auswirkungen haben. Risikoreich ist die im Alter häufig verringerte Flüssigkeitsaufnahme und die daraus resultierende *Exsikkose*. Trinken die alten Menschen zu wenig und nehmen gleichzeitig noch Arzneimittel mit Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt – wie Diuretika – ein, so führt dies schnell zu Aufmerksamkeitsstörungen und Verwirrtheit. Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung können diese Symptomatik auslösen oder weiter verschlechtern.

Insgesamt lassen sich aus den genannten Parametern folgende Empfehlungen zur Dosierung von Antipsychotika bei älteren Patienten ableiten:

- Die Initialdosis sollte deutlich unter der üblichen Erwachsenenendosierung liegen (etwa ein Drittel der Erwachsenenendosis) und
- die Dosissteigerung sollte langsam unter engmaschiger Kontrolle erfolgen [5].

Ebenso ist ein abruptes Absetzen am Ende einer länger dauernden Therapie oder bei Umstellung auf eine andere Substanz möglichst zu vermeiden. **Tabelle 4** gibt Empfehlungen zur Anfangs- und mittleren Behandlungsdosis für

Tab. 3. Dosierung von Antipsychotika bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz [mod. nach 48]

Substanz	Niereninsuffizienz Dosisreduktion	Leberinsuffizienz Dosisreduktion
Amisulprid	Ja	Nein
Aripiprazol	Nein	Ja, nur bei schwerer Insuffizienz
Butyrophenone (z. B. Haloperidol, Melperon, Pipamperon)	Nein	Nein
Clozapin	Ja	Ja
Olanzapin	Ja	Ja
Paliperidon	Ja	Nein
Phenothiazine und Thioxanthe (z. B. Chlorprothixen, Levomepromazin)	Nein	Ja
Quetiapin	Nein	Ja
Risperidon	Ja	Ja
Sertindol	Nein	Ja
Ziprasidon	Nein	Ja

eine Auswahl von in der Gerontopsychiatrie üblicherweise eingesetzten Antipsychotika.

Einteilung der Antipsychotika

Unter dem Begriff „Antipsychotika“ werden Psychopharmaka zusammengefasst, die sich durch ein charakteristisches Wirkungsspektrum auf Symptome psychotischer Erkrankungen auszeichnen. Neben dem klassischen Einsatz bei akuten und chronischen Schizophrenien werden ihre therapeutischen Effekte gerade auch bei älteren Patienten mit oder ohne Demenz unter anderem zur Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände und affektiver Spannungen, bei Aggressivität, bei Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus sowie bei Wahn und Sinnestäuschungen genutzt. Zur Charakterisierung der gesamten Gruppe wird zunehmend dem Begriff „Antipsychotika“ gegenüber dem älteren Begriff „Neuroleptika“ der Vorzug gegeben.

Die Einteilung der Psychopharmaka kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten erfolgen. Eher traditionell sind Klassifizierungen nach der chemischen Struktur oder der sogenannten „neuroleptischen Potenz“. Heute werden bevorzugt Unterteilungen nach der Rezeptoraffinität oder nach der Differenzierung in typische bzw. klassische und atypische Substanzen vorgenommen.

Als typische Neuroleptika gelten ältere Substanzen, bei denen als neurobiochemische Wirkung die Blockade zentraler Dopamin-D₂-Rezeptoren im Vordergrund steht und die sich durch eine antipsychotische Wirkung auf die klassischen sogenannten Plus-Symptome wie Wahn, Halluzinationen oder psychomotorische Erregung auszeichnen. Eng mit dieser Wirkung sind allerdings häufig auftretende typische extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen verbunden. Die klassischen Antipsychotika werden meist unterteilt in hochpotente bzw. mittel- oder niederpote Substanzen. Diese Kenngröße ist ein Maß dafür, wie schnell

Tab. 4. Dosierung ausgewählter Antipsychotika beim älteren Patienten (Indikation: Psychomotorische Unruhezustände, Aggressivität, Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus, Wahn und Sinnestäuschungen; bei Schizophrenie im Alter sind in der Regel höhere Dosierungen notwendig) [mod. nach 49]

Substanz	Anfangsdosis [mg]	Mittlere Behandlungsdosis [mg]
Amisulprid	50	50–300
Aripiprazol	5–10	10–15
Haloperidol	0,5	0,5–3
Melperon	25	25–150
Olanzapin	2,5	5–10
Paliperidon	3*	3
Pipamperon	20	20–120
Quetiapin	25	25–300
Risperidon	0,5	1–2
Ziprasidon	20	40–80

* Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion: 3 mg jeden 2. Tag

bzw. mit welcher Dosierung die neuroleptische Schwelle erreicht wird. Die neuroleptische Schwelle ist der Dosisbereich, bei dem erstmals die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, meist in Form feinmotorischer Veränderungen, auftreten.

Für die Gruppe der atypischen Antipsychotika gibt es bis heute keine einheitliche Definition. In der Regel versteht man darunter Substanzen, die eine antipsychotische Aktivität besitzen, dagegen aber nur geringe bis fehlende extrapyramidal-motorische Effekte zeigen. Die Wirkung auf die sogenannte Minus-Symptomatik, die sich unter anderem durch Symptome wie Antriebsmangel, sozialen Rückzug, Anhedonie und Sprachverarmung zeigt, ist deutlich besser als bei den „Typika“. Das neurobiochemische Wirkungsprofil der Atypika umfasst neben der Dopamin-D₂-Blockade, die allerdings in der Regel deutlich geringer als bei den Typika ausgeprägt ist, auch Wirkungen auf eine Vielzahl weiterer Transmittersysteme, wie das serotonerge, cholinerge oder histaminerge System. Die Unterschiede in diesen Rezeptoraffinitäten erklären im Allgemeinen die unterschiedlichen klinischen Wirkungsprofile der Substanzen.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Einteilung der in der Gerontopsychiatrie wichtigsten Substanzen und ihre Rezeptorbindungsprofile.

Indikationsbereiche

Die wichtigsten psychischen Krankheiten älterer Menschen, bei denen Antipsychotika verwendet werden, sind schizophrene Störungen und psychotische Syndrome verschiedenster Ätiologien, die von wahnhaft depressiven Erkrankungen, manischen Syndromen bis zu Delir- und Demenzsyndromen mit psychotischen oder aggressiven Anteilen reichen (Tab. 6).

Betrachtet man die Altersgrenzen der meisten Studien zu neuen Antipsychotika (überwiegend 65 Jahre) sowie die mit steigendem Alter und zunehmender somatischer wie auch psychiatrischer Komorbidität veränderten metabo-

Tab. 5. Einteilung und Rezeptorbindungsprofile ausgewählter Antipsychotika [nach 48, 50, 51]

	D ₂	5-HT ₂	Alpha ₁	mAch	H
Klassische Substanzen					
Chlorprothixen	+	+	+++	+	-
Haloperidol	+++	+	+	-	-
Melperon	+	+	+++	-	-
Pipamperon	+	+++	+	-	-
Atypische Substanzen					
Amisulprid	+++	-	-	-	-
Aripiprazol	+++	+++	+	-	+
Clozapin	++	+++	+++	+++	++
Olanzapin	+++	+++	++	+++	++
Paliperidon	+++	+++	++	-	-
Quetiapin	++	+	+++	-	++
Risperidon	+++	+++	++	-	-
Ziprasidon	+++	+++	++	-	-

D₂: Dopamin-D₂-Rezeptoren, 5-HT: Serotonin-Rezeptoren, Alpha₁: Alpha₁-Noradrenalin-Rezeptoren, mACh: muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren, H: Histamin-Rezeptoren
 +++: hohe Affinität, ++: moderate Affinität, +: niedrige Affinität, -: keine Affinität

lischen und neurobiologischen Bedingungen bei Älteren, ist die einfache Übertragung von Ergebnissen, die bei jüngeren Patienten erzielt wurden, nicht unproblematisch. Relevante klinische Fragen zur Pharmakotherapie Älterer mit Antipsychotika können daher nicht im Sinn von hohen Evidenzgraden geklärt werden, sondern lediglich durch Expertenmeinungen („Eminenz-basiert“). Eine umfangreiche Review-Arbeit zum Thema Antipsychotika-Einsatz bei Älteren [6] zeigt neben den empirischen Schwächen auch die Vorteile eines derartigen Vorgehens. Befragt wurden 52 Experten (38 Gerontopsychiater, 14 Geriater), von denen 48 (92%) zu 47 Themenkomplexen der Behandlung Älterer mit Antipsychotika antworteten. Die Expertenurteile ergaben dabei in nahezu 80% der Fragen Konsens-Lösungen, unter anderem dahingehend, dass Antipsychotika nicht empfohlen wurden für Panikstörungen, generalisierte Angststörungen (GAD), nicht-psychotische Major Depression (MD), Hypochondrie, neuropathische Schmerzen, Nausea, Kinetosen, ebenso wenig für Irritabilität, Hostilität und Insomnien, wenn kein relevantes psychiatrisches Syndrom assoziiert war. Hingegen wurden Antipsychotika präferiert zur Therapie agitierten Verhaltens bei Demenzerkrankungen mit wahnhafter Symptomatik (weniger klar, wenn keine eindeutige psychotische Symptomatik vorliegt), bei schizophrenen Erkrankungen und wahnhaften Störungen, bei wahnhafter und therapieresistenter Depression (in Kombination mit einem Antidepressivum) sowie bei schwerer nicht-psychotischer und psychotischer Manie (mit Mood-Stabilizer). Kein eindeutiger Konsens ergab sich zu der Frage einer primären Antipsychotika-Behandlung von deliranten Syndromen. Für Parkinson-assoziierte psychotische Phäno-

Tab. 6. Indikationen für Antipsychotika in der Gerontopsychiatrie

Primär und sekundär psychotische Erkrankungen	Schizophrenie (EOS, LOS)
	Schizoaffektive Störung
	Anhaltende wahnhafte Störung
	Akute schizophreniforme Störung
	Induzierte wahnhafte Störung
Affektive Erkrankungen	Organische schizophreniforme Störungen
	Depressive Episode, mit psychotischen Symptomen, rezidivierend/nicht rezidivierend
	Manie
	Hypomanie
Demenz mit Psycho-Symptomen, Agitation, Aggressivität	Bipolare Depression
	Alzheimer-Typ
	Vaskuläre Demenz
Delir	Demenz bei idiopathischem Parkinson-Syndrom
	HIV-Demenz
	Demenz bei frontotemporaler Degeneration, Pick-Komplex
	Alkohol-assoziierte Demenz
	Demenz bei Gehirnverletzungen
	Demenz bei Chorea Huntington
	Kreutzfeld-Jakob-Krankheit
	Demenz bei anderen Erkrankungen
	Delir-Ätiologien

EOS: early onset schizophrenia; LOS: late onset schizophrenia

mene, die eine Antipsychotika-Therapie erfordert hätten, wurde überwiegend eine Behandlung mit Quetiapin vorgeschlagen.

Antipsychotika-Therapie bei Älteren mit schizophrenen, schizoaffektiven oder wahnhaften Störungen

Vergleichsweise wenig neue empirische Daten liegen zu Behandlungsergebnissen Älterer mit schizophrenen, schizoaffektiven oder wahnhaften Störungen vor. In einem vor Kurzem publizierten „Cochrane Review“ [7] wurden lediglich drei Studien gefunden, die den Cochrane-Kriterien genügen.

Unabhängig vom Manifestationsalter (früh beginnende Verlaufsformen, early onset schizophrenia, Manifestation 15. bis 45. Lebensjahr; late onset schizophrenia, Beginn nach dem 45. Lebensjahr) bleibt die Antipsychotika-Therapie der wichtigste Behandlungsbaustein älterer Patienten mit schizophrenen, schizoaffektiven oder wahnhaften Erkrankungen [8]. Für alle Formen der Antipsychotika-Therapie gilt unabhängig von der zugrunde liegenden psychotischen Erkrankung die Adaptation des Dosierungsregimes: „start low – go slow“.

Für *klassische (typische) Neuroleptika* finden sich in den wenigen publizierten Studien trotz aus heutiger Sicht erheblicher methodischer Mängel überwiegend positive Resultate. Die

am häufigsten untersuchten Substanzen sind Haloperidol (z. B. Haldol®-Janssen), Chlorpromazin (in Deutschland nicht im Handel) und Fluphenazin (z. B. Lyogen®).

Unter *atypischen Antipsychotika* wäre die Therapie mit Clozapin (z. B. Leponex®) wegen seltener extrapyramidal-motorischer Symptome (EPMS) grundsätzlich vorteilhaft, allerdings stellen die ausgeprägten Nebenwirkungen (s. u.) neben dem im Alter erhöhten Agranulozytose-Risiko [9] häufig limitierende Faktoren dar. In einer randomisierten, doppelblinden 12-Wochen-Studie [10] sowie einer offenen Beobachtungsstudie [11] mit über 60-jährigen Patienten konnte die Wirksamkeit von Clozapin auch bei therapierefraktären Psychose-Erkrankungen belegt werden.

Risperidon (z. B. Risperdal®) zählt zu den auch bei älteren schizophrenen Patienten gut untersuchten Substanzen. In offenen, unkontrollierten, prospektiven Studien mit schizophrenen oder schizoaffektiven Patienten mit langjähriger Erkrankung können bei etwa 50% eine mindestens 20%ige Symptombesserung (PANSS [Positive and Negative Syndrome Scale] oder BPRS [Brief Psychiatric Rating Scale]) mit durchschnittlichen Tagesdosen zwischen 2 bis 4 mg neben einer Reduktion von EPMS und tardiven Dyskinesien sowie einer Verbesserung bei etwa 60% im Clinical-Global-Impression-Score (CGI) [12] erreicht werden. Auch die Depot-Applikation von Risperidon (Risperdal® Consta®) ist bei Älteren mit psychotischen Erkrankungen sowohl klinisch als auch seitens der Nebenwirkungshäufigkeit unproblematisch [13]. In einer randomisierten, kontrollierten 8-Wochen-Studie, in der 175 schizophrene Patienten (mittlere Erkrankungsdauer 36,5 Jahre) Risperidon oder Olanzapin (z. B. Zyprexa®) erhielten, konnte bei Tagesdosen von 2 mg Risperidon vs. 10 mg Olanzapin für beide Substanzen eine deutliche, jedoch etwa gleich ausgeprägte Reduktion auf der PANSS gefunden werden [14]. Für Olanzapin (mittlere Dosis 11,9 mg) konnte im Vergleich zu Haloperidol (mittlere Dosis 9,4 mg) in einer randomisierten, kontrollierten 6-Wochen-Studie eine bessere klinische Wirksamkeit sowie ein deutlich günstigeres EPMS-Profil bei über 60-jährigen Patienten mit Schizophrenie gezeigt werden [15], keine Unterschiede ergaben sich im Vergleich zu Risperidon (s. o.). Sowohl für Olanzapin (10–15 mg Tagesdosis) als auch für Risperidon (2–3 mg Tagesdosis) liegen die meisten Dosisempfehlungen unter denen im mittleren Erwachsenenbereich, jedoch etwa doppelt so hoch wie die zur Behandlung demenzerkrankter Patienten mit Psychose-symptomen.

Für Quetiapin (Seroquel®) existieren Wirksamkeitsbelege nur in Form von offenen, unkontrollierten Studien, die neben Symptomreduktion eine geringe EPMS-Rate und unerwünschte Arzneimittelwirkungen vor allem im sedierend-orthostatischen Bereich zeigen [16]. Dosierungsempfehlungen reichen von 75 bis 200 mg Tagesdosis, obwohl deutlich höhere Dosen nicht zu gravierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Für Ziprasidon (Zeldox®), Amisulprid (z. B. Solian®), Aripiprazol (Abilify®) und Paliperidon (Invega®) liegen keine systematisch erfassten Behandlungsdaten vor, die sich auf ältere Menschen mit psychotischen Erkrankungen beziehen, Dosierungsempfehlungen (Tab. 4) sind daher nicht rational begründbar.

Antipsychotische Behandlung bei älteren Patienten mit affektiven Erkrankungen

Typische Anwendungsgebiete für Antipsychotika finden sich bei der Augmentations-Behandlung therapieresistenter Depressionen, bei wahnhaft-depressiven Erkrankungen, bei bipolarer Manie und Depression mit psychotischen Zeichen sowie in der Phasenprophylaxe [17]. Für die Behandlung bipolarer Manifestationen mit Antipsychotika sind auch altersspezifische Wirksamkeitsdaten bekannt, die Therapie richtet sich daher grundsätzlich nach den tolerablen Nebenwirkungen. Aufgrund der veränderten renalen Clearance und der Verteilungsvolumina sind Lithiumsalze weniger geeignet, ähnliche Einschränkungen gelten auch für Carbamazepin (z. B. Tegretal®) und Valproinsäure (z. B. Ergenyl®, Orfiril®), sodass Kombinations- oder Monotherapien mit atypischen Antipsychotika häufig die beste Option darstellen. In Deutschland haben mittlerweile drei atypische Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol) die Zulassung zur Stimmungsstabilisierung und Rückfallverhütung bipolarer affektiver Psychosen. Für therapierefraktäre unipolare Depressionen hat die FDA mittlerweile Aripiprazol zur Augmentation zugelassen, vergleichbare Daten existieren aber auch für Risperidon, Olanzapin und Quetiapin. Die Anwendung von Antipsychotika in dieser Indikation bei älteren Patienten richtet sich neben allgemeinen Grundsätzen der psychopharmakologischen Behandlung älterer Menschen nach dem Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Substanz.

Antipsychotische Behandlung Demenz-assoziiierter Psychosen und Verhaltensstörungen

Unter dem Akronym BPSD (Behavioural and Psychological Signs of Dementia) wird eine Vielfalt von Verhaltensbesonderheiten subsumiert, die im Verlauf von Demenzerkrankungen auftreten können. Nur für psychotische Symptome, Aggressivität und Agitation liegen Behandlungsdaten mit Antipsychotika vor, überwiegend für Demenzerkrankungen vom Alzheimer-Typ. In diesem Indikationsbereich ist in den letzten Jahren eine Reihe methodisch hochwertiger Studien einschließlich Metaanalysen publiziert worden, die leider in der Tendenz eher ernüchternde Resultate hervorgebracht haben. Dabei hat besonders die höhere Mortalitätsrate (Odds-Ratio [OR] 1,54; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,06–2,23) unter der Therapie mit verschiedenen atypischen Antipsychotika in gepoolten Daten randomisierter, kontrollierter Studien [18] Aufsehen erregt und Anlass zu „Rote-Hand“-Briefen für Olanzapin und Risperidon gegeben. Die Vermutung, ältere, klassische Antipsychotika seien demgegenüber sicherer, ist jedoch keinesfalls gerechtfertigt, vielmehr zeigen sich aus sehr großen retrospektiven Beobachtungsdaten erhöhte Mortalitätsrisiken für klassische versus atypische Antipsychotika (relatives Risiko [RR] 1,37; 95%-KI 1,27–1,49) [19]. Unabhängig von der Substanz oder Substanzgruppe (alle gebräuchlichen Antipsychotika wurden einbezogen) ist bei der Antipsychotika-Behandlung demenzerkrankter Patienten auch bei adäquater Dosierung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gegeben [20]!

Seitens der Wirksamkeit kann allgemein von geringen bis mäßigen Effektstärken für die Zielvariablen Psychose-Symptome, Aggressivität und Agitation ausgegangen werden

[20], die untersuchten Substanzen (Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Quetiapin, weniger umfangreich auch Haloperidol) unterscheiden sich diesbezüglich aber dennoch deutlich. Ein Cochrane-Review [21] über 16 randomisierte, kontrollierte Studien gegen Placebo, von denen neun in eine metaanalytische Auswertung einbezogen werden konnten, kommt zu dem Ergebnis, dass für Risperidon (Tages-Dosis 1–2 mg) und Olanzapin (Tages-Dosis 5–10 mg) hinreichende Evidenz im Hinblick auf die Reduktion der Zielvariablen gegeben ist, während für Quetiapin, Clozapin, Amisulprid, Sertindol (Serdolect®), Zotepin (Nipolept®), Aripiprazol und Ziprasidon keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Daneben war in den Verum-Gruppen eine deutlich höhere Rate an zerebrovaskulären Ereignissen und EPMS aufgetreten, sodass die Autoren eine routinemäßige Anwendung der Substanzen bei entsprechenden Verhaltens- und Erlebensstörungen demenzkranker Patienten nicht empfehlen, wenn nicht erhebliche Belastungen oder Gefährdungen für Patienten oder Pflegepersonen hierdurch bedingt werden. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen für Risperidon kommt eine weitere Metaanalyse von primären Ergebnissen randomisierter, kontrollierter Studien [22], hier finden sich zusätzlich positive Effekte für Aripiprazol, nicht aber für Quetiapin und Olanzapin. Bei vergleichbarem statistischem Vorgehen wurden hier auch nicht-publizierte Informationen von unter anderem Konferenzen, Präsentationen, Sponsor-Datenbanken berücksichtigt, sodass insgesamt 15 randomisierte, kontrollierte Studien mit 3353 Patienten unter Verum-Gabe und 1757 unter Placebo-Therapie analysiert werden konnten. Jeweils drei randomisierte, kontrollierte Studien für Aripiprazol und Quetiapin sowie je fünf für Olanzapin und Risperidon konnten ausgewertet werden, wobei etwa ein Drittel der Studienpatienten vorzeitig abbrechen. Während sich für keine Substanz ein sicherer Effekt auf psychotische Symptome nachweisen ließ, war das gesamte Ausmaß psychopathologischer Symptome mit Risperidon oder Aripiprazol gegenüber Placebo mäßig geringer. Allen Studiendaten gemein ist eine hohe Placebo-Responder-Rate, die darauf hinweist, dass unspezifische Studienfaktoren wie etwa die vermehrte Aufmerksamkeit, bessere Aufklärung und Angehörigen-Betreuung, sorgfältigere Untersuchung und Behandlung eine quantitativ wichtigere Rolle spielen als die Antipsychotika-Effekte selber!

Ein wichtiger Kritikpunkt an den bisher geschilderten Studien besteht darin, dass die artifiziellen Studienbedingungen vermutlich zu ökologisch wenig validen Ergebnissen beigetragen haben könnten. Einen pragmatischeren Ansatz wählten daher die Autoren der CATIE-AD-Studie (Clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness study for Alzheimer's disease) [23]. Beobachtet wurde bei 421 überwiegend ambulant betreuten Patienten mit Alzheimer-Demenz die Dauer, wie lange Kliniker mit einer Substanz (Placebo oder Verum) behandeln, bis sie einen ausreichenden Effekt der Therapie wahrnehmen oder die Behandlung aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Erfolglosigkeit aufgeben. Randomisiert, kontrolliert wurde eine etwa der klinischen Praxis entsprechende Therapie begonnen, das heißt, ein Medikament (oder Placebo) wurde je nach klinischen Erfordernissen dosiert und die Dosis im

Verlauf angepasst. Wesentliche Ergebnisse waren, dass die Therapie in 63% der Fälle nach 12 Wochen beendet wurde, und mäßige Effektstärken für Olanzapin und Risperidon (Quetiapin etwa wie Placebo). EPMS, Sedierung und kognitive Verschlechterung bis hin zu Verwirrtheit waren die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Stürze und Frakturen traten etwa gleich häufig auf. Wenngleich die CATIE-AD-Studie viele Fragen offen lässt (das Design förderte Substanzwechsel; es handelte sich um eine Stichprobe mit weniger schwer kranken Patienten; das Outcome-Kriterium war zu komplex, etc.), zeigt sie doch durch den pragmatischen Ansatz, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Antipsychotika-Therapie in dieser Population nicht befriedigen kann.

Dennoch stellt sich häufig die Frage, wie lange eine Antipsychotika-Therapie erfolgen sollte, wenn der erwünschte Effekt eingetreten ist. Bei den meisten Antipsychotika-behandelten Demenz-Patienten kann im Verlauf von mindestens sechs Monaten die Dosis ohne nachteilige Effekte reduziert und abgesetzt werden, lediglich bei primär hohem Ausmaß der zur Behandlung führenden Symptomatik (Neuropsychiatric-Inventory[NPI]-Score > 14) scheint dies zum Wiederauftreten oder einer Verschlechterung der Verhaltensproblematik zu führen [24].

Antipsychotika-Therapie bei nicht entzugsbedingten deliranten Syndromen

Die meisten systematisch erhobenen Behandlungsdaten zu Delirien älterer Menschen, die typischerweise nach schwerwiegenden somatischen (gelegentlich aber auch ohne) Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, operativer Eingriff, Infektionserkrankungen) auftreten oder Demenz-assoziiert sind, zeigen leichte Vorteile einer antipsychotischen Therapie [25], besonders, wenn psychotische Symptome im aktuellen psychopathologischen Bild manifest sind oder dieses dominieren. Grundsätzlich besteht die wichtigste Maßnahme bei der Delir-Behandlung älterer Menschen aber darin, die verursachende(n) Noxe(n) zu beseitigen. Dies ist jedoch häufig nicht möglich, sodass auch pharmakologische Interventionen erforderlich werden.

Wenngleich einige Daten für eine äquivalente Wirksamkeit atypischer Antipsychotika im Vergleich mit Haloperidol sprechen [26], erhält in der klinischen Praxis Letzteres häufig den Vorzug aufgrund der fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen, des raschen Wirkungseintritts, der geringen Metabolitenbildung und der guten Steuerbarkeit der Applikation. Die bekannten Nachteile, insbesondere die deutlich höhere EPMS-Rate, werden dabei meist in Kauf genommen. Die klinische Unterscheidung von hyperaktivem, hypoaktivem oder gemischtem Delir spielt dabei eine untergeordnete Rolle.

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien sind bisher nicht publiziert worden, jedoch zeigen mehrere prospektive, randomisierte Behandlungsstudien (mit Haloperidol, Chlorpromazin, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid) keine deutlichen Effekt-Unterschiede der Substanzen, eine Benzodiazepin-Monotherapie erscheint hingegen weniger wirksam. Letztlich belegen mehrere Reviews, dass eine niedrig dosierte, zeitlich begrenzte Antipsychotika-Thera-

pie mit Haloperidol oder wenig anticholinerg wirkenden Antipsychotika gerechtfertigt ist.

Antipsychotische Behandlung Parkinson-assoziiertes Psychosen

Mehrere methodisch hochwertige Studien und Übersichtsartikel der letzten Jahre haben hier ein relativ klares Bild entstehen lassen. Alle, auch atypische moderne Antipsychotika sind mit einer Verschlechterung der Mobilität verbunden! Ausnahmen stellen hier lediglich Clozapin und Quetiapin in niedriger Dosis dar. Muss eine antipsychotische Behandlung bei Morbus Parkinson erfolgen, das heißt, besteht nicht die Möglichkeit einer Dosisreduktion der antidopaminergen Medikation, sollte diese grundsätzlich in erster Linie mit Clozapin oder Quetiapin erfolgen. Dies dürfte auch für Demenzerkrankungen vom Lewy-Body-Typ (DLB, dementia with Lewy bodies) aufgrund der gleichen Pathophysiologie gelten, die sich durch eine ausgeprägte Antipsychotika-Sensitivität charakterisieren lassen. Zwei klinische Situationen im Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankungen, die eine Antipsychotika-Therapie begründen können, treten am häufigsten auf. Zum einen visuelle, einfache, aber geformte Wahrnehmungsstörungen (Illusionen, Halluzinationen), bei denen die Betroffenen in der Regel den Trugcharakter der Wahrnehmung erkennen können („Pseudohalluzinationen“), sowie halluzinatorische Erlebnisse, die meist in komplexere Störungsbilder (Parkinson-Demenz, Demenzerkrankung vom Lewy-Body-Typ, häufig auch mit deliranten Syndromen assoziiert) eingebunden sind. Bei letzteren sind neben den Wahrnehmungsstörungen auch typischerweise Wahnsymptome vorhanden, die für die Betroffenen mit einem erheblichen Ausmaß an Beeinträchtigung verbunden sind. Etwa 15 bis 30% aller Parkinson-Patienten sind von psychotischen Erlebnissen betroffen.

In drei methodisch hochwertigen Therapiestudien erwies sich Clozapin in niedriger Dosis (25–36 mg Tages-Dosis) gegenüber Placebo [27–29] ohne wesentliche motorische oder kognitive unerwünschte Arzneimittelwirkungen als effektiv. Olanzapin (4 mg oder 5 mg Tagesdosis) war in drei Studien nicht effektiver als Placebo, hingegen mit deutlichen motorischen Einschränkungen assoziiert [30, 31]. Zwei Placebo-kontrollierte Studien mit Quetiapin (117 mg bzw. 170 mg Tages-Dosis) fanden ebenfalls keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo [32, 33], wenngleich eine Vergleichsstudie Clozapin gegenüber Quetiapin keine Differenzen zwischen beiden Substanzen hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen ergab [34]. Zwei Evidenz-basierte, strukturierte Reviews [35, 36] kommen daher übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass Clozapin für die Indikation „Behandlung von Parkinson-assoziierten Psycho-Erkrankungen“ über die besten Wirksamkeitsbelege verfügt; die Wirksamkeit von Quetiapin demgegenüber deutlich weniger gut belegt ist und Olanzapin in dieser Indikation nicht verabreicht werden sollte. In der klinischen Praxis dürfte Quetiapin allerdings aufgrund der leichten Handhabbarkeit häufig den Vorzug erhalten, zumal die ausgeprägten anticholinergen und metabolischen Nebenwirkungen von Clozapin nicht auftreten. Für theoretisch gut begründbare Substanzen wie etwa Ari-

piprazol oder Ziprasidon existieren derzeit nur Wirksamkeitsnachweise in Form offener Beobachtungsdaten.

Off-Label-Problematik

Im Fall der Antipsychotika-Medikation älterer Menschen ist die Off-Label-Problematik (Verschreibung außerhalb des Zulassungsbereichs) besonders bei der Behandlung von BPSD (Behavioural and Psychological Signs of Dementia) bei Demenzkranken ein Thema, da für diese Indikation von den neueren, in der Regel besser verträglichen Antipsychotika nur Risperidon zugelassen ist. Dagegen besteht für die meisten älteren Antipsychotika entweder eine Zulassung für Demenz bzw. „organische“ Psychosen oder psychomotorische Erregungszustände, wie sie im Rahmen von BPSD auftreten. Dennoch sind diese Indikationen durch ausreichende Studien kaum belegbar! In der klinischen Praxis wird der Einsatz von atypischen Antipsychotika bei BPSD eher „off label“ erfolgen, mit entsprechenden haftungs- aber auch erstattungsrechtlichen Problemen. Eine Lösung der juristischen Fragen ist derzeit nicht absehbar, die Unsicherheit in Off-Label-Indikationen wird vermutlich bestehen bleiben, bis ausreichend zulassungsrelevante Daten vorliegen.

Häufige Nebenwirkungen antipsychotischer Therapie bei älteren Menschen

Die wichtigste und wohl auch bekannteste Nebenwirkung antidopaminerg Substanzen ist die Beeinträchtigung des extrapyramidal-motorischen Systems. Aufgrund dessen ausgeprägter Altersabhängigkeit führt dies zu einer deutlich niedrigeren EPMS-Schwelle mit der klinischen Konsequenz einer notwendigen Dosierungsanpassung sowie dem 6- bis 7fach höheren Risiko des Auftretens tardiver Dyskinesien [37] bei älteren Patienten (kumulative Inzidenzraten nach 1, 2, bzw. 3 Jahren 26%, 52%, 60%; im Vergleich zu jüngeren Patienten 4%, 8%, 11%). Eindeutig ist, dass Antipsychotika-induzierte EPMS und tardive Dyskinesien unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika geringer ausgeprägt sind und seltener auftreten [38]. Dies bedeutet allerdings nicht, dass andere Folgerisiken einer Antipsychotika-Medikation, die das Bewegungssystem betreffen (wie etwa Stürze und Femurfrakturen), unter atypischer Antipsychotika-Behandlung immer geringer ausgeprägt sind; das Pneumonie-Risiko scheint unter atypischer Antipsychotika-Gabe sogar stärker ausgeprägt [39]. Das Risiko, an einer Leukopenie oder Agranulozytose zu erkranken, scheint relativ spezifisch an Clozapin gebunden zu sein und steigt mit dem Alter ebenfalls deutlich [9], wenngleich für Quetiapin und Olanzapin auch (seltene) Fälle von Leukopenie und Agranulozytose berichtet wurden.

Für die konventionellen typischen Neuroleptika gilt als Grundregel der inverse Zusammenhang von antipsychotischer Potenz und EPMS-Rate mit der Rate anticholinerg, orthostatischer und sedierender Nebenwirkungen. Entscheidender für die Bewertung sind aber konkrete Folgen bzw. Risiken einer Antipsychotika-Therapie. Leider fehlen Daten zur Häufigkeit anticholinerg induzierter Delirien, interventionspflichtiger Harnverhalte oder Harnwegsinfekte,

EPMS- oder Orthostase-bedingter Stürze und Frakturen. Die Datenlage ist für typische Antipsychotika allerdings wesentlich dünner als für atypische Antipsychotika. Die öffentliche Diskussion wurde hauptsächlich um die atypischen Antipsychotika geführt, sodass der (falsche) Eindruck entstand, typische Antipsychotika seien insbesondere bei Demenzkranken weniger nebenwirkungsträchtig. Alle Substanzen tragen bei Demenzkranken zu einer Reduktion der kognitiven Funktionsfähigkeit bei [23].

Die Rate von Synkopen und Stürzen scheint unter kontrollierten und optimierten Studienbedingungen bei Demenzpatienten unter atypischer Antipsychotika-Therapie gegenüber Placebo nicht erhöht, jedoch dürfte sich ein deutlicher Unterschied unter „real life“-Bedingungen zeigen. EPMS treten auch unter kontrollierten Studienbedingungen deutlich häufiger auf (OR 1,51; 95%-KI 1,2–1,91), ebenso Gangstörungen (OR 3,42; 95%-KI 1,78–6,56), Ödeme (OR 1,99; 95%-KI 1,20–3,30), Infektionen im Urogenitaltrakt (OR 1,28; 95%-KI 1,02–1,61) und zerebrovaskuläre Ereignisse (OR 2,13; 95%-KI 1,20–3,75). Risperidon-Therapie ging dabei mit der höchsten Rate zerebrovaskulärer Ereignisse, EPMS und Gangbildstörungen einher [22]. Somnolenz zeigte sich als Nebenwirkung von atypischen Antipsychotika bei demenzkranken Patienten (OR 2,84; 95%-KI 2,25–3,58), wie auch bei Antipsychotika-behandelten älteren Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen [40]. Hüftfrakturen unter Antipsychotika-Therapie bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung treten deutlich häufiger auf (OR 2,6; 95%-KI 2,43–2,78) [41]. Dieser Effekt dürfte allerdings eher auf eine Kombination von EPMS, Prolactinanstieg und konsekutiver Knochendichtereduktion und nicht auf die Erkrankung selber zurückgehen, ohne Unterschied, ob es sich um ein typisches oder atypisches Antipsychotikum handelt.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind sowohl für atypische als auch für typische Antipsychotika umfangreich beschrieben worden. Das Risiko, an plötzlichem Herztod zu versterben, ist unter typischer Antipsychotika-Gabe mit Dosen höher als 100-mg-Thioridazin-Äquivalenten deutlich erhöht (OR 2,39; 95%-KI 1,77–3,22) [42]. Einzelne Substanzen scheinen in unterschiedlichem Ausmaß dieses Risiko zu erhöhen (OR Haloperidol 1,90, Thioridazin 3,19, Chlorpromazin 3,64), wobei das Risiko bei bestehender Herzerkrankung weiter steigt. Für atypische Antipsychotika ist ebenfalls eine erhöhte Rate plötzlicher Herztode beschrieben worden; insbesondere für Sertindol wurde der Mechanismus der QTc-Zeitverlängerung als Risiko-Marker für Torsade-de-Pointes-Tachyarrhythmien beschrieben; die meisten atypischen Antipsychotika führen aber zu einer Verlängerung der QTc-Zeit, ohne dass bislang ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod bei nicht dementen Patienten eindeutig hätte belegt werden können. Generell gelten die folgenden risikosteigernden Faktoren:

- Weibliches Geschlecht
- Bradykardie
- Prolongierte QTc-Zeit vor Behandlungsbeginn
- Abnorm prolongierte QTc-Zeit unter Behandlung
- T-Strecken-Veränderungen unter Therapie
- Elektrolytstörungen
- Diuretika-Anwendung

- Hohe Antipsychotika-Dosierung
- Rasche i.v.-Applikation
- Kardiale Hypertrophie
- Substanzen, die mit dem Cytochrom-P450(CYP)-Metabolismus potenziell interagieren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin)
- Genetische Faktoren, die die Funktion der Na- und K-Kanäle beeinflussen

Kombiniert auftretende *metabolische Risikofaktoren*, insbesondere ein erhöhter viszeraler Fettanteil, atherogene Dyslipidämie, Hypertonus und beeinträchtigte Glucosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2 (metabolisches Syndrom) führen zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. In den letzten Jahren ist hinreichend belegt worden, dass Antipsychotika generell, hauptsächlich aber einige atypische Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin, weniger ausgeprägt Quetiapin und Risperidon) hierzu führen können. Da jeder der das metabolische Syndrom definierenden Faktoren für sich alleine eine Assoziation mit steigendem Alter aufweist, ist das Risiko hierfür unter atypischer Antipsychotika-Therapie bei älteren Patienten theoretisch eher höher zu veranschlagen.

Das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, scheint metaanalytischen Daten zufolge unter atypischen Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) höher (OR 1,32; 95%-KI 1,15–1,51) als unter typischer Antipsychotika-Gabe [43], Aripiprazol und Ziprasidon erscheinen hier kaum problematisch. Allerdings gelten diese Befunde für Patientengruppen unter 65 Jahren, während ältere Patienten weniger Risikodifferenzen durch atypische Antipsychotika zeigen [44]. Letztlich wird aber die Kontrolle metabolischer Faktoren bei älteren Patienten unter einer Antipsychotika-Therapie ebenso unerlässlich sein wie bei jüngeren. Substanzen mit geringerem Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sind Aripiprazol und Ziprasidon, wenngleich für diese die wenigsten klinischen und die Anwendungssicherheit bei Älteren betreffenden Daten vorliegen!

Interaktionen der Antipsychotika

Die Therapie der beim alten Menschen meist vorhandenen Ko- bzw. Multimorbidität erfordert fast immer die gleichzeitige Gabe mehrerer Medikamente, so dass in der Regel von einer sogenannten Polypharmazie gesprochen werden muss. Nach einer Auswertung der AGATE-Datenbank (AGATE = Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) im Jahr 2000 ergab sich für die angeschlossenen Häuser, dass die über 65-jährigen Patienten durchschnittlich 5,3 Medikamente pro Patient verordnet bekamen. 3% der über 65-jährigen erhielten zehn und mehr Medikamente [45]. Polypharmazie beinhaltet das erhöhte Risiko von Interaktionen unter den beteiligten Medikamenten, und dem Aspekt der Wechselwirkungen ist gerade in der Gerontopsychiatrie besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Die Kombination von Antipsychotika mit anderen Medikamenten kann sowohl zu pharmakodynamischen als auch zu pharmakokinetischen Interaktionen führen. Bei den pharmakodynamischen Wechselwirkungen antipsychotischer

Tab. 7. Arzneimittel mit anticholinergen Haupt- oder Nebenwirkungen

Stoffklasse	Wirkstoff	Handelsnamen (Auswahl)
Antiallergika	Clemastin	Tavegil®
	Dimetinden	Fenistil®
	Hydroxyzin	Atarax®
Antiarrhythmika	Chinidin	Chinidin-Duriles®
Antidepressiva	Amitriptylin	Saroten®
	Doxepin	Aponal®
Antiemetika	Dimenhydrinat	Vomex A®
	Promethazin	Atosil®
	Scopolamin	Scopoderm®
Antihistaminika	s. Antiallergika, Antiemetika, Hypnotika, Sedativa	
Hypnotika, Sedativa	Diphenhydramin	Dormutil N®, Halbmond®
	Doxylamin	Gittalun®, Mereprine®
	Promethazin	Atosil®
Magen-Darm-Mittel	Atropin	Dysurgal®
	Butylscopolamin	Buscopan®
	Pirenzepin	Gastrozepin®
Antipsychotika	Chlorprothixen	Truxal®
	Clozapin	Leponex®
	Levomepromazin	Neurocil®
	Thioridazin	Melleril®
Parkinsonmittel	Biperiden	Akineton®
	Bornaprin	Sormodren®
	Metixen	Tremarit®
	Trihexyphenidyl	Artane®

Arzneistoffe ist gerade beim älteren Patienten folgenden Kombinationen besondere Aufmerksamkeit zu widmen:

- Kombination von cholinergen und anticholinergen Substanzen
- Kombination von zwei anticholinergen Substanzen
- Kombination von Clozapin mit anderen potenziell Blutbild-schädigenden Substanzen
- Kombination von QT-Zeit-verlängernden Substanzen

Einige Antipsychotika wie Clozapin oder die niedrig potenten Phenothiazinderivate (z. B. Chlorprothixen [z. B. Truxal®], Levomepromazin [z. B. Neurocil®], Thioridazin [z. B. Melleril®]) besitzen neben ihrer antidopaminergen Wirkung auch deutliche anticholinerge Eigenschaften. Dies kann bei gemeinsamer Gabe mit den in der Therapie der Demenzen vom Alzheimer-Typ vorrangig eingesetzten Cholinesterasehemmern (Donepezil [Aricept®], Galantamin [Reminyl®], Rivastigmin [Exelon®]) zu gegenseitiger Wirkungsabschwächung führen. Memantin (Axura®, Ebixa®), dessen Wirkungsmechanismus unabhängig vom cholinergen System ist, ist von dieser Interaktion nicht betroffen. Anticholinerge Antipsychotika können bei Verabreichung an Patienten mit gestörter cholinergischer Transmission, wie sie bei der Alzheimer-Erkrankung vorliegt, sowohl zu einer Verschlechterung der Demenz als auch zu deliranten Zustandsbildern führen [46]. Insbesondere die gleichzeitige Gabe zweier oder mehrerer Substanzen mit anticholinergischer Wirkung potenziert das Risiko für derartige Nebenwirkungen, aber auch für andere Effekte wie akuten Harnverhalt. Anticholinerge Medikamente finden sich neben den oben genannten Antipsychotika in den verschiedensten

Arzneimittelgruppen, so unter anderem in Antiallergika, Antiarrhythmika, Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin), Antiemetika, Hypnotika, Magen-Darm-Mitteln oder Parkinsonmitteln (Tab. 7).

Clozapin, das bei der Therapie Parkinson-assoziiierter Psychosen die wichtigste therapeutische Option darstellt, ist von der pharmakodynamischen Interaktion mit anderen Medikamenten, die ebenfalls potenziell das weiße Blutbild schädigen können, speziell betroffen. Die Kombination von Clozapin mit unter anderem Carbamazepin, Metamizol, Thyreostatika vom Carbimazol-Typ, aber auch trizyklischen Antipsychotika bzw. Antidepressiva stellt in dieser Hinsicht ein besonderes Risiko dar.

Eine weitere wichtige pharmakodynamische Interaktion betrifft die möglichen kardialen Risiken bei Kombination von Substanzen mit QT-Zeit-verlängernden Eigenschaften. Verlängerungen des QT-Intervalls können zu klinischen Symptomen wie Schwindel, Palpitationen, Synkopen und bis zu Tachyarrhythmien vom Typ „Torsades de Pointes“ und damit lebensbedrohlichen Zwischenfällen führen. Konventionelle Antipsychotika wie besonders Thioridazin, Pimozid (Orap®) und auch weitere trizyklische Phenothiazine stehen neben den atypischen Substanzen Sertindol und Ziprasidon dabei im Fokus des Interesses. Insbesondere die Kombination der genannten Substanzen mit weiteren Medikamenten, die ähnliche Effekte verursachen können, scheint ein Risiko darzustellen. Betroffen sind vielfältige Arzneimittelgruppen wie Antiarrhythmika, Antibiotika (z. B. vom Makrolid-Typ), Antihistaminika (z. B. Terfenadin), Antimykotika (Azol-Typ wie z. B. Fluconazol [z. B. Diflucan®]) oder Einzelsubstanzen wie Budipin (Parkinsan®), Mefloquin (Lariam®) bzw. Domperidon (z. B. Motilium®).

Pharmakokinetische Interaktionen von Antipsychotika sind vor allem beim CYP-vermittelten Metabolismus zu beachten. Dabei sind in der Gruppe der Antipsychotika weder potente Enzyminhibitoren noch -induktoren vertreten; Antipsychotika sind in der Regel als *Substrate* der entsprechenden CYP-Enzyme von potenziellen Wechselwirkungen betroffen. Bei der Gabe von Clozapin, einem Substrat von CYP1A2, ist besondere Vorsicht bei gemeinsamer Gabe mit den starken Inhibitoren Fluvoxamin (z. B. Fevarin®) und Ciprofloxazin (z. B. Ciprobay®) angeraten. Beide Substanzen, insbesondere Fluvoxamin, können zu drastischen Erhöhungen der Clozapin-Plasmakonzentration mit entsprechend gesteigertem Nebenwirkungsrisiko führen. Eine Kombination sollte – wenn überhaupt – nur unter regelmäßiger Kontrolle der Clozapin-Plasmakonzentration eingesetzt werden. Für Olanzapin, das gleichfalls über CYP1A2 verstoffwechselt wird, werden auch Erhöhungen der Plasmakonzentration berichtet, allerdings deutlich geringer als bei Clozapin. *Rauchen* kann infolge von Induktion die Wirkung sowohl von Clozapin als auch Olanzapin abschwächen. Substrate von CYP2D6 sind neben den meisten klassischen Antipsychotika vom Phenothiazin- und Butyrophenon-Typ auch die atypischen Substanzen Risperidon und Aripiprazol. Bei gemeinsamer Verabreichung eines der Antidepressiva Fluoxetin (z. B. Fluctin®), Paroxetin (z. B. Seroxat®, Tagonis®) sowie auch Duloxetin (z. B. Cymbalta®) und Bupropion (Elontril®), die potente Inhibitoren des CYP2D6 darstellen, mit den genannten Antipsychotika besteht ein

Tab. 8. Hinweise zur Anwendung von Antipsychotika beim alten Menschen

Sorgfältige diagnostische Evaluation
Eindeutige Identifikation der Zielsymptome
Sorgfältige körperliche Untersuchung und Evaluation des Allgemeinzustands
Laborparameter: kardiale, hepatische und renale Funktion
Atypische Antipsychotika sind aufgrund besserer Verträglichkeit vorzuziehen
Substanzwahl ist vorwiegend am Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen und am spezifischem Syndrom orientiert
Hypotension, Sedierung, EPMS und anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen soweit als möglich vermeiden
„Start low – go slow“; im Allgemeinen etwa 1/3 der üblichen Erwachsenen-Dosis
Engmaschige Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen
Kontinuierliches Monitoring des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen

EPMS: Extrapyramidal-motorische Symptome

erhöhtes Risiko für verstärkte Nebenwirkungen aufgrund von Erhöhung der Plasmakonzentration. Der neuerdings eingeführte aktive Metabolit von Risperidon, Paliperidon, ist von dieser Interaktion wegen der nur sehr geringen CYP2D6-Metabolisierung nicht in klinisch relevantem Ausmaß betroffen. Quetiapin und Aripiprazol sind Substrate von CYP3A4, deshalb sind klinisch relevante Interaktionen mit Inhibitoren bzw. Induktoren dieser CYP-Enzyme zu beachten. So kann die gemeinsame Gabe von CYP3A4-Inhibitoren wie Antimykotika aus der Azol-Gruppe (Fluconazol usw.) oder Antibiotika der Makrolid-Gruppe zu deutlich erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Antipsychotika führen. Dosisanpassungen sind in der Regel erforderlich. Induktoren wie Carbamazepin können insbesondere bei Quetiapin dessen Blutkonzentration massiv erniedrigen.

Zusammenfassung

Die rapide Zunahme der älteren Bevölkerung und der damit einhergehende Prävalenzanstieg psychisch erkrankter älterer Menschen machen die Beschäftigung mit der Psychopharmakotherapie älterer Menschen zu einem vordringlichen Thema. Dabei zeigt sich, dass die seitens der klinischen Forschung immer noch vorherrschende Orientierung an jüngeren Patienten zu einem in mehreren Bereichen unbefriedigenden Kenntnisstand führt, der dringend verbessert werden muss. Hinsichtlich der Antipsychotika-Therapie älterer Patienten betrifft dies besonders die „klassischen“ Anwendungsgebiete von Antipsychotika, die psychotischen Erkrankungen, die Augmentationsindikationen bei depressiven Erkrankungen und die Akut- und Langzeitbehandlung (Phasenprophylaxe) bei bipolaren affektiven Erkrankungen. Hier besteht dringender Forschungsbedarf! Ebenso besteht trotz weitgehendem Konsens über die Indikation Unklarheit über den Stellenwert der Antipsychotika-Therapie bei Delir-Syndromen, während die begrenzte klinische Wirksamkeit von Antipsychotika bei Demenzerkrankungen mittlerweile hinreichend deutlich geworden ist. Für Parkinson-Syndrome mit

psychotischen Symptomen ist die Wirksamkeit von Clozapin gut, die von Quetiapin teilweise belegt.

Bei der Therapie mit Antipsychotika ist den physiologischen Besonderheiten des älteren Patienten (z. B. geänderte Verteilungsräume, Leber- und Nierenfunktion) und ihren Auswirkungen auf die Pharmakodynamik und -kinetik spezielle Aufmerksamkeit zu widmen. Generell liegt bei diesem Patientenkreis eine höhere Empfindlichkeit für Nebenwirkungen vor, so ist beispielsweise die EPMS-Schwelle deutlich niedriger als bei Jüngeren. Die für klassische Antipsychotika typischen Nebenwirkungen wie Hypotension, Sedierung, EPMS und anticholinerge Syndrome sind soweit wie möglich zu vermeiden. Atypische Substanzen bringen hier deutliche Vorteile. Allerdings besteht für einige atypische Antipsychotika ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. eines Diabetes mellitus. Kardiale Nebenwirkungen (QTc-Zeit-Verlängerungen) und zerebrovaskuläre Ereignisse werden in einigen großen Untersuchungen für beide Antipsychotika-Gruppen als annähernd gleich häufig beschrieben. Bei den Interaktionen ist besondere Vorsicht bei Clozapin angesagt; hier können sowohl pharmakodynamische (Blutbild!) als auch pharmakokinetische Wechselwirkungen (z. B. bei Fluvoxamin, Ciprofloxazin) von klinischer Relevanz sein. Generelle Vorsicht ist bei anticholinergen Substanzen sowie bei einigen potenten Inhibitoren des CYP-Enzymsystems (z. B. bei Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, Fluoxetin, Paroxetin) angebracht.

Aus den genannten Besonderheiten ergeben sich einige Richtlinien, die bei der Therapie mit Antipsychotika beim alten Menschen grundsätzlich beachtet werden sollten (Tab. 8).

Essentials of antipsychotic therapy in the elderly

Empirical research on antipsychotic treatment in the elderly just recently has started, although demographic change in most societies worldwide shows that elderly are the fastest growing part of populations. Particularly in patients with dementia, antipsychotic treatment for BPSD (behavioural and psychological signs of dementia) is one of the most prevalent therapy strategies, although not fully supported by recent results of empirical clinical research, and for most antipsychotics used “off-label”. Moreover, there seems to be no risk-difference between typical and atypical antipsychotics for cerebrovascular side effects in dementia patients. Generally accepted indications for antipsychotic treatment in the elderly include schizophrenia, schizo-affective and bipolar and unipolar affective disorders with and without psychotic signs, delusional disorders and psychotic disorders of organic origin. There is some uncertainty about antipsychotic treatment for delirant conditions, while there is a broad consensus for treatment of parkinson-associated psychosis. Increased risks for extrapyramidal motor and psychotropic side effects, metabolic, cerebro- and cardiovascular disorders, and pharmacological interaction effects require a particularly careful evaluation of risk-benefit-ratios and the consideration of time-limited treatment periods when starting or maintaining antipsychotic treatment in the elderly. Overall, most data concerning efficacy and rate of side-effects favor use of modern, “atypic” antipsychotic drugs in the elderly.

Keywords: Antipsychotic treatment, elderly, dementia, BPSD, psychotic disorders, schizophrenia, affective disorders, delirium, Parkinson-associated psychosis, side-effects, pharmacological interaction

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Therapieempfehlungen Demenz. 2004.
2. Davids E, Bunk C, Scherbaum N, Wessels T. Retrospektive Analyse der Verschreibungshäufigkeit von Psychopharmaka bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. Psychopharmakotherapie 2007;14:253–6.

3. Grohmann R, Engel RR, Geissler KH, Rütger E. Psychotropic drug use in psychiatric inpatients: recent trends and changes over time-data from the AMSP study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S27-38.
4. Scholz H. Arzneitherapie im höheren Lebensalter. *MedMo Pharm* 1996;19:132-9.
5. Förstl H (Hrsg.). Therapie neuro-psychiatrischer Erkrankungen im Alter. München, Jena: Urban & Fischer, 2001.
6. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 2):5-99; discussion 100-2; quiz 3-4.
7. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane database of systematic reviews*. E-pub: 2006(1):CD005580.
8. Palmer BW, Heaton SC, Jeste DV. Older patients with schizophrenia: challenges in the coming decades. *Psychiatr Serv* 1999;50:1178-83.
9. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-7.
10. Howanitz E, Pardo M, Smelson DA, Engelhart C, et al. The efficacy and safety of clozapine versus chlorpromazine in geriatric schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:41-4.
11. Sajatovic M, Ramirez LF, Garver D, Thompson P, et al. Clozapine therapy for older veterans. *Psychiatr Serv* 1998;49:340-4.
12. Madhusoodanan S, Brecher M, Brenner R, Kasckow J, et al. Risperidone in the treatment of elderly patients with psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:132-8.
13. Kissling W, Glue P, Medori R, Simpson S. Long-term safety and efficacy of long-acting risperidone in elderly psychotic patients. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:505-13.
14. Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, Grossman F, et al. International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:638-47.
15. Kennedy JS, Jeste D, Kaiser CJ, Golshan S, et al. Olanzapine vs. haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:1013-20.
16. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, et al. Long-term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000;22:1068-84.
17. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:442-55.
18. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama* 2005;294:1934-43.
19. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
20. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, et al. ACNP white paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:957-70.
21. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (online) 2006(1):CD003476.
22. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210.
23. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
24. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
25. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacotherapy* 2006;40:1966-73.
26. Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *JAMDA* 2008;9:18-28.
27. French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999;353:2041-2.
28. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
29. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:689-95.
30. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biological psychiatry* 2002;52:438-45.
31. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002;17:1031-5.
32. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:958-63.
33. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007;22:313-8.
34. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:153-6.
35. Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, et al. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:165-71.
36. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:996-1002.
37. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging* 2000;17:363-84.
38. Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):21-4.
39. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:661-6.
40. Said Q, Gutterman EM, Kim MS, Firth SD, et al. Somnolence effects of antipsychotic medications and the risk of unintentional injury. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2008;17:354-64.
41. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;190:129-34.
42. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
43. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, et al. First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
44. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006;164:672-81.
45. Haen E. Veränderungen der Wirksamkeit von Arzneimitteln im Alter. *Arzneimitteltherapie* 2003;21:353-8.
46. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-4.
47. Pyrek E, Winkler D, Kasper S. Psychopharmakotherapie im Alter. *Neurogeriatrie* 2006;4:113-9.
48. Laux G, Dietmaier O. *Praktische Psychopharmakotherapie*. München, Jena: Urban & Fischer, 2006.
49. Bergener M, Hampel H, Möller HJ, Zaudig M. *Gerontopsychiatrie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2005.
50. Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnestock PA, Carpenter D, et al. Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a roadmap. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 7):1-48.
51. Reinbold H, Assion HJ. *Psychogenicum*. Dortmund: PsychoGen Verlag, 2006.

Urologische Anticholinergika und die Blut-Hirn-Schranke

Andreas Wiedemann, Witten, und Ingo Füsgen, Wuppertal

Die überaktive Blase stellt ein zunehmendes medizinisches, soziales und ökonomisches Problem der alternden Bevölkerung dar. Die zur Dämpfung der Symptomatik eingesetzten Anticholinergika können ZNS-Nebenwirkungen verursachen – besonders auch vor dem Hintergrund, dass durch anticholinerge Nebenwirkungen einer Fülle von Arzneistoffen bereits eine anticholinerge „Last“ besteht. Zwei Substanzen, das „rezeptorsubselektive“ tertiäre Amin Darifenacin und die hydrophile, nicht liquorgängige quartäre Ammoniumverbindung Trosipiumchlorid, sollen ein geringeres Gefährdungspotenzial im Hinblick auf zentralnervöse Nebenwirkungen besitzen. Darifenacin ist schwach rezeptorsubselektiv für den in der Harnblase für die Kontraktion verantwortlichen Muscarin-Rezeptor Subtyp 3 (M₃-Rezeptor) gegenüber dem M₁-Rezeptor, der mit der Kognition in Zusammenhang gebracht wird. In Anbetracht der Tatsache, dass jedoch auch zumindest im Tierversuch ebenfalls für eine fehlende Expression von M₁, M₂ und M₅-Rezeptoren kognitive Störungen nachgewiesen werden konnten, muss dieses vereinfachende Konzept in Zweifel gezogen werden. Im Fall von Trosipiumchlorid, das aufgrund seiner Ladung und Molekülgröße als hydrophile Substanz die Blut-Hirn-Schranke im Normalfall nicht permeieren kann, könnten Störungen der Barrierefunktion, wie sie für dementive Erkrankungen, verschiedene neurologische Krankheitsbilder oder höheres Alter im Albumin-Modell nachgewiesen wurden, im Einzelfall doch dazu führen, dass die Substanz im Gehirngewebe anflutet. Jedoch erscheint auch diese Aussage der zunehmenden Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für die primär nicht liquorgängige quartäre Ammoniumverbindung vor dem Hintergrund kürzlich entdeckter Arzneimitteltransporter, die Trosipiumchlorid aus dem Gehirngewebe eliminieren können, und angesichts der fraglichen Übertragbarkeit der im Albumin-Modell nachgewiesenen Störungen der Blut-Hirn-Schranke auf Anticholinergika zweifelhaft. Die Klärung der Frage, ob sich die urologischen Anticholinergika hinsichtlich ihres Gefährdungspotenzials bei der Auslösung von

ZNS-Nebenwirkungen unterscheiden, ist letztendlich nur durch Liquorkonzentrationsbestimmungen oder durch einheitliche kognitive Leistungstests, die auf alle Anticholinergika bei vergleichbaren Patientengruppen angewendet werden, zu erreichen. Solange diese nicht vorliegen, sollte bei der Behandlung der überaktiven Blase auf ZNS-Nebenwirkungen geachtet werden.

Arzneimitteltherapie 2008;26:414–9.

Einleitung

Erkenntnisse zu Arzneistoffen mit anticholinergen Haupt- oder Nebenwirkungen haben in den letzten Jahren gerade im Hinblick auf kognitive Beeinflussung zu der Empfehlung geführt, Anticholinergika bei Hochbetagten und Multimorbiden nur unter strenger Indikationsstellung und vorsichtig dosiert einzusetzen [1, 2]. Auslöser für die Diskussion war die Arbeit von Ancelin und Mitarbeitern [3], die darauf hinwiesen, dass unter der Einnahme von Substanzen mit anticholinergischer Wirkung bei anderweitig gesunden, älteren Personen gehäuft kognitive Defizite messbar sind. Die Dimension des Problems wird deutlich, wenn man sich bewusst macht, wie viele Anticholinergika eingesetzt werden und wie viele Arzneistoffe anticholinerge Nebenwirkungen haben. Ihr Gebrauch ist insbesondere beim älteren multimorbiden Patienten weit verbreitet. Über 50% von Heimbewohnern nehmen mehr als zwei anticholinerg wirksame Substanzen ein, 5% sogar mehr als fünf solcher Einzelsubstanzen [4].

Urologische Spasmolytika mit anticholinergischer Wirkung werden zur Behandlung der Harninkontinenz eingesetzt (Tab. 1). Die anticholinergische Wirkung dieser Arzneistoffe senkt einerseits in der Blase den Detrusortonus, reduziert aber auch die einschließenden Drangsymptome. 18 Präparate mit sieben direkt oder indirekt anticholinergen Wirkstoffen zählten 2008 zu den 3000 meist verordneten Medikamenten [2]. Die gesamte Indikationsgruppe erfährt in

Dr. Andreas Wiedemann, Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Witten/Herdecke, Urologische Abteilung, Evangelisches Krankenhaus im Diakoniewerk Ruhr, Pferdebachstr. 27–43, 58455 Witten, E-Mail: awiedemann@dwr.de
Prof. Dr. Ingo Füsgen, Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Witten/Herdecke, Geriatrische Kliniken Wuppertal der Kliniken St. Antonius

Tab. 1. „Urologische“ Anticholinergika

Substanzklasse	Wirkstoff	Handelsname
Tertiäre Amine	Oxybutynin	Z. B. Lyritel® uno, Dridase®, viele Generika; Kentera® (Pflaster)
	Tolterodin	Detrusitol®
	Solifenacin	Vesikur®
	Propiverin	Mictonorm®
	Darifenacin	Emselex®
Quartäre Ammoniumverbindungen	Tropiumchlorid	Spasmex®, Spasmolyt®, Spasmo-Rhoival® TC 20, Spasmo-Urgenin® TC, Trospi®

den letzten Jahren eine deutliche Verordnungszunahme, die sich vermutlich auf die zunehmende Aufklärung des Tabuthemas Inkontinenz, aber auch auf die zunehmende Zahl Älterer mit Inkontinenz zurückführen lässt. Vor dem Hintergrund der „anticholinergen Last“ einer alternden Bevölkerung spielt dabei der jeweilige Einfluss auf die Kognition eine entscheidende Rolle. Anticholinergika können die Wirkung von Cholinesterasehemmern wie Donepezil (Aricept®) oder Rivastigmin (Exelon®), die zur Behandlung der Alzheimer-Demenz eingesetzt werden, abschwächen oder sogar unwirksam machen [5]. Damit kann die Behandlung eines Symptoms – die überaktive Blase – die Grunderkrankung selbst verschlechtern [6, 7]. Anticholinergika oder Pharmaka mit anticholinergischer Begleitwirkung können so zu Einschränkungen der Kognition durch Beeinflussung des cholinergen Systems im Cortex führen. Dies legen für die Gruppe der sogenannten tertiären Amine innerhalb der urologischen Spasmolytika Tierversuche [8], rund 75 Kasuistiken [9, 10], zwei EEG-Untersuchungen [11, 12], zwei Schlaflaboruntersuchungen [13, 14] und eine kontrollierte Studie bei älteren Probanden [15] nahe. Das klinische Erscheinungsbild solcher kognitiven Störungen unter Anticholinergika-Therapie in den Kasuistiken umfasst Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit, Gedächtnisstörungen bis hin zu deliranten Zuständen.

Zwei Anticholinergika gelten im Hinblick auf die Auslösung von ZNS-Nebenwirkungen als weniger problematisch. Darifenacin soll als „rezeptorselektiv“ cholinerge Rezeptor-Subtypen, die im Cortex verantwortlich für die Kognition sind (M₁-Rezeptoren), weniger dämpfen als solche, die die Detrusorkontraktionen auslösen (M₃-Rezeptoren); Tropiumchlorid soll die Blut-Hirn-Schranke als natürliche Barriere für hydrophile Substanzen nicht überwinden können und damit keine relevanten ZNS-Nebenwirkungen auslösen.

Wie rezeptorselektiv ist Darifenacin? Kann Tropiumchlorid wirklich nicht in das ZNS gelangen? Was ist pharmakologisch gesichert? In der folgenden Zusammenstellung soll diesen Fragen nachgegangen werden.

Ist M₃-Rezeptor-Subselektivität in der Harnblase ein Vorteil?

Im Gegensatz zu Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin und Tropiumchlorid beeinflusst Darifenacin muscarinerge M₃-Rezeptoren rund 9-mal stärker als M₁-Rezeptoren; M₃-Rezeptoren werden 59-mal stärker als M₂-Rezeptoren ge-

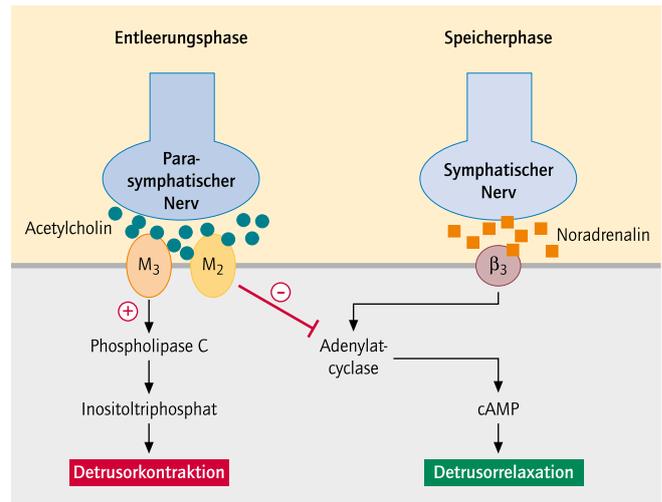


Abb. 1. Koordiniertes Zusammenwirken von M₂/M₃-Rezeptoren und Beta₃(β₃)-Rezeptoren in der Entleerungs- und Speicherphase der Harnblase. In der Speicherphase wird der Harnblasendetrusor über adrenerge β₃-Rezeptoren relaxiert. Wird die Miktion in Gang gesetzt und damit die Entleerungsphase eingeleitet, kommt es zu einer über muscarinerge M₃-Rezeptoren vermittelten Detrusorkontraktion. M₂-Rezeptoren schalten simultan die Detrusorrelaxation „aus“.

hemmt [16, 17]. Unter der Vorstellung, dass M₃-Rezeptoren für die physiologische Detrusorkontraktion verantwortlich sind [18], ließe sich ausgehend von der Rezeptor-Selektivität der Substanz ein Vorteil gegenüber anderen Anticholinergika postulieren. Die Reduktion der Pathophysiologie der überaktiven Blase auf diesen einen Rezeptor-Subtyp wird jedoch den komplexen und vielfach noch unklaren Vorgängen nicht gerecht. In der Detrusormuskulatur stellen M₂-Rezeptoren mit rund drei Viertel aller Rezeptoren die Mehrheit aller Rezeptor-Subtypen dar, aber auch M₁-Rezeptoren und sogar M₅-Rezeptoren wurden nachgewiesen [19, 20]. M₂-Rezeptoren haben die Aufgabe, die über Beta₃-Rezeptoren sympathisch vermittelte Detrusorrelaxation der Harnblasenspeicherphase für die Entleerungsphase „auszuschalten“ [21]. Damit ist ein geordnetes Zusammenspiel zwischen Blasenentleerungs- und Speicherphase erst durch die koordinierte Zusammenwirkung beider Rezeptor-Subtypen möglich (Abb. 1). Dies gilt umso mehr, als noch unklar ist, ob die Pathophysiologie einer überaktiven Blase ihren Ausgangspunkt von einer Störung der M₂- oder M₃-Rezeptoren nimmt. Denkbar wäre auch eine Pathophysiologie der überaktiven Blase, die von einer gestörten Detrusorrelaxation, also im sympathischen System von einer fehlenden beta₃-adrenergen Stimulation ihren Ausgangspunkt nimmt. Es liegen auch Hinweise vor, dass eine überaktive Blase – im Ergebnis gleich – durch eine vorzeitige „Ausschaltung“ der Detrusorrelaxation durch defekte M₂-Rezeptoren getriggert sein kann: Dies gilt der Literatur nach für eine Detrusorinstabilität infolge einer subvesikalen Obstruktion [22], für bestimmte idiopathische Formen [23] und besonders auch für die neurogene überaktive Blase [24].

In letzter Zeit wurde unsere pathophysiologische Sicht auf die autonome Harnblasensteuerung durch die Entdeckung präsynaptischer und urothelständiger Muscarin-Rezeptoren erweitert: Präsynaptische M₁-Rezeptoren fördern die Detrusorkontraktion [25], präsynaptische M₂- und M₄-Rezeptoren

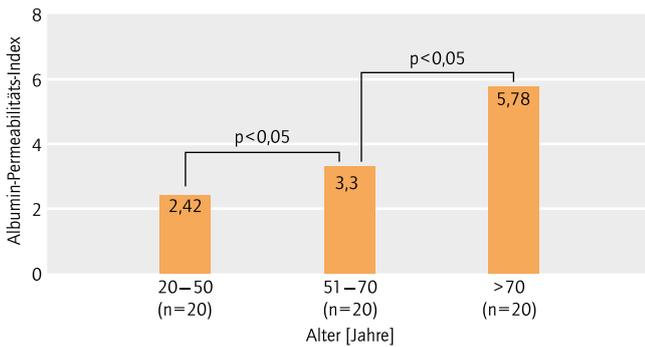


Abb. 2. Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke im Albumin-Modell nach Pakulski [36], gemessen bei jeweils 20 Personen der verschiedenen Altersgruppen im Rahmen einer Spinalanästhesie

hemmen sie [26]. In menschlichem Urothel konnten Muscarin-Rezeptoren nachgewiesen werden. Es handelt sich in der Mehrzahl um M_2 -Rezeptoren [20]. Die Nähe dieser Rezeptoren zu afferenten Nervenfasern und die Fähigkeit des Urothels, Acetylcholin auf äußere Reize hin auszuschütten [27], lassen die Vermutung zu, dass das menschliche Urothel einen modulierenden Einfluss auf anatomisch benachbarte Detrusormuskulatur über M_2 -Rezeptoren nimmt. Auch dieser Mechanismus lässt einen pharmakologischen Zugriff, der allein auf M_3 -Rezeptoren abzielt, als – möglicherweise für eine Subgruppe von Patienten mit überaktiver Blase – zu kurz ge-griffen erscheinen.

Kognition und cholinerges System

Im ZNS kommen alle fünf bisher bekannten Muscarin-Rezeptor-Subtypen vor [28, 29]. Das zentrale cholinerge System korrespondiert modulierend mit nahezu allen anderen Gehirnabschnitten [30]. Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass es einer temporären Plastizität durch eine Expression des Rezeptors auf der Zelloberfläche oder im Zellinneren [31] unterliegt und sich auch entsprechend dem Alter des Individuums verändert [32]. Untersuchungen an Knock-out-Mäusen belegen zumindest für Tiere mit fehlender Expression von M_1 -, M_2 - und M_5 -Rezeptoren kognitive Defizite [28, 33]. Kognitive Leistungen vereinfachend als M_1 -Rezeptor-vermittelt darzustellen, wird damit der Komplexität des cholinergen Systems sicher nicht gerecht. Die 9fach stärkere Beeinflussung des M_3 -Rezeptor-Subtyps gegenüber dem M_1 -Rezeptor-Subtyp von Darifenacin als Schutz vor der Auslösung von ZNS-Nebenwirkungen darzustellen, muss damit zumindest als fraglich gelten.

Welche Rolle spielt die Blut-Hirn-Schranke bei der Vermeidung von ZNS-Nebenwirkungen?

Die heute zur Therapie der überaktiven Blase zur Verfügung stehenden Anticholinergika unterscheiden sich chemisch in einem wesentlichen Punkt: Während Darifenacin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin und Tolterodin sich als so genannte tertiäre Amine lipophil verhalten, ist die einzige quartäre Ammoniumverbindung Trosipiumchlorid positiv geladen und damit hydrophil. Die Fähigkeit einer Substanz, die Blut-Hirn-Schranke mittels Diffusion oder aktivem Transport zu überwinden, hängt von ihrer Molekülgröße, der Ladung und dem Vorhandensein von spezifischen Transportproteinen ab [34, 35]. Geladene, hydrophile Sub-

Tab. 2. Molekulargewicht von Anticholinergika im Vergleich zu Albumin

Wirkstoff/Albumin	Relative Molekülmasse [g/mol]
Oxybutynin	357
Tolterodin	475
Solifenacin	480
Darifenacin	507
Trosipium	428
Albumin	69000

stanzen wie die quartäre Ammoniumverbindung können – so die Theorie – nicht in nennenswertem Umfang durch die intakte Blut-Hirn-Schranke diffundieren. Die entscheidende Frage bei der Beurteilung der Stichhaltigkeit dieses Konzepts ist, ob sich die Barriere-Funktion der Blut-Hirn-Schranke unter bestimmten Bedingungen so verändert, dass der substanzeigene Vorteil des quartären Amins nicht mehr zum Tragen kommt. Tatsächlich wird mit dem sogenannten „Albumin-Permeabilitäts-Index“ für höheres Alter [36] (Abb. 2), für die Enzephalitis disseminata [37], Alzheimer-Demenz [38] und andere Demenzerkrankungen [39] sowie mittels Gadolinium-Magnetresonanztomographie bei Diabetes mellitus Typ 2 [40] eine gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen.

Der Albumin-Permeabilitäts-Index setzt die Konzentration von Albumin im Liquor und im Serum in Beziehung. Die Versuchung ist an dieser Stelle groß, dieses Albumin-Modell auf die Anticholinergika zu übertragen. Dies würde bedeuten, dass die quartäre Ammoniumverbindung Trosipiumchlorid bei den genannten Risikogruppen (hohes Alter, Demenz, Encephalitis disseminata) den Vorteil der fehlenden Anflutung im Liquorraum verlieren und doch mit zentralen Muscarin-Rezeptoren interagieren und damit ZNS-Nebenwirkungen auslösen könnte. Doch sollten bei dem Vergleich von Albumin mit Anticholinergika methodische Zweifel angemeldet werden – beispielsweise aufgrund eines 180fachen Unterschieds in der Molekülgröße (Tab. 2).

Dabei böte die systematische Messung der Konzentration der verschiedenen Anticholinergika im Serum und im Liquor bei Gesunden und Risikogruppen analog dem Modell des Albumin-Permeabilitäts-Indexes eine saubere methodische Aufklärung der hier entscheidenden Frage. Solche Untersuchungen liegen jedoch aus methodischen und letztlich finanziellen Gründen nicht vor: Während Albumin als körpereigener Stoff für eine solche Untersuchung nicht extern zugeführt werden muss, würde eine analoge Untersuchung mit Anticholinergika einen ungleich höheren Aufwand bedeuten. Zudem sind die Folgen einer erforderlichen Lumbalpunktion für Risikopatienten zu berücksichtigen (z. B. Meningitis, Tentoriumschlitzeinklemmung). Hinzu kommt, dass solche Untersuchungen nur schwer finanzierbar sind. Solange es aber solche Untersuchungen nicht gibt, müssen indirekte Hinweise auf das Gefährdungspotenzial von Anticholinergika im Hinblick auf ZNS-Nebenwirkungen genügen. Das Dilemma ist hier, dass es keine allgemein akzeptierten, einheitlichen klinischen Modelle für diese Fragestellung gibt. So müssen verschiedene Modelle

herangezogen werden: EEG-Untersuchungen [11, 12], polysomnographische Tests [13, 14] und Untersuchungen zur Schlafqualität [41] konnten für die quartäre Ammoniumverbindung Trosipiumchlorid keine ZNS-Nebenwirkungen belegen. Psychometrische Tests (z. B. Wortwiederholung, Gesichterwiedererkennung, Konzentrationstests) negieren für Darifenacin [42, 43] und für Trosipiumchlorid [44] Einflüsse der Medikation auf die Testergebnisse. Demgegenüber belegt eine Fülle von Kasuistiken verschiedenste ZNS-Nebenwirkungen bei den anderen tertiären Aminen [10, 15, 45].

Eine weitere Frage stellt sich unter der Prämisse einer beispielsweise im Alter durchlässigeren Blut-Hirn-Schranke: Zwei Schutzmechanismen lassen nicht automatisch eine höhere Vulnerabilität für das ZNS annehmen: Zum einen ist aus Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchungen bekannt, dass die Muscarin-Rezeptor-Bindung im Alter pro Dekade um rund 7% abnimmt [46, 47]. Zum anderen ist für Trosipiumchlorid durch Versuche an Knock-out-Mäusen ohne ein Arzneimittel-Transportprotein belegt, dass die geringe Menge, die im Gehirngewebe nach Gabe der quartären Ammoniumverbindung im Gegensatz zum tertiären Amin nachweisbar ist (Abb. 3), durch das mdr-1-Transportprotein innerhalb weniger Stunden wieder eliminiert wird (Abb. 4) [48].

Offenbar sind die Verhältnisse auch hier komplexer, als verkürzte Marketing-Botschaften es annehmen lassen.

Schlussfolgerungen

Die Anticholinergika-Therapie der überaktiven Blase bei hochbetagten multimorbiden Patienten mit einem hohen Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung durch ihre Grunderkrankung (z. B. Diabetes mellitus, Demenz, Parkinson-Krankheit) und die „anticholinerge Last“ ihrer Medikation ist problematisch. Die damit verbundenen Fragen hinsichtlich eines eventuellen Gefährdungspotenzials verschiedener Anticholinergika sind noch nicht eindeutig beantwortet.

Während die Gruppe der sogenannten tertiären Amine als lipophile Substanzen liquorgängig ist und somit im ZNS anflutend mit zentralen Muscarin-Rezeptoren interagieren kann, ist die quartäre Ammoniumverbindung Trosipiumchlorid als hydrophile Substanz bei intakter Blut-Hirn-Schranke nicht liquorgängig. Im Albumin-Modell liegen Hinweise darauf vor, dass die Blut-Hirn-Schranke im Alter sowie bei degenerativen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen für Albumin durchlässiger wird. In Anbetracht alleine der unterschiedlichen Molekülgröße von Albumin und urologischen Anticholinergika muss jedoch zweifelhaft erscheinen, ob urologische Anticholinergika bei den genannten Risikogruppen ähnlich wie Albumin in den Liquorraum eindringen können. Da an der Kognition alle fünf muscarinergen Rezeptor-Subtypen beteiligt sind, muss darüber hinaus fraglich bleiben, ob die Rezeptor-Subselektivität von Darifenacin eine wirkliche Minimierung der Gefahr von ZNS-Nebenwirkungen durch urologische Anticholinergika darstellt.

Hier besteht angesichts der demographischen Entwicklung ein dringender Handlungs- und Klärungsbedarf.

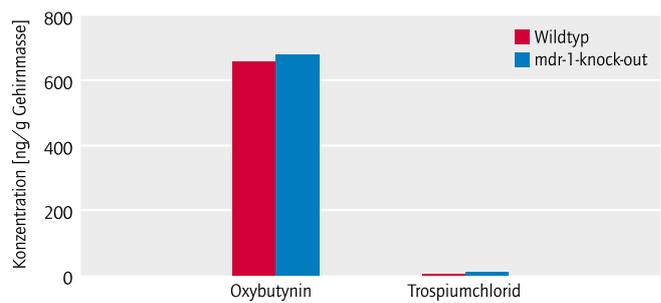


Abb. 3. Konzentrationen von Oxybutynin (tertiäres Amin) und Trosipiumchlorid (quartäre Ammoniumverbindung) [ng/g Gehirnmasse] 2 Stunden nach intravenöser Gabe im Gehirngewebe bei Mäusen mit („Wildtyp“) und ohne mdr-1-Transport-Protein („mdr-1-knock-out“) [nach 48]

Trosipiumchlorid gelangt in nicht nennenswertem Umfang in das Gehirngewebe und wird durch das mdr-1-Transportprotein schneller wieder eliminiert (Konzentration um den Faktor 1,8 niedriger)

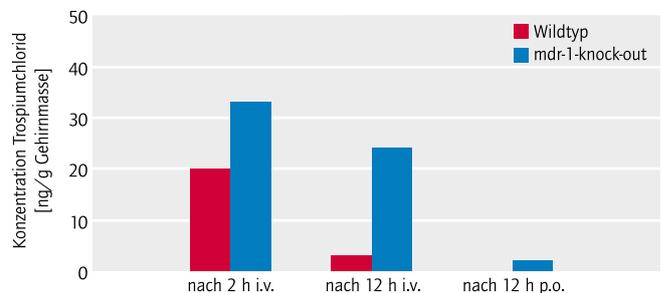


Abb. 4. Konzentration von Trosipiumchlorid im Gehirngewebe [ng/g Gehirnmasse] 2 und 12 Stunden nach intravenöser und 12 Stunden nach peroraler Gabe bei Mäusen mit („Wildtyp“) und ohne („mdr-1-knock-out“) mdr-1-Transport-Protein [nach 48]

Zu fordern ist so einerseits die Etablierung eines einheitlichen, experimentellen, für alle Anticholinergika anzuwendenden Ansatzes etwa analog dem Albuminmodell zur eindeutigen Klärung der Frage, in welchem Umfang Anticholinergika der verschiedenen Substanzklassen das Gehirn erreichen und wie lange sie dort verbleiben. Diese Frage müsste besonders auch für Patientengruppen mit besonderem Gefährdungspotenzial analysiert werden. Hierzu gehören alte Patienten, Kinder und Patienten mit neurologischen Erkrankungen.

Andererseits wäre die Festlegung auf einen aussagekräftigen klinischen Test oder eine solche Testbatterie, die die Frage klinisch messbarer Auswirkungen einer Anticholinergika-Therapie auf das ZNS beantwortet, nötig.

Bisher ist nicht klar, ob etwa EEG-Untersuchungen, Polysomnographien, psychomotorische Leistungstests oder Assessments zur Demenzdetektion hier ein geeignetes Instrument darstellen. An einem solchen als spezifisch für die Fragestellung der Erfassung von ZNS-Nebenwirkungen von Anticholinergika anerkannten Test-Armamentarium müssten „head to head“ alle Anticholinergika in verschiedenen Dosierungen und Applikationsformen verglichen werden. Solange dies nicht geschehen ist, ist für die nicht rezeptorselektiven Anticholinergika aus der Gruppe der tertiären Amine das höchste Risiko von ZNS-Nebenwirkungen anzunehmen.

Anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder and the blood-brain-barrier

Overactive bladder syndrome is an increasing medical, social and economic problem in the ageing population. Anticholinergic drugs which are administered to improve symptoms in patients with overactive bladder syndrome can cause adverse effects on the central nervous system – especially as a consequence of concomitant treatment with other pharmacologic agents with anticholinergic activity (anticholinergic load). Two drugs, the tertiary amine darifenacin and the hydrophilic quaternary amine trospium chloride, may be associated with a lower risk of adverse effects on the central nervous system. Darifenacin is an antagonist of muscarinic receptors, predominantly of muscarinic receptor subtype 3 (M_3), which is primarily responsible for bladder muscle contraction, compared to subtype 1 (M_1), which is thought to play a role in cognition. But as cognitive impairment was also shown for missing expression of muscarinic receptor subtypes 1, 2 and 5 in animal experiments, this simplistic concept must be challenged. Trospium chloride as a hydrophilic compound cannot penetrate the blood-brain-barrier because of its electrical charge and its molecular size/molecular weight. In case of impaired barrier function – like it was shown for dementia, diverse neurologic disease pattern and the elderly by determining the albumin permeability index – trospium chloride may possibly penetrate the blood-brain-barrier. But again this is questionable as active transport mechanism and elimination of trospium chloride from the brain tissue was recently detected, and as results from the albumin model might not be transferable on anticholinergic drugs.

The question, if there are differences in risk of adverse effects on central nervous system among anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder, could only be answered with the results of experiments determining the drug liquor concentrations or with the results of consistent tests showing cognitive function. As long as these data are not available, one should be aware of adverse effects on the central nervous system when treating overactive bladder with anticholinergic drugs.

Keywords: Anticholinergic drugs, muscarinic receptor (subtypes), overactive bladder, urinary incontinence, pharmacotherapy, older patients, central nervous system effects, blood-brain-barrier

Literatur

1. Ehrenthal K. Wenn Medikamente eine beginnende Demenz vortäuschen. *KVH aktuell* 2008;11:4–5.
2. Mühlbauer B, Osswald H. *Urologika*. Heidelberg: Springer Verlag, 2008:875–92.
3. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455–9.
4. Blazer DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983;38:31–5.
5. Lu CJ, Tune LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:458–61.
6. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005;165:808–13.
7. Noyan MA, Elbi H, Aksu H. Donepezil for anticholinergic drug intoxication: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:885–7.
8. Oka T, Nakano K, Kirimoto T, Matsuura N. Effects of antimuscarinic drugs on both urinary frequency and cognitive impairment in conscious, non-restrained rats. *Jpn J Pharmacol* 2001;87:27–33.
9. Valsecia ME, Malgor LA, Espindola JH, Carauni DH. New adverse effect of oxybutynin: „night terror“. *Ann Pharmacother* 1998;32:506.
10. Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ* 1997;315:1363–4.
11. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41:636–44.
12. Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:337–43.
13. Diefenbach K, Donath F, Maurer A, Quispe BS, et al. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Investig* 2003;23:395–404.
14. Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, et al. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged ≥ 50 years. *BJU Int* 2005;95:346–9.

15. Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:8–13.
16. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M, Miyata K, et al. $M(3)$ receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;366:97–103.
17. Nelson CP, Gupta P, Napier CM, Nahorski SR, et al. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of $M3$ -mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:1255–65.
18. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46–53.
19. Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996;48:531–65.
20. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol* 2005;144:1089–99.
21. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci* 1999;64:419–28.
22. Braverman AS, Ruggieri MR, Sr. Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from $M3$ toward $M2$. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R701–8.
23. Hinata N, Shirakawa T, Okada H, Achaya B, et al. Quantitative analysis of the levels of expression of muscarinic receptor subtype RNA in the detrusor muscle of patients with overactive bladder. *Mol Diagn* 2004;8:17–22.
24. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR, Sr. The $M2$ muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R874–80.
25. Somogyi GT, de Groat WC. Function, signal transduction mechanisms and plasticity of presynaptic muscarinic receptors in the urinary bladder. *Life Sci* 1999;64:411–8.
26. D'Agostino G, Bolognesi ML, Lucchelli A, Vicini D, et al. Prejunctional muscarinic inhibitory control of acetylcholine release in the human isolated detrusor: involvement of the $M4$ receptor subtype. *Br J Pharmacol* 2000;129:493–500.
27. Yoshida M, Inadome A, Maeda Y, Satoji Y, et al. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology* 2006;67:425–30.
28. Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:423–50.
29. Seeger T, Fedorova I, Zheng F, Miyakawa T, et al. $M2$ muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioural flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *J Neurosci* 2004;24:10117–27.
30. Kay GG, Bou-Donia MB, Messer WS Jr., Murphy DG, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2195–201.
31. Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res* 2004;145:59–66.
32. Tice MA, Hashemi T, Taylor LA, McQuade RD. Distribution of muscarinic receptor subtypes in rat brain from postnatal to old age. *Brain Res Dev Brain Res* 1996;92:70–6.
33. Araya R, Noguchi T, Yuhki M, Kitamura N, et al. Loss of $M5$ muscarinic acetylcholine receptors leads to cerebrovascular and neuronal abnormalities and cognitive deficits in mice. *Neurobiol Dis* 2006;24:334–44.
34. Fricker G, Miller DS. Modulation of drug transporters at the blood-brain barrier. *Pharmacology* 2004;70:169–76.
35. Tsuji A. Small molecular drug transfer across the blood-brain barrier via carrier-mediated transport systems. *NeuroRx* 2005;2:54–62.
36. Pakulski C, Drobnik L, Millo B. Age and sex as factors modifying the function of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Med Sci Monit* 2000;6:314–8.
37. Liebsch R, Kornhuber ME, Dietl D, Graf von EH, et al. Blood-CSF barrier integrity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996;94:404–10.
38. Skoog I, Wallin A, Fredman P, Hesse C, et al. A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 1998;50:966–71.
39. Wada H. Blood-brain barrier permeability of the demented elderly as studied by cerebrospinal fluid-serum albumin ratio. *Intern Med* 1998;37:509–13.
40. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLullich A, et al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:70–6.
41. Staskin DR, Harnett MD. Effect of trospium chloride on somnolence and sleepiness in patients with overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2004;5:423–6.

42. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005;173:493–8.
43. Kay G, Crook T, Rekada L, Lima R, et al. Differential effects of the anti-muscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50:317–26.
44. Herberg KW. Alltags- und Verkehrssicherheit unter Inkontinenzmedikation: Neue Untersuchungen zum Sicherheitspotential urologischer Anticholinergika. *Med Welt* 1999;50:217–22.
45. Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol* 2003;60:771–3.
46. Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K, Waddington W, et al. In vivo imaging of muscarinic receptors in the aging female brain with (R,R)[123I]-IQNB and single photon emission tomography. *Exp Gerontol* 2005;40:137–45.
47. Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K, Waddington W, et al. SPET imaging of central muscarinic receptors with (R,R)[123I]-IQNB: methodological considerations. *Nucl Med Biol* 2004;31:583–90.
48. Petzinger E, Geyer J. Arzneistofftransporter – Schlüssel zum Verständnis organspezifischer Wirkungen und Nebenwirkungen. Referateband Bamberger Gespräche 2007. Deutsche Kontinenzgesellschaft, 2007:52–65.

— Bücherforum —

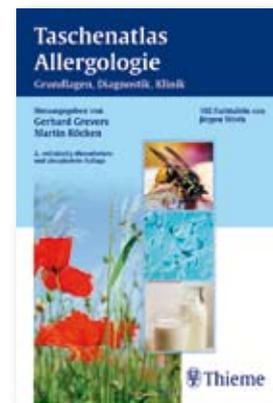
Taschenatlas Allergologie

Grundlagen, Diagnostik, Klinik

Herausgegeben von Gerhard Grevers und Martin Röcken. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. 252 Seiten. Kartoniert. 29,95 Euro.

Die zweite Auflage des Taschenatlas Allergologie – Grundlagen, Diagnostik Klinik, herausgegeben von Gerhard Greves und Martin Röcken, ist ein Handbuch der Allergologie, das sich insbesondere durch die übersichtliche Darstellung in Form zahlreicher Farbtafeln auszeichnet. Der immunologische Grundlagenteil am Anfang ist auf dem neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand und ermöglicht es dem Leser, sich rasch einen Überblick zum derzeitigen Verständnis der Pathogenese immunologischer Erkrankungen zu verschaffen. Auch der folgende Abschnitt über die Verbreitung verschiedener Allergene umfasst die wichtigsten Inhalationsallergene einschließlich der zunehmend an Bedeutung gewinnenden Ambrosiapollen. Der Diagnostikteil ist fachübergreifend gestaltet, sodass sich die Leser neben den klassischen allergologischen Verfahren (Hauttest und Bluttest) auch über organspezifische Provokationen rasch und einfach einen Überblick verschaffen können.

Im Therapieteil finden sich einige Unschärfen, so wird beispielsweise die sublinguale Immuntherapie bislang aufgrund der Datenlage ausschließlich für Gräserpollen empfohlen, während für Hausstaubmilben derzeit klinische Studien durchgeführt werden und somit gemäß der Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie keine entsprechenden Empfehlungen bestehen. Das abschließende vierte Kapitel berücksichtigt allergische Krankheitsbilder und Risiken im Speziellen, sodass die Leser hier gezielt in Bezug auf einzelne Erkrankungen einen Einblick gewinnen können. Da hier jeweils auch Aspekte wie die Pathogenese, Diagnostik und Therapie nochmals aufgegriffen werden, stellt dies eine gute Ergänzung zu den vorherigen Kapiteln dar. Bei den Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen wird als Ultima Ratio einer erfolglosen Elimination die künstliche Ernährung dargestellt, dies entspricht in der allergologischen Praxis glücklicherweise eher nicht dem Alltag. Arbeitsplatzbedingte allergische Erkrankungen werden oftmals in der Praxis nicht ausreichend berücksichtigt, sodass es ein besonderer Pluspunkt des Taschenatlas ist, auch diese Erkrankungen abzuhandeln. Es werden Expositionsprofile bezie-



hungsweise die erforderliche Diagnostik, Therapie und auch Prävention dargestellt. In diesem Zusammenhang ist es für viele Leser sicherlich sehr hilfreich, über die im Anhang vorhandene Übersicht zu den häufigsten Kontaktallergenen Informationen zum Vorkommen der Allergene zu erhalten.

Zusammenfassend ist der vorliegende Taschenatlas Allergologie ein gelungenes Werk mit exzellenten Abbildungen, das Handbuchwissen in Taschenformat enthält und eine solide Basis für in der Allergologie tätige Ärzte und vor allem für Ärzte in der Weiterbildung Allergologie darstellt.

Prof. Dr. med. Margitta Worm,
Berlin

Klinische Studie

Plazebo-Effekt

Ein Plazebo lässt sich „aufdosieren“

Unter dem Plazebo-Effekt fasst man die nicht-spezifischen Effekte einer Behandlung zusammen. Die verschiedenen Komponenten dieses Plazebo-Effekts können – ähnlich einer Dosissteigerung – progressiv eingesetzt werden, um klinisch relevante Behandlungseffekte zu erreichen. In einer randomisierten klinischen Studie war dabei eine von Vertrauen, Empathie und Hoffnung geprägte Arzt-Patient-Beziehung die wirksamste Komponente.

Hintergrund

Der Begriff „placebo“ (lat.: „ich werde gefallen“) beschreibt alle Einflussgrößen, die günstige Veränderungen bei Patienten hervorrufen, ohne dass dafür spezifische kausale Beziehungen reklamiert werden könnten. Diese nicht-spezifischen Effekte einer Therapie, die auch als „Plazebo-Effekt“ bezeichnet werden, können theoretisch in drei Komponenten unterteilt werden:

- Die Reaktion des Patienten auf Beobachtung und Untersuchung. Bekannt ist, dass sich Menschen anders verhalten, wenn sie wissen, dass sie Teilnehmer einer Versuchsgruppe sind. Dieses Phänomen wird als Hawthorne-Effekt bezeichnet.
- Die Reaktion des Patienten auf die Anwendung eines therapeutischen Rituals (Plazebo-Gabe).
- Die Reaktion des Patienten auf die Patient-Arzt-Interaktion.

Zur Untersuchung dieser nicht-spezifischen Effekte eignen sich Erkrankungen, bei denen in klinischen Studien in den Plazebo-Gruppen eine hohe Ansprechrate beobachtet worden war. Eine derartige Erkrankung ist das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile), eine chronische funktionelle Darmerkrankung, für die bisher keine organbedingte Ursache identifiziert werden konnte. Kennzeichnend für ein Reizdarmsyndrom sind immer wiederkehrende Schmerzen im Bauchraum, die mit Diarrhö oder Obstipation oder einem Wechsel aus beidem einhergehen. Der Leidensdruck der betroffenen Patienten ist hoch; knapp ein Drittel aller Konsultationen bei Gastroentero-

logen erfolgen wegen eines Reizdarmsyndroms.

Studiendesign und -ziel

In einer von den US-amerikanischen National Institutes of Health finanzierten, randomisierten dreiwöchigen Studie wurde untersucht, welche Effektgröße jeder der drei oben genannten Komponenten bei Patienten mit Reizdarmsyndrom zukommt.

Die Studie gliederte sich in zwei Studienzeiträume: In den ersten drei Wochen wurden die verschiedenen Komponenten des Plazebo-Effekts untersucht, im zweiten Teil der Studie, der hier nicht besprochen wird, wurde die Wirksamkeit von Scheinakupunktur gegenüber Akupunktur untersucht. Den Patienten wurde mitgeteilt, dass eine Plazebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Akupunktur bei Reizdarmsyndrom durchgeführt werden sollte.

Eingeschlossen wurden 262 Patienten mit Reizdarmsyndrom – diagnostiziert durch einen darauf spezialisierten Gastroenterologen –, die älter als 18 Jahre waren und nach den Rom-II-Kriterien (Kriterien, anhand derer ein Reizdarmsyndrom diagnostiziert werden kann) mindestens 150 Punkte auf der Symptomschweregrad-Skala erreichten. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen andere Darmerkrankungen nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, und Patienten, die zuvor bereits eine Akupunkturbehandlung erhalten hatten. Die Patienten durften während der Studie die Einnahme von Medikamenten gegen

Reizdarmsymptome (z. B. Ballaststoffe, Spasmolytika, Loperamid) fortsetzen, wenn sie diese seit mindestens 30 Tagen vor Beginn der Studie konstant einnahmen und auch während der Studie weiter einnehmen wollten. Die teilnehmenden Patienten, die im Durchschnitt 39 Jahre alt und überwiegend weiblich waren (76 %), wurden mittels Blockrandomisierung einer der folgenden drei Gruppen zugeteilt:

- Gruppe 1 („Warteliste“) (n=87): Abwarten, Beurteilung des Patienten zu Beginn der Studie und nach drei Wochen (Hawthorne-Effekt und spontane Krankheitsregression)
- Gruppe 2 („begrenzte Intervention“) (n=88): Zweimal pro Woche Scheinakupunktur (unspezifisches Setzen von Nadeln) mit minimaler Interaktion zwischen Therapeut und Patient. Die Akupunktur-Therapeuten erklärten den Patienten, dass es sich um „eine wissenschaftliche Studie“ handle und dass sie darüber nicht mit den Patienten sprechen dürften.
- Gruppe 3 („verstärkte Intervention“) (n=87): Zweimal pro Woche Scheinakupunktur mit ausgedehnter Interaktion zwischen Patient und Therapeut. Zu Beginn wurde mit jedem Patienten ein 45-minütiges Gespräch geführt. Der Akupunktur-Therapeut erkundigte sich dabei mit warmen, freundlichen Worten nach den Symptomen, den Auswirkungen der Erkrankung auf zwischenmenschliche Beziehungen und Lebensstil, mögliche nicht-gastrointestinale Beschwerden und dem Verständnis des Patienten für Ursache und Bedeutung seiner Erkrankung. Die Therapeuten waren durch Rollenspiele geschult worden, dem Patienten durch aktives Zuhören und freundliche Worte menschliche Wärme, Mitgefühl („ich kann verstehen wie schwierig diese Erkrankung für Sie ist“) und Zuversicht („ich habe viele positive Erfahrungen bei der Behandlung dieser Erkrankung und freue mich, Ihnen zeigen zu

können, dass Akupunktur in dieser Studie eine Behandlung mit großem Nutzen ist“) zu vermitteln. Um das protokollgerechte Vorgehen der Therapeuten zu überprüfen, wurden die Gespräche gefilmt. Zusätzlich zu diesem Gespräch ermunterten die Therapeuten die Patienten dieser Gruppe beim Entfernen der Scheinakupunkturnadeln mit einigen freundlichen Worten.

Primärer Endpunkt der Studie war die globale Symptomverbesserung nach drei Wochen auf einer Skala, die sieben Beschreibungen zuließ: (1)=deutlich schlechter, (2)=mäßig schlechter, (3)=geringfügig schlechter, (4)=unverändert, (5)=geringfügig besser, (6)=mäßig besser, (7)=deutlich besser im Vergleich zur Situation vor Beginn der Studie. Ein weiterer Hauptendpunkt war adäquate Symptomverbesserung (ja oder nein). Weitere wichtige Endpunkte waren der Symptomschweregrad, der mittels eines Fragebogens, mit dem fünf Leitsymptome abgefragt wurden, ermittelt wurde, und die Lebensqualität. Zur Ermittlung der Lebensqualität wurde abgefragt, inwieweit 34 verschiedene Aspekte durch die Erkrankung beeinträchtigt wurden.

Die Endauswertung erfolgte mittels Intention-to-treat-Analyse. Da sich die Gruppen zu Beginn beim Symptomschweregrad unterschieden (die Gruppe mit Scheinakupunktur hatte im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen einen niedrigeren Wert), wurde auf diese Variable adjustiert. Bei anderen erhobenen Werten (demographische Werte, Art und Dauer des Reizdarmsyndroms, depressive Symptome) war zwischen den Gruppen keine Strukturungleichheit festzustellen.

Ergebnisse

Die Zahl der Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, war für eine Studie mit kurzer (dreiwöchiger) Laufzeit relativ hoch und unterschied sich zwischen den Gruppen: Während in der „Warteliste“-Gruppe 10 Patienten (von 87) die Studie nicht protokollgemäß beendeten, waren es in der Scheinakupunktur-Gruppe 17 (von 88) und in der Gruppe mit Scheinakupunktur plus Arzt-Patient-Interaktion 5 (von 87). Unklar ist, wie diese Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden und bei

denen somit die Befragung nach drei Wochen Intervention nicht durchgeführt werden konnte, nach dem Intention-to-treat Prinzip in die Auswertung miteinbezogen wurden. Die Studienautoren beschreiben zwar, dass bei vorzeitigem Studienabbruch fehlende Daten mit der Last-observation-carried-forward-Methode ergänzt werden sollten. Da bei der Symptomabfrage aber auch eine Verschlechterung der Symptome seit Studienbeginn möglich war, bleibt unklar, ob die Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, mit dem schlechtesten möglichen Wert (Worst-case-Analyse) oder als Personen, bei denen sich die Symptomatik gegenüber dem Studienbeginn nicht verändert hatte, in die Endauswertung eingingen.

Die Verblindung scheint zufriedenstellend funktioniert zu haben: In Gruppe 2 waren 76 % der Patienten nach drei Wochen der Meinung, eine echte Akupunktur erhalten zu haben, gegenüber 84 % in Gruppe 3 (Unterschied nicht signifikant, $p=0,21$). Nach drei Wochen zeigte sich zwischen den Gruppen eine progressive Verbesserung, d. h. „Warteliste“ war weniger wirksam als „begrenzte Intervention“ und „begrenzte Intervention“ war weniger wirksam als „verstärkte Intervention“ (Tab. 1). Der Test auf Trend ergab für die globale Symptomverbesserung und für die adäquate Symptomverbesserung sowohl für den Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2 als auch für den Vergleich Gruppe 2 vs. Gruppe 3 signifikante Unterschiede ($p<0,001$). Die mittlere globale Symptomverbesserung betrug allerdings in der Gruppe „Warteliste“ nach drei Wochen 3,8 (Standardabweichung: 1,0); somit scheint sich gegenüber dem Studienbeginn in dieser Gruppe sogar eine leichte durchschnittliche Verschlechterung der Symptomatik ergeben zu haben. Aus diesem Grund wäre – wie oben erwähnt – die genaue methodische Beschreibung, wie mit Studienabbruchern verfahren wurde, zur Interpretation der Ergebnisse wichtig gewesen. Bei den Endpunkten Symptomschweregrad und Lebensqualität waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 signifikant, nicht aber die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2. Als klinisch relevante Verbesserung wird eine Abnahme im

Symptomschweregrad von mindestens 50 angesehen; dies wurde nur in der Gruppe mit verstärkter Intervention erreicht.

Die in dieser Studie durchgeführte getrennte Untersuchung verschiedener Komponenten der nicht-spezifischen Effekte einer Behandlungsintervention („Plazebo-Effekt“) ergab danach, dass mit jeder neu hinzugefügten Komponente die Symptome eines Reizdarmsyndroms deutlicher gebessert werden können. Den deutlichsten Effekt zeigte dabei die mitfühlende und ermunternde ärztliche Zuwendung. Vereinfacht ausgedrückt: Menschen sprechen am besten auf den Kontakt mit einem zugewandten und überzeugenden Therapeuten an.

Was nicht untersucht wurde

- Da es bei Reizdarmsyndrom keine objektiven Kriterien zur Messung von Verbesserungen gibt, waren die untersuchten, subjektiven Endpunkte gemäß den Rom-II-Empfehlungen zur Untersuchung dieser Erkrankung geeignet. Damit sind die Ergebnisse dieser Studie allerdings nicht ohne Weiteres auf Krankheiten, für die objektivere Messmethoden zur Verfügung stehen, übertragbar.
- In der Studie wurde versucht, die verschiedenen Komponenten des Plazebo-Effekts getrennt zu untersuchen. Bei der „verstärkten Intervention“ handelt es sich allerdings bereits um eine kombinierte Anwendung zweier Plazebo-Komponenten (zuwendendes Gespräch plus Plazebo-Behandlung). Interessant wäre daher gewesen, welche Symptomverbesserung Patienten erfahren hätten, wenn sie eine verstärkte Arzt-Patient-Interaktion ohne Scheinakupunktur (oder eine andere Behandlung) erhalten hätten. Leider wurde keine derartige Vergleichsgruppe untersucht.
- Mit (Schein-)Akupunkturbehandlung wurde in dieser Studie ein größerer Aufwand für die Intervention betrieben. Bekanntermaßen sind die Behandlungseffekte umso größer, je aufwendiger eine Behandlungsintervention ist.
- Da die Patienten mittels Inseraten und Handzetteln aufgefordert wurden, an der Studie teilzunehmen,

Tab. 1 Wirksamkeit verschiedener Komponenten nicht-spezifischer Effekte einer Behandlungsintervention („Plazebo-Effekt“) bei Reizdarmsyndrom nach 3 Wochen Behandlung. Angegeben sind Mittelwerte (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben [Kaptchuk TJ, et al. 2008]

	Gruppe 1 (Warteliste) (n=87)	Gruppe 2 (Scheinakupunktur) (n=88)	Gruppe 3 (Scheinakupunktur plus Arzt-Patient-Interaktion) (n=87)
Globale Symptomverbesserung *	3,8 (1,0)	4,3 (1,4)	5,0 (1,3)
Adäquate Symptomverbesserung [%]	28	44	62
Veränderung im Symptomschweregrad **	30 (63)	42 (67)	82 (89)
Veränderung bei der Lebensqualität ***	3,6 (8,1)	4,1 (9,4)	9,3 (14,0)

* Symptomverbesserung gegenüber Studienbeginn auf einer 7-Punkte-Skala: (1)=deutliche Verschlechterung; (2)=moderate Verschlechterung; (3)=leichte Verschlechterung; (4)=keine Änderung; (5)=leichte Verbesserung; (6)=moderate Verbesserung; (7)=deutliche Verbesserung

** Bestimmung anhand eines Score-Systems; eine Veränderung von mindestens 50 wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen

*** Bestimmung anhand einer Skala von 0 bis 100, mittels derer 34 Aspekte abgefragt werden. Je größer der Wert, desto höher ist die Lebensqualität

erfolgte durch das Rekrutierungsverfahren zwangsläufig eine Selektion. Das Patientenkollektiv, das an der Studie teilnahm, hatte wahrscheinlich eine positive Erwartungshaltung gegenüber dieser Art der Behandlung. Somit ist das Ergebnis nicht auf eine repräsentativere Patientengruppe, die auch Patienten mit eher skeptischer Einstellung gegenüber der geplanten Behandlung enthält, zu übertragen.

■ Daneben gibt es weitere Komponenten nicht-spezifischer Effekte, die in dieser Studie nicht untersucht wurden. Beispielsweise scheinen teure Plazebos besser zu wirken als kostengünstigere. Zu diesem Ergebnis kam eine aktuelle Untersuchung zum Einfluss des Preises auf die schmerzlindernde Wirkung von Plazebos. Dabei war die schmerzlindernde Wirkung bei den Patienten, die überzeugt waren, das teurere Produkt eingenommen zu haben, größer als bei Patienten, die das vermeintlich günstigere Präparat erhalten hatten.

Konsequenzen für die Praxis?

Die Studie wirft die Frage auf, ob Plazebos außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden sollten. Einerseits sollte einem Patienten eine erwiesenermaßen effektive Plazebo-Behandlung nicht vorenthalten werden,

andererseits wird der Patient beim willentlichen Einsatz von Plazebos getäuscht. Dies widerspricht dem Ziel, dass Patienten aufgeklärt und bei der Wahl der Behandlung aktiv miteinbezogen werden sollten. Ärzte und Patienten sind im Augenblick dabei, ihr jeweiliges Rollenverständnis neu zu definieren, hin zur partizipativen Entscheidungsfindung und weg vom paternalistischen Modell. Werden Plazebos allerdings in ähnlicher Art und Weise wie in klinischen Studien angewendet, kann dem Patienten – gestützt durch die vorliegende Evidenz – immerhin mitgeteilt werden, wie wirksam die Behandlung X in Studien bei ähnlichen Patienten war. Ein Plazebo könnte daher immer dann eingesetzt werden, wenn

- es Evidenz für die Wirksamkeit bei der gegebenen Indikation gibt
- es keine etablierte Standard-Behandlung gibt
- die Plazebo-Behandlung begonnen wurde, nachdem andere Behandlungsoptionen mit dem Patient diskutiert und wegen für den Patienten nicht akzeptabler unerwünschter Wirkungen verworfen wurden.

Wird eine Plazebo-Behandlung unter diesen Voraussetzungen begonnen, sollten Arzt und Apotheker davon überzeugt sein, dass der Patient eine Behandlung erhält, dessen Wirkungsweise bisher nicht aufgeklärt werden

konnte (und nicht, dass er mit „Nichts“ behandelt wird). Voraussetzung dafür wäre allerdings, dass der Patient ein Plazebo ausgehändigt bekäme, das für ihn als solches nicht erkennbar ist (mit Beipackzettel etc.). Dies dürfte außerhalb klinischer Studien nicht durchführbar sein.

Fazit

Unabhängig davon, ob eine Plazebo-Behandlung ethisch vertretbar ist, ergibt sich aus dieser Studie für die Praxis folgende Erkenntnis, die allerdings nicht neu ist: Die Arzt-Patient-Interaktion muss erhalten bzw. erweitert werden, da die Wirksamkeit einer Therapie zumindest bei chronischen Krankheitsbildern wie dem Reizdarmsyndrom, bei dem Patienten eine Leidensgeschichte zu erzählen haben, durch begleitende, stützende ärztliche Gespräche deutlich erhöht werden kann. Die Beliebtheit alternativer Therapierichtungen könnte nicht zuletzt darauf zurückzuführen sein, dass bei ganzheitlichen Behandlungsansätzen die verschiedenen Komponenten der nicht-spezifischen Behandlungseffekte besonders gut genutzt werden können.

Quellen

Kaptchuk TJ, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999–1003.
 Pittrof R, Rubinstein I. The thinking doctor's guide to placebos. *BMJ* 2008;336:1020.
 Spiegel D, Harrington A. What is the placebo worth? *BMJ* 2008;336:967–8.
 Waber RL, et al. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008;299:1016–7.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Therapiehinweise

Vorhofflimmern

Rhythmuskontrolle nach erster Episode vorteilhaft für die Prognose?

Wird bei Patienten mit Vorhofflimmern eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus angestrebt, könnte ein Therapiebeginn unmittelbar nach der ersten Episode der Herzrhythmusstörung für das Therapieziel und die Prognose der Patienten entscheidend sein, so die Kernaussage eines Positionspapiers, das im Auftrag der European Society of Cardiology veröffentlicht wurde.

In diesem Positionspapier setzen sich Experten mit der Frage der Rhythmuskontrolle, das heißt mit der Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus als Therapiestrategie bei Patienten mit Vorhofflimmern, auseinander. Das Fazit lautet: Die Rhythmuskontrolle sollte auch bereits unmittelbar nach der ersten Episode von Vorhofflimmern die Therapiestrategie der Wahl sein; zugleich sollten mögliche Ursachen der Rhythmusstörung wie zugrunde liegende (kardiovaskuläre) Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Störungen der Schilddrüsenfunktion, Schlafapnoe, Alkoholismus, Adipositas) identifiziert und gegebenenfalls konsequent behandelt werden.

Nach bisherigen Empfehlungen wird eine Kardioversion nach erstmalig aufgetretenem Vorhofflimmern nur bei Patienten mit starken oder nicht zu tolerierenden Beschwerden durchgeführt, Gleiches gilt auch für den Einsatz für Antiarrhythmika [Fuster V, et al. 2001 und 2006].

Für die Wiederherstellung des Sinusrhythmus als Therapiestrategie sprechen insbesondere

- Besserung der Symptomatik und der Hämodynamik
- Reduktion des Risikos für Embolien, mechanische Dysfunktion des Herzens und elektrisches Remodeling am Herzen

In Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu einer Reduktion der Vorhofgröße und zu einer Verbesse-

rung der systolischen Funktion führt. Ein Überlebensvorteil gegenüber der Frequenzkontrolle als alternative Therapiestrategie, bei der versucht wird, die Filterfunktion des AV-Knotens zu beeinflussen, um eine normale Kammerfrequenz sicher zu stellen, konnte bislang in Studien nicht gezeigt werden. Die Ergebnisse von Subanalysen lassen jedoch ein verbessertes Überleben bei dauerhafter Wiederherstellung oder Stabilisierung des Sinusrhythmus vermuten.

Bei vielen Patienten ist eine Wiederherstellung und Stabilisierung des Sinusrhythmus jedoch nicht möglich. Als eine Ursache dafür werden elektrisches und strukturelles Remodeling im Herzen im Zusammenhang mit Vorhofflimmern betrachtet. Strukturelles Remodeling kann auch bereits auf die dem Vorhofflimmern möglicherweise zugrunde liegende Erkrankung zurückgeführt werden. Dies lässt den Schluss zu, dass durch eine frühe Diagnose und Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung strukturellem Remodeling vorgebeugt werden kann.

Ansätze für die Prävention

Die Ergebnisse experimenteller Studien zeigen, dass elektrisches Remodeling voll reversibel ist, nicht aber strukturelles Remodeling. Strukturellem Remodeling bei chronischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern konnte jedoch – ebenfalls in experimentellen Studien – durch Enalapril (Xanef®) oder Candesartan (Atacand®, Bloopress®) vorgebeugt werden.

Erste ermutigende klinische Daten gibt es für den Einsatz von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zur Prävention von strukturellem Remodeling nach einem Herzinfarkt bei Patienten mit Hypertonie. Verglichen mit der Gabe von Betablockern zeigte sich ein reduziertes Risiko für Vorhofflimmern. Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen Arzneistoffklasseneffekt. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten könnten sich auch für die Sekundärprophylaxe von Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion eignen.

Weiterhin wird der Einsatz von CSE-Hemmern zur Prävention von Vorhofflimmern untersucht.

Neue Arbeitshypothese zur Optimierung der Rhythmuskontrolle

Das Therapieergebnis der Rhythmuskontrolle könnte durch eine Optimierung der bislang verfolgten Strategie verbessert werden.

Wichtig könnte die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus generell bei allen Patienten und zudem die konsequente Behandlung von mit Vorhofflimmern assoziierten Grunderkrankungen sein. Denn, wenn Vorhofflimmern entsprechend dem derzeitigen Wissensstand als Resultat eines langsam fortschreitenden, strukturellen Remodeling-Prozesses betrachtet wird, dann muss auch bereits die erste dokumentierte Episode von Vorhofflimmern als ein spätes Ereignis betrachtet werden.

Therapie der Wahl könnte zu Beginn die medikamentöse Kardioversion sein, bei Versagen könnte die elektrische Kardioversion zum Einsatz kommen. Die Therapie mit Antiarrhythmika nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus kann die Chance auf eine langfristige Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus erhöhen und elektrischem Remodeling vorbeugen. Zu nennen sind hier:

- Klasse-IC-Antiarrhythmika wie Flecainid [Tambacor®] und Propafenon [Rytmonorm®] (nach Einschätzung

Wir brauchen bessere Antiarrhythmika!

Vorhofflimmern ist eine ernste Erkrankung, die nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Prognose quoad vitam verschlechtert. Bei der überwiegenden Mehrzahl der betroffenen Patienten findet sich eine kardiale Grunderkrankung, die letztendlich für die schlechte Prognose verantwortlich sein dürfte. Doch die Rhythmusstörung ist auch selbst prognostisch relevant, da sie eine der häufigsten Ursachen für eine periphere Embolie, insbesondere den embolischen Hirninfarkt darstellt. Eine weitere Komplikation des Vorhofflimmerns ist die Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie, die sich bei einer Kammerfrequenz von anhaltend > 120 Schlägen/Minute entwickelt. Schon durch die alleinige medikamentöse Frequenzkorrektur kommt es zu einer wesentlichen Besserung, gelegentlich sogar zu einer Normalisierung der linksventrikulären Pumpfunktion.

Für das Management des Vorhofflimmerns gibt es zwei Strategien: die elektrische oder medikamentöse Kardioversion und die ausschließliche Frequenzkorrektur. In neueren Studien (AFFIRM, Atrial fibrillation follow up investigation of rhythm management [Wyse DG, et al. N Engl J Med 2002;347:1825–33]; RACE, Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation [van Gelder IC, et al. N Engl J Med 2002;347:1834–40]) konnte gezeigt werden, dass im Hinblick auf die Lebensqualität und die Prognose quoad vitam kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Strategien besteht – allerdings nur in der Intention-to-treat-Analyse. Entscheidend dafür, dass mit der Rhythmuskontrolle letztendlich kein Nutzen erreicht werden konnte, ist zum einen die relativ geringe Erfolgsrate, d. h. in der AFFIRM-Studie gelang nur bei 63% der Patienten und in der RACE-Studie sogar nur bei 39% der Patienten eine dauerhafte Stabilisierung des Sinusrhythmus. Zum anderen traten in der mit Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle behandelten Patientengruppen sehr viel häufiger ischämische Schlaganfälle auf, da diese Patientengruppe im Vertrauen auf einen stabilen Sinusrhythmus seltener antikoaguliert wurde. Deshalb ist die wichtigste Botschaft aus diesen beiden Studien, dass auch bei Patienten mit vermeintlich effektiver Rhythmuskontrolle eine dauerhafte Antikoagulation nach entsprechender Risiko-Stratifizierung durchgeführt werden sollte, da ein Großteil der Vorhofflimmern-Rezidive von den Patienten nicht bemerkt und deshalb auch nicht erfasst wird.

Auch können die Ergebnisse der AFFIRM- und RACE-Studie nicht ohne Weiteres auf den praktischen Alltag übertragen werden; denn in diese Studien wurden nur ältere Patienten mit häufig schwerer kardialer Grunderkrankung einbezogen. Deshalb lassen sich daraus auch nicht unbedingt Empfehlungen für jüngere Patienten mit Vorhofflimmern ableiten. Die Indikation für eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion ist somit weiterhin eine individuelle Entscheidung, die in Abhängigkeit von der Ursache und der Dauer des Vorhofflimmerns, der kardialen Grunderkrankung, der Symptomatik und dem Alter des Patienten getroffen werden sollte. Eine Empfehlung zur Rhythmuskontrolle wird auch gestützt durch die On-treat-Auswertung der AFFIRM- und der RACE-Studie; denn diejenigen Patienten, bei denen eine effektive Rhythmuskontrolle gelang, profitierten davon. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des funktionellen Stadiums, d. h. der NYHA-Klasse, eine signifikante Zunahme der Auswurfraction und eine deutliche Verkleinerung der Vorhöfe.

Auch wenn die Wiederherstellung und Stabilisierung des Sinusrhythmus grundsätzlich sinnvoll erscheint, so ist die dauerhafte Therapie mit den heute zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika im klinischen Alltag jedoch mit Problemen assoziiert, wodurch ihr Einsatz auch stark limitiert ist. Zu den besonders gefürchteten Komplikationen der Antiarrhythmika gehört die Pro-Arrhythmie, die zu Torsades de Pointes führen kann. Aber auch die negativ-inotrope Wirkung ist insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten relevant. Deshalb sind Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung auch grundsätzlich kontraindiziert. Für solche Patienten steht bisher nur Amiodaron zur Verfügung. Eine Behandlung mit diesem Medikament ist jedoch mit einer Reihe von extrakardialen Nebenwirkungen assoziiert. Dazu gehören die Hyperthyreose, die Lungenfibrose, die Hepatopathie und die Lichtdermatose.

Somit besteht der dringende Bedarf für neuere Antiarrhythmika, die nicht nur effektiver, sondern auch verträglicher sind. Ein solches neues viel versprechendes Antiarrhythmikum mit einem günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnis ist der Mehrkanalblocker Dronedaron. Sobald dieses Medikament zur Verfügung steht, wird man sicherlich die Indikation für eine Rhythmuskontrolle großzügiger stellen. Ob allerdings die Gabe eines Antiarrhythmikums sehr früh, also im Rahmen der ersten Vorhofflimmernepisode den langfristigen Verlauf der Erkrankung, d. h. den Übergang in ein chronisches Vorhofflimmern und die Entstehung von Komplikationen verhindern kann, dafür liegen bisher keine Studienergebnisse vor. Auch die Frage „einmal Antiarrhythmika, immer Antiarrhythmika?“ lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantworten.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

der Autoren wirksam und sicher bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung)

- Amiodaron (Cordarex®); Vorsicht ist geboten bei der Behandlung über mehrere Monate
- Sotalol (Sotalex®) und Dofetilid (Tikosyn®, freiwillige Marktrücknahme in der EU im Januar 2004); bergen das Risiko von Torsades de Pointes, denen durch Beobachtungen von QT-Veränderungen und Überwachung der Nierenfunktion vorgebeugt werden kann

Über welchen Zeitraum die Behandlung mit Antiarrhythmika fortgesetzt werden sollte, ist noch zu klären. Wahrscheinlich ist der Einsatz insbesondere in den ersten Wochen nach der Kardioversion erforderlich.

Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung kann die Katheterablation zum Ausschluss arrhythmogener Foki wichtig sein, um wiederkehrenden Ereignissen vorzubeugen, insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Empfehlungen zur Antikoagulation bleiben unberührt.

Fazit

Neue Studien sind erforderlich, um die multifaktorielle Pathogenese von Vorhofflimmern genauer definieren zu können. Weiterhin sollte die postulierte Optimierung für die Therapie-strategie der Rhythmuskontrolle in Studien untersucht werden. Die zentralen Fragen hierbei sind:

- Kann das Langzeittherapieergebnis insgesamt durch eine möglichst frühe Wiederherstellung und Stabilisierung der Rhythmuskontrolle verbessert werden?
- Wie kann der Sinusrhythmus bestmöglich stabilisiert werden?
- Liefert die multifaktorielle Behandlung, also die Behandlung auch der Grunderkrankung, in diesem Konzept bessere Therapieergebnisse?

Quellen

- Cosio FG, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008;10:21–7.
- Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardi-

ology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118–50.

Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing

Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Antikoagulation

Relevanz von genetischem Polymorphismus bei initialer Warfarin-Therapie

Innerhalb der ersten beiden Wochen einer Therapie mit Warfarin wird das Ansprechen auf die Behandlung vor allem durch den Haplotyp des Zielenzym VKORC1 beeinflusst, zu einem späteren Zeitpunkt der Therapie auch durch den Genotyp des Biotransformationsenzym CYP2C9. Eine initiale Dosisanpassung erscheint beim VKORC1-Haplotyp sinnvoll. Beide genetischen Polymorphismen zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Warfarin-Dosierung, beim VKORC1-Haplotyp bereits zu Beginn, beim CYP2C9-Genotyp allerdings erst nach länger dauernder Therapie.

Hintergrund

Aufgrund genetischer Polymorphismen sprechen Patienten unterschiedlich stark auf eine Behandlung mit Warfarin (Coumadin®) an. Sowohl das hauptsächlich für die Biotransformation des S-Enantiomers verantwortliche Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2C9 als auch das Zielenzym Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) weisen genetische Variabilitäten auf. Die Elimination des Arzneimittels kann verzögert oder das Ansprechen auf das Medikament verstärkt sein. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Warfarin besteht somit insbesondere während der initialen Phase der Antikoagulationstherapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungen, da hier die jeweils sichere Dosierung zunächst empirisch ermittelt werden muss. Eine individuelle Einschätzung der Anfangsdosis anhand des genetischen Profils könnte wesentlich zur Arzneimittelsicherheit von Warfarin beitragen (siehe **Kasten**). Die klinische Relevanz von Polymorphismen speziell für diese frühe Behandlungsphase sollte daher in einer klinischen Studie überprüft werden.

Studiendesign

297 Patienten, die sich in den Jahren 2002 bis 2004 am medizinischen Zentrum der Vanderbilt-Universität

(U.S.A.) einer initialen Antikoagulationstherapie mit Warfarin unterziehen mussten, wurden in die Studie einbezogen. Es erfolgte eine Identifizierung der VKORC1-Haplotypen A und non-A sowie der CYP2C9-Genotypen *1 (Wildtyp), *2 und *3. CYP2C9*2 und CYP2C9*3 treten zu 8 bis 19% bzw. 3 bis 16% in der weißen Bevölkerung auf. Die Warfarin-Dosis wurde anhand der INR-Werte individuell angepasst und lag durchschnittlich bei $4,8 \pm 0,8$ mg, die mittlere Beobachtungszeit betrug 43 Tage.

Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines INR-Werts innerhalb des therapeutischen Bereichs (2–4), die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines INR-Werts größer 4, die Dauer, über die der INR-Wert bei einem Wert größer 4 lag und die Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie in den ersten beiden Wochen und in der Zeit ab Behandlungstag 29 bis zum Ende der Studie. Sekundäre Endpunkte waren die durchschnittliche Warfarin-Tagesdosis und das Auftreten von Blutungen.

Ergebnisse

Patienten mit VKORC1-Haplotyp-A/A oder -non-A/A erreichten sowohl einen INR-Wert im therapeutischen Bereich als auch einen entsprechenden Wert größer 4 schneller als non-A/non-A-

Warfarin-Dosierungen in Abhängigkeit vom VKORC1-Haplotyp und CYP2C9-Genotyp

Haplotyp A: Niedrigdosis-Gruppe

Haplotyp B (=non-A-Haplotyp):

Hochdosis-Gruppe

Mittlere tägliche Erhaltungsdosis

[nach Rieder MJ, et al. 2005]:

A/A: $2,7 \pm 0,2$ mg

A/B: $4,9 \pm 0,2$ mg

B/B: $6,2 \pm 0,3$ mg

Mittlerer Unterschied in der Warfarin-Dosierung [nach Sanderson S, et al. 2005]:

CYP2C9*2: -17 %

CYP2C9*3: -37 %

Haplotypen ($p=0,02$ bzw. $p=0,003$) (Tab. 1). Die Enzymaktivität der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase ist aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Warfarin bei Haplotyp A/A am höchsten, bei non-A/A geringer und bei non-A/non-A am schwächsten. Homozygote Patienten vom Haplotyp A kamen 2,4-mal schneller in den therapeutischen INR-Bereich und 2,5-mal schneller zu einem ersten INR-Wert größer 4 als homozygote non-A-Träger ($p < 0,001$ bzw. $0,009$). Heterozygote Patienten (Haplotyp non-A/A) hatten zumindest ein erhöhtes Risiko, INR-Werte über 4 zu erreichen. Die INR von Patienten mit Haplotyp A/A lag über einen signifikant längeren Zeitraum oberhalb des therapeutischen Bereichs als die von non-A/non-A-Patienten (mittlerer Prozentsatz 18,8% vs. 9,1%, $p=0,02$). Der INR-Wert wurde insbesondere in den ersten beiden Therapiewochen signifikant durch die Zugehörigkeit zum VKORC1-Haplotypus beeinflusst ($p < 0,001$). Die erforderliche Warfarin-Dosis war für die Haplotypen A/A und non-A/A signifikant reduziert ($p < 0,001$).

Eine signifikante Vorhersage des Zeitpunkts für das erstmalige Erreichen des therapeutischen INR-Bereichs war aufgrund des CYP2C9-Genotyps nicht möglich ($p=0,57$). Jedoch erreichten CYP2C9*2- und CYP2C9*3-Patienten

Tab. 1. Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines INR-Werts im therapeutischen Bereich (2–4) oder größer 4 nach initialer Therapie von Warfarin zur Antikoagulation bei verschiedenen Haplotypen des Zielenzym Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) oder Genotypen des Biotransformationsenzym CYP2C9

Haplotyp oder Genotyp	Mediane Dauer bis zum Erreichen eines INR-Werts im therapeutischen Bereich (Tage)	Mediane Dauer bis zum Erreichen eines INR-Werts > 4 (Tage)
VKORC1 non-A / non-A	15	23
non-A / A	11	20
A / A	7	17
CYP2C9 *1 / *1	12	22
*1 / *2 oder *1 / *3	11	19
*2 / *2, *2 / *3 oder *3 / *3	9	18

signifikant früher einen INR-Wert größer 4 als CYP2C9*1-Patienten ($p=0,03$) (Tab. 1). Der Zusammenhang zwischen dem CYP2C9-Genotyp und dem Auftreten eines INR-Werts oberhalb des therapeutischen Bereichs war nicht signifikant. Die Zugehörigkeit zum CYP2C9-Genotypus zeigte jedoch einen signifikanten Zusammenhang mit der Warfarin-Dosierung, wobei der Effekt nach den ersten beiden Behandlungswochen, in der Zeit von Tag 29 bis zum Ende der Studie, deutlicher ausgeprägt

war als in den ersten beiden Wochen der Studie.

Schwerwiegende Blutungen wurden weder durch den VKORC1-Haplotyp noch durch bestimmte CYP2C9-Genotypen signifikant beeinflusst.

Diskussion

In den ersten beiden Wochen einer Warfarin-Therapie beeinflusste hauptsächlich der Haplotyp des Zielenzym VKORC1 das Ansprechen auf die Behandlung. Der Genotyp des Biotrans-

formationsenzym CYP2C9 hatte in diesem Zeitintervall, im Gegensatz zu Erkenntnissen bei länger dauernder Therapie, kaum Auswirkungen. Träger von VKORC1-Haplotyp A wiesen trotz empirischer Dosisanpassung signifikant schneller signifikant höhere INR-Werte auf als homozygote non-A-Patienten. Erst nach zweiwöchiger Behandlungszeit war auch eine signifikante Beeinflussung in Abhängigkeit vom CYP2C9-Genotypus nachweisbar. Insbesondere bei Substanzen mit kleinem therapeutischem Fenster wie Warfarin ist es sehr hilfreich, auf die Erkenntnisse der Pharmakogenetik zurückzugreifen.

Quellen

- Schwarz UI, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999–1008.
- Rieder MJ, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285–93.
- Sanderson S, et al. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7:97–104.

Dr. Monika Neubeck,
Kaiserslautern

CSE-Hemmer

Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse auch bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz führte die Behandlung mit CSE-Hemmern zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit. Eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit konnte für diese Patientengruppe nicht nachgewiesen werden, so die Resultate einer Metaanalyse.

Hyperlipoproteinämie geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und nephrologische Komplikationen einher. In verschiedenen klinischen Studien wurde eine Korrelation zwischen der Reduktion der Lipoprotein-Konzentration und dem Gesamtsterblichkeitsrisiko nachgewiesen. Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liegen diesbezüglich jedoch widersprüchliche Ergebnisse vor. In der vorliegenden Metaanalyse sollten Wirksamkeit und Sicherheit von CSE-

Hemmern bei niereninsuffizienten Patienten verschiedener Krankheitsstadien untersucht werden.

Studiendesign

In die Analyse wurden randomisierte und quasi-randomisierte Studien einbezogen, die entweder Placebo-kontrolliert waren oder verschiedene CSE-Hemmer im Vergleich untersuchten. Einschlusskriterium war chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflicht oder bereits erfolgte Nie-

rentransplantation. Endpunkte waren tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse, Gesamtsterblichkeit, terminale Niereninsuffizienz, Verdopplung der Serumcreatinin-Konzentration, Plasma-Lipoprotein-Konzentrationen, Creatinin-Clearance, renale Proteinexkretion, akute Transplantatabstoßungen und das Nebenwirkungspofil.

Ergebnisse

Fünzig Studien mit 30 144 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Beobachtungszeit lag zwischen 2 und 60 Monaten. Im Vergleich zu Placebo führten CSE-Hemmer zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtcholesterol-, LDL-Cholesterol- und Triglycerid-Konzentration (Tab. 1). Auch die renale Proteinexkretion wurde durch die Einnahme von CSE-Hemmern signifikant verringert. Eine signifikante Beeinflussung der HDL-Cholesterol-Plasmakonzentration

und der Creatinin-Clearance konnte nicht nachgewiesen werden.

Tödliche kardiovaskuläre Ereignisse traten bei der Therapie mit CSE-Hemmern signifikant seltener auf (Tab. 2). Auch die Anzahl nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse wurde signifikant reduziert. Die Gesamtsterblichkeit war durch die Einnahme von CSE-Hemmern nicht beeinflusst.

Die Behandlungseffekte korrelierten nicht mit dem Stadium der Niereninsuffizienz.

Terminale Niereninsuffizienz und Verdopplung der Serumcreatinin-Konzentration wurden nicht berichtet.

Eine signifikante Verringerung des Risikos für akute Transplantat-Abstoßungen konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Das Nebenwirkungsprofil der CSE-Hemmer war mit dem nach Placebo-Gabe vergleichbar.

Diskussion

Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei chronischer Niereninsuffizienz die Haupttodesursache. Die Behandlung mit CSE-Hemmern führte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, der Lipid-Konzentration und der Proteinurie.

Die Endpunkte Gesamtcholesterolsowie HDL- und LDL-Cholesterolkonzentration zeigten signifikante Heterogenität, die vor allem auf den Einsatz unterschiedlicher CSE-Hemmer und Dosierungen, das Lebensalter der Patienten und Unterschiede in der jeweiligen Cholesterolkonzentration in der Ausgangssituation zurückgeführt wurden, nicht jedoch auf das Krankheitsstadium der Niereninsuffizienz.

Die Ergebnisse für die Verringerung des Risikos für kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit und Reduktion der Lipid-Konzentration durch CSE-Hemmer entsprechen denen anderer Studien.

Nur relativ wenige Studien lieferten Daten zur Sterblichkeit, die statistische Power ist daher als suboptimal zu sehen.

Dass erhebliche Unterschiede in der Wirkung von CSE-Hemmern bei Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Niereninsuffizienz bestehen, kann nicht ausgeschlossen werden. Mögliche nephroprotektive Effekte durch CSE-Hemmer konnten ebenfalls

Tab. 1. Vergleich von Gesamtcholesterolkonzentration und renalen Parametern bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach Einnahme von CSE-Hemmern oder Placebo

Endpunkt	Studien [n]	Patienten [n]	Gewichtete mittlere Differenz	95%-KI
Gesamtcholesterol	42	6 390	-42,28 mg/dl	-47,25 bis -37,32
LDL-Cholesterol	39	6 216	-43,12 mg/dl	-47,85 bis -38,40
Triglyceride	39	5 569	-23,71 mg/dl	-33,52 bis -13,90
HDL-Cholesterol	40	5 621	0,41 mg/dl	0,78 bis 1,60
Proteinurie	6	311	-0,73 g/24 h	-0,95 bis -0,52
Glomeruläre Filtrationsrate	11	548	1,48 ml/min	-2,32 bis 5,28

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Tab. 2. Relatives Risiko für das Auftreten tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse nach Einnahme von CSE-Hemmern bzw. Placebo bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Endpunkte	Patienten unter CSE-Hemmer [n]	Patienten unter Placebo [n]	Ereignisse in der CSE-Hemmer-Gruppe [n]	Ereignisse in der Placebo-Gruppe [n]	Relatives Risiko (95%-KI)
Tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	10 894	10 993	605	759	0,81 (0,73-0,90)
Nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse	11 361	11 502	1 648	2 128	0,78 (0,73-0,84)

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

aufgrund der geringen Datenmenge nicht sicher beurteilt werden. Die meisten herangezogenen Studien waren von eher kleinem Umfang und suboptimaler Qualität. Weitere größer angelegte Untersuchungen wären somit wünschenswert.

Quelle

Strippoli GFM, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.

Dr. Monika Neubeck,
Kaiserslautern

Parasiten

Wirksamkeit von Anthelminthika

Eine Metaanalyse zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Anthelminthika zeigt, dass für Infektionen mit Peitschenwürmern keine ausreichend wirksamen Substanzen zur Verfügung stehen. Spulwürmer sind vergleichsweise gut therapierbar, bei Hakenwürmern ist Albendazol am besten wirksam.

Mehr als ein Viertel der Weltbevölkerung ist wahrscheinlich mit Würmern, die über den Erdboden übertragen werden können, infiziert. Am häufigsten sind Infektionen mit *Spulwürmern* (*Ascaris lumbricoides*), *Hakenwürmern* (*Necator americanus* und *Ancylostoma duodenale*) oder *Peitschenwürmern* (*Trichuris trichiura*).

Während viele Infektionen asymptomatisch verlaufen, können schwere Infektionen eine Reihe von Folgeschäden nach sich ziehen bis hin zu körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen bei Kindern. Leider gibt es keine Impfung, die vor diesen Wurmerkrankungen schützt. Erklärtes Ziel der Weltgesundheitsorganisation

Tab. 1. Heilungsraten bei unterschiedlichen Wurmerkrankungen mit verschiedenen Anthelminthika [%] und die Anzahl der Patienten [n] [nach Keiser J, et al. 2008]

	Albendazol	Mebendazol	Pyrantelembonat
Spulwürmer ¹	Heilungsrate: 88 % (95%-KI 79%-93 %) n=557	Heilungsrate: 95 % (95%-KI 91 %-97 %) n=309	Heilungsrate: 88 % (95%-KI 79 %-93 %) n=131
Hakenwürmer ²	Heilungsrate: 72 % (95%-KI 59 %-81 %) n=742	Heilungsrate: 15 % (95%-KI 1 %-27 %) n=853	Heilungsrate: 31 % (95%-KI 19 %-42 %) n=152
Peitschenwürmer ³	Heilungsrate: 28 % (95%-KI 13 %-39 %) n=735	Heilungsrate: 36 % (95%-KI 16 %-51 %) n=685	Keine Daten ⁴

¹ *Ascaris lumbricoides*; ² *Necator americanus* und *Ancylostoma duodenale*; ³ *Trichuris trichiura*;

⁴ Aufgrund einer zu geringen Studien- und Patientenzahl war eine entsprechende Auswertung nicht möglich
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

(WHO) ist daher, dass in Endemiegebieten 75 % aller Kinder im schulpflichtigen Alter und weitere Hochrisikogruppen bis zum Jahr 2010 regelmäßig Anthelminthika erhalten. Folgende dazu benötigte und geeignete Wirkstoffe stehen auf der WHO-Liste:

- Albendazol (Eskazole[®])
- Mebendazol (z. B. Vermox[®])
- Pyrantelembonat (Helmex[®])
- Levamisol (z. B. Ripercol[®])

In einer Metaanalyse wurde nun die Wirksamkeit der Substanzen bei verschiedenen Infektionen verglichen.

Studiendesign

Durch eine systematische Literaturrecherche wurden von zunächst 168 Studien schließlich 20 randomisierte, kontrollierte Studien für die Metaanalyse ausgewählt.

Gewichtsreduktion

Langzeitwirkungen von Rimonabant, Orlistat und Sibutramin

In einer Metaanalyse wurden die Daten von 30 Studien zur Wirksamkeit der drei Antiadiposita Orlistat, Sibutramin und Rimonabant verglichen. Alle Wirkstoffe führten zu einem moderaten Gewichtsverlust, mit unterschiedlichen Auswirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutfette und Blutglucose. Auch das Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffe war verschieden.

Übergewicht erhöht das Risiko für viele Erkrankungen und verkürzt die Lebenserwartung. Die Prävalenz ist bereits sehr hoch, Tendenz steigend. Neben Lebensstilveränderungen kann

Verglichen wurden die Heilungsraten mit Albendazol, Mebendazol und Pyrantelembonat, definiert als der Anteil der Behandelten, bei denen keine Wurmeier mehr nachweisbar waren. Für Levamisol konnten keine Daten erhoben werden, da die Studien bestimmten Kriterien wie Studiengröße und Randomisierung nicht entsprachen.

Ergebnisse

Am besten war die Wirksamkeit aller Anthelminthika gegen Spulwürmer. Hier wurden Heilungsraten von 88 % bis 95 % erreicht. Bei Hakenwürmern war Albendazol wesentlich besser wirksam als Mebendazol oder Pyrantelembonat. Die Erfolgsraten bei Infektionen mit Peitschenwürmern waren insgesamt unbefriedigend und lagen deutlich unter 40 % (Tab. 1).

ab einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 oder bei Vorliegen weiterer mit dem Übergewicht assoziierter Probleme eine medikamentöse Therapie zur Gewichtsreduktion in Frage kom-

Fazit

Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen die dringende Notwendigkeit neuer Anthelminthika, insbesondere mit guter Aktivität gegen Peitschenwürmer. Man schätzt, dass Wurmerkrankungen weltweit 4,5 bis 39 Mio. sogenannte „DALYs“ (disability adjusted life years) kosten. Die Einheit „DALY“ bezieht sich nicht nur auf verlorene Lebensjahre durch eine erhöhte Sterblichkeit, sondern auch auf die Lebensjahre mit einer stark verminderten Lebensqualität.

Derzeit gibt es nur wenige Anthelminthika, die sich im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung befinden. Eines der wenigen ist Tribendimidin, das in klinischen Studien bisher eine gute Wirksamkeit gegenüber Hakenwürmern zeigte, die etwas besser war als die von Albendazol. Allerdings war die Wirksamkeit gegenüber *Trichuris trichiura* bisher auch enttäuschend.

Quelle

Keiser J, et al. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;299:1937-48.

Bettina Martini,
Legau

men. Zur Verfügung stehen der gastrointestinal wirksame Lipase-Hemmer Orlistat (Xenical[®]), das zentral über die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin wirksame Sibutramin (Reductil[®]) und der Endocannabinoid-Rezeptorantagonist Rimonabant (Acomplia[®]). In einer Metaanalyse wurden Langzeiteffekte dieser drei Alternativen verglichen.

Methode

In die Metaanalyse wurden randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien, in denen Orlistat, Sibutramin oder Rimonabant zur Gewichtsreduktion eingesetzt wurden,

Tab. 1. Zusammenfassung verschreibungsrelevanter Informationen zu Orlistat, Sibutramin und Rimonabant [nach Rucker et al. 2007]

Wirkstoff	Standarddosis	Möglicherweise von Nutzen bei ...	Zu vermeiden bei ...	Kommentare
Orlistat (Xenical®)	120 mg 3 x tgl.	Prädiabetes, Diabetes mellitus, erhöhtem LDL-Cholesterol, Bluthochdruck, vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung	Malabsorption oder chronischen gastrointestinalen Erkrankungen	Sinnvoll ist die gleichzeitige Verordnung von Multivitaminpräparaten;
Sibutramin (Reductil®)	10–15 mg 1 x tgl.	Mangelndem Sättigungsgefühl als Hauptgrund für das Misslingen der Gewichtsreduktion, Dyslipidämie (hohe Triglyceridwerte, niedriges HDL-Cholesterol)	Unkontrolliertem Bluthochdruck, Tachykardie, vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung	Blutdruck sollte überwacht werden
Rimonabant (Acomplia®)	20 mg 1 x tgl.	Dyslipidämie (hohe Triglyceridwerte, niedriges HDL-Cholesterol), Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, Bluthochdruck	Psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese, Leberinsuffizienz	Überwachung auf Stimmungsschwankungen

eingeschlossen. Die Studie ist eine Aktualisierung einer von der Cochrane Collaboration durchgeführten Metaanalyse, in der Daten bis zum Jahr 2002 enthalten waren. Nun wurden alle bis einschließlich 2006 vorliegenden Studien miteinbezogen. Insgesamt gingen 30 Studien in die Metaanalyse ein: 16 mit Orlistat (n=10 631), 10 mit Sibutramin (n=2 623) und 4 mit Rimonabant (n=6 635).

Ergebnisse

Verglichen mit Placebo konnten die Patienten ihr Gewicht mit Orlistat durchschnittlich um 2,9 kg (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 2,5–3,2), mit Sibutramin um 4,2 kg (95%-KI 3,6–4,7) und mit Rimonabant um 4,7 kg (95%-KI 4,1–5,3) reduzieren. In den Verumgruppen erreichten jeweils signifikant mehr Personen eine Gewichtsreduktion um mindestens 5 oder 10%. Kardiovaskuläre Endpunkte oder die Sterblichkeit wurden in den Studien nicht erfasst, sodass keine Aussage dazu getroffen werden kann, welche Substanz den günstigsten Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hat. Unterschiede zwischen den drei Substanzen zeigten sich aber in einigen Surrogatparametern und in der Verträglichkeit:

Orlistat

Orlistat reduzierte in einer Studie, die über vier Jahre ging, signifikant die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 von 9,0% auf 6,2% (Hazard-Ratio 0,63; 95%-KI 0,46–0,86). Im Vergleich mit Placebo wurden unter anderem auch der Tail-

lenumfang, BMI, Blutdruck, Nüchternblutzucker und HbA_{1c}-Wert reduziert. Auch die Blutfettwerte wurden überwiegend positiv beeinflusst, so sanken die Gesamt- und LDL-Cholesterolwerte. Allerdings nahmen auch die Werte für HDL-Cholesterol leicht ab. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren signifikant häufiger als mit Placebo.

Sibutramin

Sibutramin reduzierte ebenfalls signifikant den Taillenumfang, BMI und die Triglyceridwerte. Die HDL-Cholesterolwerte nahmen leicht zu, Daten zu LDL- und Gesamtcholesterol wurden nur unvollständig publiziert. Allerdings führte Sibutramin zu einer Zunahme des Blutdrucks (systolisch um 1,7 mmHg, diastolisch um 2,4 mmHg) und der Pulsfrequenz. Außerdem waren Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit und Obstipation bei Einnahme von Sibutramin häufig.

Rimonabant

Rimonabant reduzierte den Taillenumfang, Blutdruck (systolisch und diastolisch), die Triglyceridwerte und erhöhte die HDL-Cholesterolwerte. Nüchternblutzucker und HbA_{1c}-Werte wurden in den Rimonabant-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 signifikant gesenkt, nicht aber in den anderen Rimonabant-Studien. LDL- und Gesamtcholesterol wurden dagegen im Vergleich mit Placebo nicht signifikant reduziert. Mit Rimonabant traten bei 6% der Patienten psychiatrische Nebenwirkungen (Depressionen, Angststörungen, Reizbarkeit und aggressives Verhalten) auf.

Fazit

Mit Rimonabant, Sibutramin und Orlistat wird eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von weniger als 5 kg im Vergleich mit Placebo erreicht. Daten zur Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos liegen nicht vor.

Bei den sekundären Endpunkten zeigten sich Unterschiede zwischen den drei medikamentösen Alternativen, insbesondere im Nebenwirkungsspektrum.

Die Autoren der Publikation haben aus den gewonnenen Daten eine tabellarische Zusammenfassung erstellt, für welche Patienten die einzelnen Wirkstoffe nach bisherigen Erkenntnissen geeignet sind (Tab. 1). Gleichzeitig beklagen die Autoren aber, dass bisher keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten existieren, denn Gewichtsreduktion ist letztlich ein Surrogatparameter, durch dessen Beeinflussung nicht zwingend auch klinisch relevante Endpunkte verbessert werden.

Quelle

Rucker D, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194–9.

Bettina Martini,
Legau

Antidepressiva

Unterschiedliche Verschreibungsmuster in Europa

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind die am häufigsten verordneten Antidepressiva in Europa. In einer europaweiten Beobachtungsstudie gab es jedoch beträchtliche Unterschiede in der Verschreibung verschiedener Antidepressiva-Gruppen. In Deutschland erhielten nur 31,7 % der Patienten einen SSRI, in Frankreich dagegen 81,5 %. In Deutschland wurden erheblich häufiger trizyklische Antidepressiva (TZA) verordnet (26,5 % der Patienten) als in anderen europäischen Ländern (zwischen 1,5 % in den Niederlanden und 8,6 % in Österreich). Am zweithäufigsten wurden insgesamt die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) eingesetzt.

Seit der Markteinführung des Imipramins im Jahre 1958 ist das Spektrum der verfügbaren Antidepressiva ständig breiter geworden. Zunächst kamen weitere TZA hinzu, später erschienen die SSRI, die SNRI und andere Substanzen. Zwar gibt es Unterschiede im Wirkungsmechanismus zwischen diesen verschiedenen Antidepressiva-Gruppen, jedoch modifizieren sie alle die Funktion von nur drei Neurotransmittern: Noradrenalin und/oder Serotonin und/oder Dopamin. Sie haben daher auch eine vergleichbare antidepressive Wirksamkeit. Unterschiede gibt es in der Art und Ausprägung von Nebenwirkungen.

Die Gründe für die Auswahl eines Antidepressivums mögen unterschiedlich sein, wie beispielsweise traditionelles Verschreibungsverhalten im betreffenden Land, Schwere der Depression oder körperliche und psychische Begleiterkrankungen.

In einer 6-monatigen prospektiven Beobachtungsstudie (Factors influencing depression endpoints research [FINDER] study) in 12 europäischen Ländern untersuchte ein internationales Forscherteam die länderspezifischen Verschreibungsmuster und den Einfluss von Arzt und Patient auf die Auswahl des Antidepressivums. Sowohl Allgemeinärzte/Internisten (primary care physicians) als auch Spezialisten (meist Psychiater) nahmen an der Studie teil und schlossen geeignete Patienten von Mai 2004 bis September 2005 in die Studie ein.

Aufgenommen wurden adulte Patienten (≥ 18 Jahre) mit der Diagnose einer Depression (erste Episode oder

Wiedererkrankung), deren Arzt die Behandlung mit einem Antidepressivum vorgesehen hatte.

Studiendaten wurden bei Einschluss, nach 3 und nach 6 Monaten erhoben. Bei Einschluss wurden Daten über Anzahl der vorangegangenen Episoden, Dauer der gegenwärtigen Episode sowie Typ und Dosis des vorgesehenen Antidepressivums aufgezeichnet. Die Antidepressiva wurden in Klassen zusammengefasst: SSRI (wie Citalopram, Sertralin, Paroxetin), SNRI (wie Duloxetin, Venlafaxin), TZA (wie Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin) und andere (wie Monoaminoxidase-Hemmer, pflanzliche Antidepressiva, Lithiumsalze, Reboxetin). Weiterhin wurden Kombinationsbehandlungen mit Antidepressiva aus unterschiedlichen Klassen ausgewertet.

Neben den Daten zu den Antidepressiva wurden auch Faktoren analysiert, die möglicherweise die Auswahl des Antidepressivums beeinflussen, wie depressionsbegleitende Angst, Lebensqualität, depressionsbegleitende Schmerzen, aber auch andere patientenbezogene Merkmale, wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Ausbildung, berufliche Betätigung. Daneben wurden auch arztbezogene Merkmale ausgewertet, wie deren Alter, Geschlecht und Spezialisierung.

Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 3468 Patienten ausgewertet. **Abbildung 1** enthält die Anzahl der Patienten in den einzelnen Ländern. In Portugal und Norwegen wurden vergleichsweise wenig Patienten ($n < 50$)

aufgenommen. Daher wurden die Daten beider Länder nicht getrennt aufgeführt.

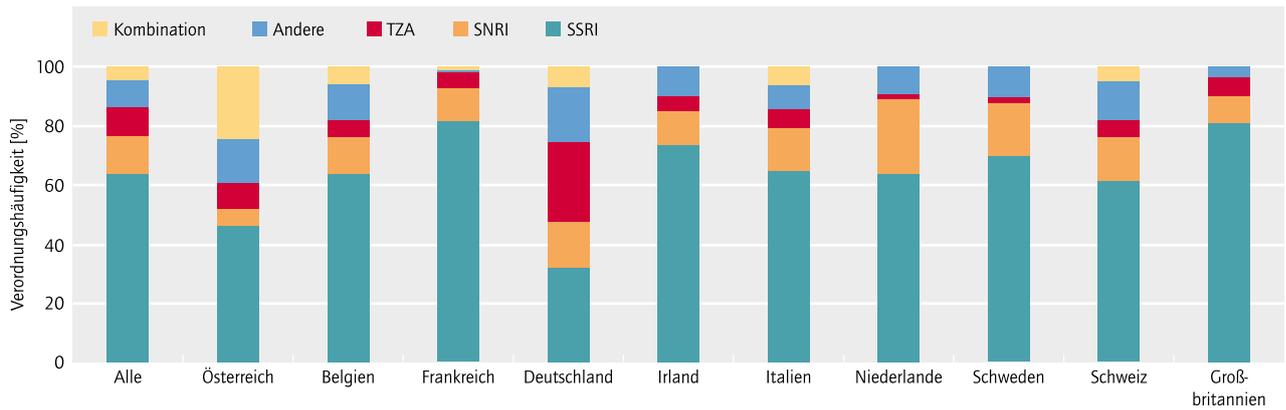
Abbildung 1 zeigt weiterhin, dass die SSRI die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva waren (63,3 % aller Patienten), gefolgt von den SNRI (13,6 % aller Patienten).

Auffallend waren die großen Unterschiede im Verschreibungsmuster zwischen verschiedenen Ländern. Die Verschreibung von SSRI reichte von 31,7 % (Deutschland) bis 81,5 % (Frankreich) der Patienten und die der SNRI von 6,1 % (Österreich) bis 25,5 % (Holland). TZA wurden am häufigsten in Deutschland (26,5 % der Patienten) verordnet, während sie in anderen Ländern deutlich seltener eingesetzt wurden, nämlich bei 1,5 % (Schweden, Holland) bis 8,6 % (Österreich) der Patienten. Kombinationen wurden häufiger in Österreich (24,5 % der Patienten) und gar nicht in Holland und Irland verschrieben.

Folgende Faktoren waren mit der Antidepressiva-Auswahl korreliert:

- SSRI: eine geringere Häufigkeit der Verschreibung von SSRI wurde gefunden bei Patienten, die früher bereits ein Antidepressivum erhalten hatten, und bei höherem Alter von Arzt und Patient.
- SNRI: die Verschreibungshäufigkeit war erhöht bei weiblichen Ärzten und bei Patienten, die früher bereits ein Antidepressivum erhalten hatten.
- Eine Kombinationsbehandlung war korreliert mit dem Schweregrad der Depression und mit einer früheren Gabe eines Antidepressivums.
- TZA (Deutschland): weniger TZA verschrieben weibliche Ärzte im Vergleich mit ihren männlichen Kollegen und Spezialisten verglichen mit Allgemeinärzten.

Obwohl in allen untersuchten Ländern übereinstimmend die SSRI am relativ häufigsten verschrieben werden, unterscheiden sich die Verschreibungsmuster innerhalb Europas erheblich. Die Autoren diskutieren dafür verschiedene Gründe, wie Verfügbarkeit, Preis, Empfehlungen nationaler Richtlinien, Wiedererstattungsfähigkeit und Intensität der Bewerbung durch den Außendienst des Herstellers. Auch die Zusammensetzung der Studienärzte aus Allgemeinärzten und Spezialisten mag eine Rolle gespielt haben.



n	3468	163	239	606	649	68	513	196	199	139	608
Allgemeinärzte/ Fachärzte [%]	48,3/51,7	0/100	54,5/45,5	44,7/55,3	38,5/61,5	100/0	0/100	100/0	36,1/63,9	0/100	98,3/1,7

Abb. 1. Verschreibung von Antidepressiva in 10 von 12 untersuchten europäischen Ländern

So werden in Österreich, der Schweiz und Italien depressive Patienten ausschließlich von Spezialisten, in Irland und Holland dagegen ausschließlich von Allgemeinärzten behandelt. Die Autoren fragen sich, ob die Studie den klinischen Alltag in den betreffenden Ländern tatsächlich zutreffend widerspiegelt, da die Teilnehmer vermutlich eine Auswahl der interessierten und erfahrenen Ärzte darstellt. Dadurch könnte die Studie arztbezogene Faktoren unterschätzt haben.

Kommentar

Ein Vergleich des Verschreibungsmusters der verschiedenen Länder zeigt, dass das Verschreibungsverhalten der deutschen Ärzte am deutlichsten vom europäischen Durchschnitt abweicht. Auffallend

ist die zurückhaltende Verschreibung von SSRI und besonders auffallend ist der exzessive Einsatz alter Antidepressiva, nämlich der TZA. Das ist nicht darauf zurückzuführen, dass TZA in dieser Studie ausschließlich von Allgemeinärzten verschrieben worden wären. Vielmehr haben auch die Spezialisten erheblich zu diesem Verschreibungsmuster beigetragen. Dieses Muster könnte mit einer deutschen traditionellen Vorliebe für diese Substanzen zusammenhängen, da einige dieser frühen Antidepressiva, wie Imipramin, Amitriptylin, Doxepin, im deutschen Sprachraum entwickelt wurden und daher deutsche Ärzte diese Substanzen frühzeitig und ausgiebig kennenlernten und ein-

setzten. Die neueren Antidepressiva wurden dagegen überwiegend im angloamerikanischen Bereich entwickelt.

Zudem ist die sedierende Wirkung einiger TZA ein Effekt, den etliche deutsche Ärzte gerne nutzen. In den meisten anderen europäischen Ländern dagegen gelten die TZA als relativ unverträgliche Substanzen, die man Patienten nicht verabreichen sollte.

Quelle

Bauer M, et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: Results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. Eur Psychiatry 2008;23:66-73.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfartshausen

Diabetes mellitus Typ 2

Insulin-Therapie bei Erstdiagnose erhält Funktion von Beta-Zellen

Im frühen Krankheitsstadium eines Diabetes mellitus Typ 2 bewahrt die kurzzeitige Therapie mit Insulin bereits geschädigte Beta-Zellen vor weiterer Zerstörung durch pathologisch erhöhte Blutzuckerkonzentrationen. Es kommt zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinantwort verglichen mit oralen Antidiabetika.

Hintergrund

Eine kurzzeitige Therapie mit Insulin unmittelbar nach der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 kann laut Studienberichten zu einer verbesserten Funktion der Beta-Zellen des

Pankreas bis hin zu einer Remission führen, sodass die Einhaltung einer Diät ausreicht, um den normoglykämischen Zustand beizubehalten. Bislang war nicht bekannt, ob der positive Effekt auf die Insulin-Therapie

selbst oder auf die durch normale Blutglucosekonzentrationen beseitigte Glucotoxizität zurückzuführen ist. In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit einer kurzzeitigen Insulin-Therapie, verabreicht als kontinuierliche subkutane Infusion mittels Insulin-Pumpe (continuous subcutaneous insulin infusion=CSII) oder als mehrmals tägliche Injektion (multiple daily insulin injections=MDI), mit der Gabe oraler Antidiabetika verglichen.

Studiendesign und -ziel

Die multizentrische, randomisierte offene Studie im Parallelgruppen-Design wurde von September 2004 bis Oktober 2006 an neun klinischen Zen-

tren in China durchgeführt. 382 Patienten im Alter von 25 bis 70 Jahren mit einer Nüchternblutzuckerkonzentration von 7,0 bis 16,7 mmol/l erhielten unmittelbar nach Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 randomisiert Humaninsulin (CSII bzw. MDI; 0,4–0,5 IU/kg) oder Gliclazid (Diamicron Uno®) bzw. Metformin (Glucophage®).

Zielgrößen waren eine präprandiale kapilläre Blutzuckerkonzentration von < 6,1 mmol/l und eine postprandiale kapilläre Blutzuckerkonzentration von 8,0 mmol/l (2 Stunden nach einer Mahlzeit). Die Behandlung wurde jeweils beendet, wenn die Blutglucosekonzentrationen über zwei Wochen in dem vorab definierten Normbereich geblieben waren. Patienten, bei denen nach zwei Wochen keine Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte, oder für die die durch orale Antidiabetika verursachten Nebenwirkungen nicht tolerierbar waren, bekamen eine zusätzliche oder alternative Therapie und wurden aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.

Die sich anschließende Behandlung bestand ausschließlich aus Diät und Sport. Nach einem Jahr Beobachtungszeit wurden Glucose-, Insulin-, Proinsulin- und Lipidkonzentration bestimmt und intravenöse Glucose-Toleranztests durchgeführt. Patienten, die nach 12 Monaten eine optimale Blutzucker-

kontrolle aufwiesen, zählten zur Remissions-Gruppe. Falls erneut eine Hyperglykämie auftrat, behandelte man die Patienten mit Insulin oder oralen Antidiabetika und rechnete sie der Nicht-Remissions-Gruppe zu.

Als Indikator für die Beta-Zell-Funktion und die Insulin-Resistenz wurde das Homöostase-Modell-Assessment (HOMA) herangezogen, ebenso die akute Insulin-Antwort und zur Einschätzung der Sekretionsprozesse der Quotient aus Plasma-Proinsulin und immunoreaktivem Insulin (PI/IRI) (siehe **Kasten**).

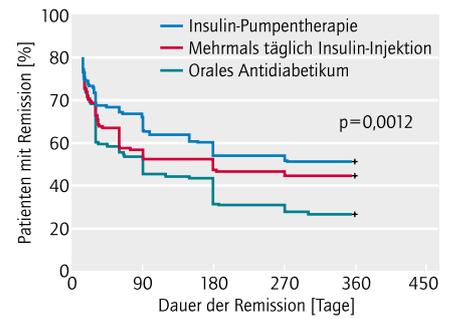
Primäre Endpunkte waren die Zeit, während der die Patienten normale Blutzuckerkonzentrationen aufwiesen und die Remissionsrate nach 1 Jahr. Sekundäre Endpunkte waren die Auswirkungen der unterschiedlichen therapeutischen Interventionen auf die Funktion der Beta-Zellen.

Ergebnisse

In der CSII- bzw. MDI-Gruppe erreichten mehr Patienten die definierten Blutzucker-Zielkonzentrationen als in der Gruppe, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurde (97,1 % bzw. 95,2 % vs. 83,5 %) innerhalb von 4 (Standardabweichung [SD] 2,5) bzw. 5,6 Tagen (SD 3,8) vs. 9,3 Tagen (SD 5,3) ($p < 0,0001$ vs. CSII und $p = 0,01$ vs. MDI). Die Blutzuckerkontrolle und die Verbesserung des Lipidprofils waren für alle drei Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die HOMA-B-Werte waren gegenüber dem Ausgangswert nach 2 bis 5 Wochen jeweils signifikant erhöht, die HOMA-IR-Werte reduziert (jeweils $p < 0,0001$). Die Reduktion des PI/IRI-Quotienten war ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$), fiel jedoch für die Insulin-Behandlung mit Medianwerten von 8,7 % in der CSII- und 10,8 % in der MDI-Gruppe deutlicher aus als für orale Antidiabetika mit 4,1 %.

Nach einem Jahr waren die Remissionsraten für beide Insulin-Therapien mit 51,1 % (CSII) und 44,9 % (MDI) signifikant höher als für die Therapie mit oralen Antidiabetika mit 26,7 % ($p = 0,0012$; **Abb. 1**). Die verbesserte Insulin-Antwort hielt nach Behandlung mit Insulin in der Remissionsgruppe



Patienten mit Risiko					
Insulin-Pumpentherapie	133	95	79	71	67
Mehrmals täglich Insulin-Injektion	118	66	61	54	52
Orales Antidiabetikum	101	53	43	30	26

Abb. 1. Kaplan-Meier-Abschätzung für die Dauer der Krankheitsremission (primärer Endpunkt)

an, nach Einnahme oraler Antidiabetika nahm sie nach einem Jahr signifikant ab.

Diskussion

Obwohl in allen drei Therapiegruppen gute Ergebnisse erzielt wurden, profitierten die CSII- und MDI-Patienten stärker von der Behandlung als die Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden; innerhalb von kürzerer Zeit erreichten mehr Patienten die angestrebte Blutzuckerkontrolle. Insbesondere für die CSII-Behandlung hielt die Verbesserung der Insulin-Antwort über vergleichsweise längere Zeit an. Möglicherweise können durch eine frühe strikte Blutzuckerkontrolle mit Insulin länger andauernde günstigere Wirkungen auf die Beta-Zell-Funktion erreicht werden als bei einer Therapie mit oralen Antidiabetika und in der Folge schließlich die Entwicklung und Progression Diabetes-assoziiierter Erkrankungen verhindert oder reduziert werden.

Dieser neue Therapieansatz sollte in größeren Studien überprüft werden.

Quelle

Weng J, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753–60.

Dr. Monika Neubeck,
Kaiserslautern

Parameter zur Bestimmung der Beta-Zell-Funktion

HOMA-Modell (homeostasis model assessment): Validiertes klinisches und epidemiologisches Modell zur Abschätzung der Insulin-Resistenz und Beta-Zell-Funktion.

HOMA-IR-Index (the HOMA of insulin resistance): Surrogatparameter für die Insulin-Resistenz.

HOMA-B-Index (HOMA of β -cell-function): Maß für die Beta-Zell-Funktion; hohe HOMA-IR-Werte und niedrige HOMA-B-Werte werden mit einer beeinträchtigten Glucose-Toleranz in Zusammenhang gebracht.

PI/IRI-Quotient (Proinsulin/Immuno-reaktives Insulin): Je niedriger der Quotient desto besser die Beta-Zell-Funktion.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Rheumatoide Arthritis

Tocilizumab wirkt besser als Methotrexat

Ergebnisse von zwei im Juni 2008 auf dem EULAR-Kongress in Paris präsentierten Studien belegen die gute Wirksamkeit des Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die neuen Daten wurden bei einer Pressekonferenz von Roche Pharma AG und Chugai Pharma Marketing Ltd. in Köln im Juli 2008 vorgestellt.

Tocilizumab ist ein humanisierter Antikörper, der sowohl membran-gebundene als auch lösliche Interleukin-6-Rezeptoren blockiert und damit die Wirkungen des Zytokins Interleukin 6 (IL-6) hemmt. In einem internationalen Prüfprogramm mit fünf Phase-III-Studien, in die mehr als 4200 Patienten mit rheumatoider Arthritis aus 41 Ländern eingeschlossen sind, wurden und werden die Wirkungen und Verträglichkeit des IL-6-Rezeptorantagonisten untersucht. Die Ergebnisse der OPTION- und der TOWARD-Studie liegen seit 2007 vor, die Ergebnisse der RADIATE- und AMBITION-Studie wurden Mitte Juni 2008 auf dem EULAR-Kongress in Paris 2008 vorgestellt. Die LITHE-Daten sollen Ende 2008 präsentiert werden (Studienakronyme siehe **Kasten**).

Wirksam bei TNF-Nonrespondern

In der doppelblinden RADIATE-Studie wurden 498 Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf einen oder mehrere TNF- α -Hemmer nicht ausreichend angesprochen hatten, randomisiert 24 Wochen lang zusätzlich zu Methotrexat mit

- Tocilizumab 4 mg/kg Körpergewicht (KG) (n=163),
- Tocilizumab 8 mg/kg KG (n=175) oder
- Plazebo (n=160) behandelt.

Patienten, die in Woche 16 kein ACR-20-Ansprechen erreicht hatten, wurde eine offene Therapie mit Tocilizumab 8 mg/kg KG plus Methotrexat angeboten. Primärer Endpunkt war das ACR-20-Ansprechen nach 24 Wochen. Die Gruppen waren in den demographischen Parametern vergleichbar, das mittlere Alter der Patienten lag bei rund 51 Jahren. Bemerkenswert waren die lange Krankheitsdauer von über 11 Jahren und der hohe DAS von 6,8 (DAS-Score und ACR-Kriterien siehe **Kasten**).

Wie **Abbildung 1** zeigt, war das ACR-Ansprechen in Woche 24 in beiden Tocilizumab-Gruppen signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Das Ansprechen war unabhängig von der Vortherapie.

Eine Remission mit einem DAS28 < 2,6 erreichten etwa 30 % der Patienten, bei etwa 50 % konnte die Krankheitsaktivität auf einen DAS28 < 3,2 gesenkt werden. Bei den Nebenwirkungen traten

DAS-Score

Der Disease-Activity-Score wird mit einer Formel berechnet, in die die Zahl der schmerzenden und geschwollenen Gelenke, die Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten und die Messung von Entzündungsmediatoren eingeht. Der DAS28-Score bezieht sich auf 28 Gelenke (Punktspanne 2 bis 10). Eine klinische Remission entspricht einem DAS28 von < 2,6.

ACR-Kriterien

Die ACR-Kriterien (American College of Rheumatology) sind validierte Messgrößen, die die proportionalen Veränderungen des Krankheitsstatus widerspiegeln.

Die ACR 20/50/70 bedeutet eine Besserung um 20 %, 50 % und 70 % in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenkbeschwerden und -schwellung). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (nach visueller Analogskala) und Funktionsbeeinträchtigung nach dem HAQ-Fragebogen (Index für körperliche Funktionseinschränkung).

ten im Vergleich zu früheren Studien keine neuen Aspekte auf. Bei den mit Tocilizumab behandelten Patienten wurden etwas mehr Infektionen gesehen.

Besser wirksam als Methotrexat

In der AMBITION-Studie wurde Tocilizumab im Vergleich zu Methotrexat bei Patienten, die noch kein Methotrexat erhalten hatten, untersucht. Patienten mit mäßig schwerer oder schwerer rheumatoider Arthritis, die schon min-

OPTION: Tocilizumab pivotal trial in methotrexate inadequate responders
 TOWARD: Tocilizumab in combination with traditional DMARD therapy
 RADIATE: Rheumatoid arthritis study in anti-TNF failures
 AMBITION: Actemra versus methotrexate double blind investigate trial in monotherapy
 LITHE: Tocilizumab safety and the prevention of structural joint damage

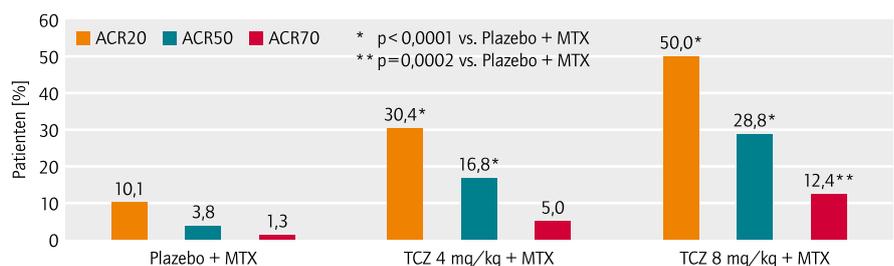


Abb. 1. RADIATE-Studie: Klinisches Ansprechen (ACR-Kriterien) auf Methotrexat ohne und mit Tocilizumab (4 mg/kg oder 8 mg/kg alle vier Wochen gegeben) in Woche 24 (MTX = Methotrexat, TCZ = Tocilizumab)

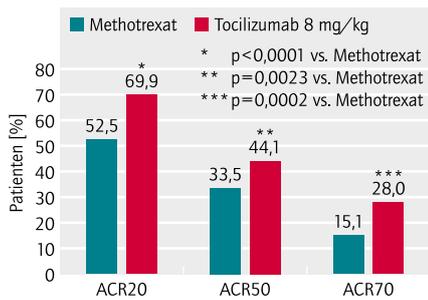


Abb. 2. AMBITION-Studie: klinisches Ansprechen (ACR-Kriterien) auf Tocilizumab oder Methotrexat in Woche 24

destens drei Monate dauerte, wurden über 24 Wochen randomisiert wie folgt behandelt:

- Methotrexat 7,5 bis 20 mg/Woche (n=284)
- Tocilizumab 8 mg/kg KG alle vier Wochen (n=288)

Primärer Endpunkt war das ACR-20-Ansprechen in Woche 24. Die demographischen Parameter der Patienten waren vergleichbar. Sie litten im Mittel 6,4 Jahre an der Erkrankung. Wie **Abbildung 2** zeigt, ist Tocilizumab in Monotherapie signifikant besser wirksam als Methotrexat. 33,6% der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe erreichten in Woche 24 eine Remission, in der Methotrexat-Gruppe waren es 12,1%. Während es mit Methotrexat zwei bis drei Monate dauerte, bis die Patienten

optimal ansprachen, zeigte sich mit Tocilizumab schon nach zwei Wochen Therapie eine deutliche Wirkung. Tocilizumab ist in Japan bereits zugelassen. In Europa soll es 2009 als Roactemra® in den Handel kommen.

Quelle

Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München, Priv.-Doz. Dr. Andrea Rubbert, Köln, Pressekonferenz: „Tocilizumab – Innovative Zytokin-Hemmung bei rheumatoider Arthritis. Aktuelle Informationen vom EULAR-Kongress 2008“, veranstaltet von Roche Pharma AG/Chugai Pharma Marketing Ltd., Köln, 1. Juli 2008.

sh

COMET-Studie

Hohe Remissionsrate durch Etanercept bei früher rheumatoider Arthritis

Etanercept in Kombination mit Methotrexat verzögert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis die radiologisch nachweisbare Progression und führt bei der Hälfte der behandelten Patienten nach einem Jahr zu einer klinischen Remission. Dies ergab die beim EULAR 2008 in Paris vorgestellte COMET-Studie (Combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis), deren Ergebnisse im Rahmen einer Pressekonferenz der Wyeth Pharma AG am 8. Juli 2008 in Berlin diskutiert wurden.

Je früher die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis beginnt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten in Remission gebracht und die Progression der Erkrankung deutlich verzögert werden kann. Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wider, die eine möglichst frühe Behandlung vorsehen. Als Therapieziel der rheumatoiden Arthritis gilt heute nicht nur eine Verbesserung der Symptome, sondern die *Remission*. Sie ist als ein Disease Activity Score (DAS)28 < 2,6 definiert.

Etanercept (Enbrel®) ist ein löslicher Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor, der unter anderem zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zugelassen ist. Ergebnisse verschiedener klinischer Studien belegen die Wirksamkeit der Substanz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. In der

TEMPO-Studie (Trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes) konnte eine überlegene Wirkung der Kombination von Etanercept und Methotrexat (z. B. Lantarel®) bei Patienten mit schwerer Erkrankung, die durchschnittlich 6,5 Jahre bestanden hatte, nachgewiesen werden.

In der COMET-Studie sollten nun Wirkungen und Verträglichkeit der Kombination aus Etanercept und Methotrexat im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat bei Patienten im *Frühstadium* der Erkrankung untersucht werden. Erstmals wurde in einer großen klinischen Studie als primärer Endpunkt die *Remission* gewählt, gemessen an der Zahl der Patienten, die in Woche 52 einen DAS28 < 2,6 erreicht hatten. Ein primärer radiologischer Endpunkt war der Total Sharp Score in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.

In die multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie wurden 542 er-

wachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis aufgenommen, deren Erkrankung zwischen drei Monaten und zwei Jahren dauerte. Sie durften noch nicht mit Methotrexat behandelt worden sein. Über 12 Monate wurden sie mit

- Etanercept (50 mg/Woche) plus Methotrexat (7,5 bis 50 mg/Woche) (n=274) oder mit
- Methotrexat allein (n=268) behandelt.

Es schloss sich eine weitere 52 Wochen dauernde Phase an, in der die Patienten der Etanercept-Gruppe erneut randomisiert mit der bisherigen Kombination oder mit Etanercept in Monotherapie weiter behandelt wurden, die Patienten der bisherigen Methotrexat-Gruppe erhielten die Kombination aus Etanercept und Methotrexat oder Methotrexat allein.

Bislang liegen die Daten der ersten zwölf Monate vor. Die Patientengruppen waren vergleichbar. Wie **Abbildung 1** zeigt, erreichten in Woche 52 50% der Patienten der Etanercept-plus-Methotrexat-Gruppe eine Remission (DAS28 < 2,6), während es in der Methotrexat-Gruppe nur 28% waren. Der Unterschied war signifikant (p < 0,001). Eine verringerte Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) wurde bei 64% der Patienten der Etanercept-plus-Methotrexat-Gruppe und bei 41% der Methotrexat-Gruppe registriert (p < 0,001). Die Wirkung von Etanercept setzte rasch ein, bereits nach zwei Wochen konnte ein DAS28 < 2,6 bei 5% der Patienten

in der Etanercept-Gruppe gesehen werden ($p < 0,002$) (Abb. 1).

Auch in den amerikanischen Bewertungsskalen, dem ACR-Ansprechen, konnten mit der Kombination signifikant ($p < 0,001$) bessere Ergebnisse erzielt werden:

- ACR 20: 86% versus 67%
- ACR 50: 71% versus 49%
- ACR 70: 48% versus 28%

Die radiologischen Veränderungen, gemessen mit dem Total Sharp Score, haben sich in der Kombinationsgruppe ebenfalls signifikant verbessert.

Darüber hinaus besserten sich die für das subjektive Befinden der Patienten wichtigen sekundären Endpunkte wie Fatigue, Lebensqualität (erhoben mit dem Health Assessment Questionnaire, HAQ) und die Arbeitsfähigkeit.

Die Ergebnisse der COMET-Studie zeigen also, dass mit der frühen Gabe von Etanercept etwa die Hälfte der Patienten

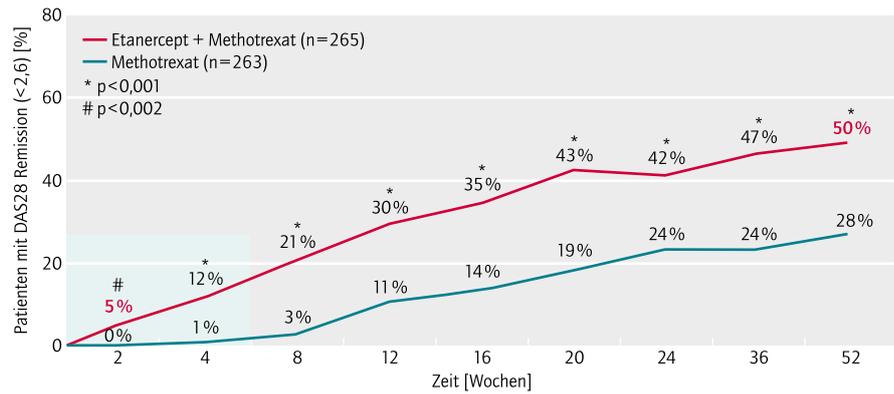


Abb. 1. COMET-Studie: Patienten [%] in Remission in den ersten 12 Monaten [nach Emery P, et al. Eular 2008]

ten in Remission gelangt. Hierdurch können die Patienten im Arbeitsprozess bleiben und ihnen wird ein weitgehend normales Leben ermöglicht.

Quellen

Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Andrea Rubbert-Roth, Köln, Presse-

konferenz „Post-Eular 2008. Enbrel® bei rheumatoider Arthritis“, Berlin, 8. Juli 2008, veranstaltet von Wyeth Pharma AG.

Emery P, et al. Eular 2008, Paris, 12. Juni 2008, OP-0008.

Emery P, et al. Lancet 2008;372:375–82.

sh

Opioid-induzierte Obstipation

Methylnaltrexon seit Juli 2008 zugelassen

Der peripher wirkende μ -Opioid-Rezeptorantagonist Methylnaltrexon (Relistor®) wurde zur Therapie der Opioid-induzierten Obstipation zugelassen. Die Gabe von Methylnaltrexon ist indiziert, wenn Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die eine palliative Therapie erhalten, unzureichend auf die üblichen Laxanzien ansprechen. In zwei doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass Methylnaltrexon eine schnelle Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden herbeiführt. Der neue Arzneistoff und das Indikationsgebiet wurden bei der von der Firma Wyeth veranstalteten Launch-Presskonferenz in Berlin am 3. Juli 2008 vorgestellt.

Die Opioid-induzierte Obstipation ist eine häufige und besonders schwerwiegende Nebenwirkung der Opioid-Therapie. Sie gefährdet sogar oft den Erfolg der Schmerzbehandlung. Bis zu 90% der Patienten, die ein Opioid (WHO-Stufe III) zur adäquaten Schmerzbekämpfung erhalten, sind davon betroffen. Sie empfinden die Nebenwirkung Obstipation oft als sehr belastend.

Bislang erhalten die Patienten zur Linderung der Beschwerden Laxanzien, die jedoch bei nur 54% der Betroffenen eine hinreichende Besserung herbeiführen. Nachteilig kann die unspezifische und symptomorientierte Wirkung der Laxanzien und die teilweise

erst bis zu 72 Stunden nach der Anwendung eintretende Wirkung sein. Nebenwirkungen der Laxanzien, zu denen unter anderem unkontrollierter Stuhlabgang und Inkontinenz gehören, belasten die Lebensqualität der Patienten und erschweren die Aufgabe des Pflegepersonals.

Mit der Zulassung von Methylnaltrexon steht nun ein neuer, kausaler Therapieansatz zur Verfügung: Der periphere μ -Opioid-Rezeptorantagonist hemmt selektiv und kompetitiv die Bindung der Opioid-Rezeptoren im Darm. Das quartäre Derivat des Morphin-Antagonisten Naltrexon zeichnet sich durch höhere Polarität und geringere Fettlös-

lichkeit aus, weshalb Methylnaltrexon die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet: Der analgetische Effekt der Opioiden im ZNS bleibt bestehen.

Phase-III-Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexon wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien überprüft. In beiden Studien litten die Patienten unter einer fortgeschrittenen, unheilbaren Erkrankung (überwiegend Tumorerkrankung als Primärdiagnose) und hatten eine Opioid-induzierte Obstipation. Diese war definiert als kein Stuhlgang über mehr als 48 Stunden oder weniger als dreimal Stuhlgang in der vergangenen Woche. In beiden Studien wurde durchgehend die gewohnte Therapie mit Laxanzien fortgeführt.

In Studie 301 erhielten die Patienten jeweils eine Dosis Methylnaltrexon (s. c. 0,15 mg/kg bzw. 0,3 mg/kg; n = 47 bzw. n = 55) oder Plazebo (n = 52) zusätzlich zu den bereits zuvor angewendeten Laxanzien. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen innerhalb von 4 Stunden nach Gabe der Studienmedikation eine Darmentleerung erfolgte. Mit 62% bzw. 58% war dieser Anteil bei Gabe von 0,15 mg/kg

bzw. 0,3 mg/kg Methylnaltrexon signifikant größer als bei Plazebo (13%) (jeweils $p < 0,0001$).

In Studie 302 erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 2 Wochen jeden zweiten Tag Methylnaltrexon oder Plazebo. In der ersten Woche betrug die Methylnaltrexon-Dosis 0,15 mg/kg s. c., in der zweiten Woche konnte die Dosis bei ungenügendem Ansprechen auf 0,3 mg/kg s. c. gesteigert werden. Primärer Endpunkt war wiederum der Anteil der Patienten, bei denen innerhalb von 4 Stunden nach Gabe der Studienmedikation eine Darmentleerung erfolgte. Der zweite primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen. Die beiden primären Endpunkte wurden verglichen mit Plazebo jeweils von einem signifikant größeren Anteil der Patienten, die Methylnaltrexon erhielten, erreicht (48% vs. 15% bzw. 52% vs. 8%; jeweils $p < 0,001$). 79% der Patienten hatten nach mindestens einer der

4 Methylnaltrexon-Gaben innerhalb von 4 Stunden Stuhlgang.

Die Wirkung von Methylnaltrexon trat *schnell* ein: Bei der Hälfte der Patienten, die innerhalb von 4 Stunden auf den Wirkstoff ansprachen, lag die mittlere Zeit bis zum Stuhlgang bei nur 30 Minuten.

Im Anschluss an die doppelblinde Phase konnten die Patienten an einer offenen Behandlungsphase mit Methylnaltrexon über 3 Monate teilnehmen. Auch über diese Zeitspanne zeigte sich die gute und lang anhaltende Wirksamkeit von Methylnaltrexon sowohl bei Patienten, die in der 2-wöchigen doppelblinden Phase dem Methylnaltrexon-Studienarm zugeordnet waren, als auch bei denen, die erst Plazebo und dann in der offenen Behandlungsphase Methylnaltrexon erhielten.

Verträglichkeit

Methylnaltrexon wurde in den Studien gut vertragen, wobei flüchtige Bauchkrämpfe und Flatulenz zu den häufigsten Beschwerden gehörten. Es wur-

den keine signifikanten Unterschiede zwischen Methylnaltrexon und Plazebo beobachtet. Während der Behandlung blieb der analgetische Effekt der Opioide im ZNS bestehen. Zudem traten keine signifikanten Änderungen im Schmerz-Score oder Entzugssymptome auf.

Handhabung

Methylnaltrexon ist der erste Vertreter eines neuen Wirkungsprinzips zur kausalen Therapie der Opioid-induzierten Obstipation. Ob der Wirkstoff noch weiteres Potenzial besitzt, wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

Quellen

- Priv.-Doz. Dr. Peter-Andreas Löschmann, Münster, Dr. Reinhard Sittl, Erlangen, Prof. Dr. Peter Conzen, München, Prof. Dr. Jürgen Osterbrink, Salzburg. Launch-Pressekonferenz „Relistor® – Erste kausale Therapie der Opioid-induzierten Obstipation erhält EMA-Zulassung“, veranstaltet von Wyeth Pharma GmbH, Berlin, 3. Juli 2008.
Thomas J, et al. N Engl J Med 2008;358:2332–43.
Yuan CS. Ann Pharmacother 2007;41:984–93.

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 109 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Annetarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung 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.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

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 gegebenenfalls 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.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart