

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 11
November 2003

Herausgegeben von

Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
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. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Ekkehard Haen und Helfried Klein, Regensburg
Der multimorbide Patient 321

Übersichten

Thomas Loew und Peter Leiberich, Regensburg
Der körperlich kranke psychotische Patient 322
Alltag im psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliardienst

Christoph Hiemke, Aleksandra Dragicevic, Julia Sachse und
Sebastian Härtter, Mainz
Wechselwirkungen bei der Psychopharmakotherapie 331
Datenbankabfrage und Konzentrationsbestimmungen im Blut

Norbert Wodarz und Monika Johann, Regensburg
**Veränderte Wirksamkeit von Arzneimitteln bei Sucht-
erkrankungen** 336

Michael Laule, Verena Stangl und Karl Stangl, Berlin
QT-Zeit-Verlängerung 342
Wann wird sie relevant?

Bettina Zietz, Kelheim
Diabetes mellitus und Schizophrenie 349

Ekkehard Haen, Regensburg
Veränderungen der Wirksamkeit von Arzneimitteln im Alter 353

Klaus Mörike, Tübingen
Arzneimittelinformation für Ärzte 359
Eine Aufgabe der klinischen Pharmakologie

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 361
ON-TIME-Studie: Frühe Gabe von Tirofiban bei Herzinfarkt
Thromboseprophylaxe: Fondaparinux gleich wirksam wie Dalteparin nach Eingriffen im
Bauchraum
Parkinson-Krankheit: Ropinirol schützt dopaminerge Neuronen

Aus Forschung & Entwicklung 364
Onkologie: Fulvestrant als Second-Line-Therapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom
Thrombin-Hemmer: Ximelagatran verhindert Schlaganfall bei Patienten mit Vorhof-
flimmern

Therapiehinweise 366
Kritisch kranke Patienten: Kolonisationsraten antiseptisch beschichteter und reiner
Polymer-Venenkatheter
Gramnegative Erreger: Zunehmende Resistenzen gegen Fluorchinolone

Impressum 368

Der körperlich kranke psychotische Patient

Alltag im psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliardienst

Thomas Loew und Peter Leiberich, Regensburg*

An einer Psychose erkrankte Personen werden nicht nur in psychiatrischen Fachpraxen und Krankenhäusern behandelt, sondern haben auch häufiger als psychisch gesunde Vergleichspersonen somatische Krankheiten wie Infektionen, koronare Herzkrankheiten, Haut- und Gewebekrankheiten sowie Verletzungen. Viele somatische Erkrankungen führen ihrerseits zu symptomatischen organischen Psychosen, die durch eine sorgfältige Diagnostik aufgedeckt werden müssen. Die Akutbehandlung psychotischer Symptome erfolgt mit sedierenden Medikamenten und klassischen oder atypischen Neuroleptika, wobei die antipsychotische Wirkung erst mit einigen Tagen Verzögerung eintritt. Trotz der höheren Tagestherapiekosten sollten atypische Neuroleptika wegen ihrer geringeren Nebenwirkungen als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Ansprechpartner sollten im Krankenhaus im besten Fall kontinuierlich präsente Mitarbeiter eines psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliardienstes sein, die die Patienten im Verlauf direkt erleben.

Arzneimitteltherapie 2003;21:322-30.

Auf psychotische und psychisch kranke Patienten trifft man nicht nur in der psychiatrischen Klinik oder der nervenärztlichen Fachpraxis, sondern auch beim niedergelassenen Allgemeinarzt und Internisten oder im somatischen Krankenhaus. Patienten, die an einer chronischen Psychose leiden, sind oft auch wegen einer körperlichen Erkrankung behandlungsbedürftig. Daneben gibt es in den somatischen Behandlungseinrichtungen immer wieder Menschen mit neu auftretenden psychotischen Symptomen oder mit akuten organischen Psychosen, die Ausdruck zugrundeliegender internistischer und neurologischer Erkrankungen sind.

Nach fachärztlicher Diagnostik sollte die psychopharmakologische Behandlung sofort eingeleitet werden. Dafür empfiehlt es sich, in einem Klinikum mit einer überschaubaren Anzahl von Medikamenten zu arbeiten, deren spezifische Wirkungs-, Wechsel- und Nebenwirkungsprofile dann auch den fachfremden Kollegen erfahrbar werden.

Organische Psychosen bei körperlichen Erkrankungen

Ein *organisches Psychosyndrom* – Folge einer primären oder sekundären Gehirnschädigung – kann sehr verschiedene Ursachen haben. So beobachtet man beispielsweise bei Schlaganfall-Patienten häufig ein depressives Syndrom mit deutlich reduziertem Antrieb, im Rahmen einer Mikroangiopathie kann sich eine vaskuläre Demenz entwickeln. Psychische Störungen lassen sich entweder auf eine *direkte Hirnschädigung* zurückführen (z. B. Schlaganfall, Infektion, Tumor, Verletzung), auf einen *neurodegenerativen Abbau* (Morbus Alzheimer, Neuro-AIDS) oder sind Ausdruck von *Hirnfunktionsstörungen*, wie sie bei toxischen Einflüssen und im Rahmen von endokrinologischen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen auftreten können.

Neben den dementiellen Entwicklungen sind Störungen, die zu einem psychotischen Erleben (organische Halluzinose, wahnhaftige Störung) führen, im Spektrum der organischen Psychosyndrome

die eindrucksvollsten Krankheitsbilder. In dem in Deutschland vorrangig angewandten ICD-10(International Classification of Diseases)-Diagnoseschlüssel sind die organischen Psychosen unter F06 „andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Erkrankung“ zusammengefasst:

- F06.0 „organische Halluzinose“
- F06.1 „organische katatone Störung“
- F06.2 „organische wahnhaftige (schizophreniforme) Störung“

**Vortrag beim 3. Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)*

Für die Verfasser:

Dr. med. Peter Leiberich, Schwerpunkt Psychosomatik an der Medizinischen Klinik II, Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, E-Mail: peter.leiberich@klinik.uni-regensburg.de

Psychosen bei direkter Hirnschädigung

Als Folge der direkten Hirnschädigung entstehen Psychosen beispielsweise bei zerebralen Infektionen wie der HIV-Infektion [1] und der Toxoplasmose, bei Tumoren wie intrazerebralen Lymphomen, Meningeomen und Glioblastomen [2] und nach überstandenen Enzephalitiden. Häufig findet man eine schizophreniforme Psychose auch bei chronischer Epilepsie, beim Morbus Huntington, nach Schädel-Hirn-Traumen und bei Minderbegabung, zum Beispiel bei einem erblichen Leiden.

Psychosen bei neurodegenerativen Erkrankungen

Der neurodegenerative zerebrale Abbau führt vor allem bei der multiplen Sklerose, bei Alzheimer-Krankheit und bei der Huntington-Erkrankung zur (Spät-) Manifestation einer Psychose. Bei Parkinson-Krankheit kommt es im Rahmen der Parkinson-Demenz oder einer Überdosierung von Dopaminagonisten oder L-Dopa zu psychotischen Episoden mit Wahnideen und Halluzinationen [3].

Psychosen bei Hirnfunktionsstörung

Eine stoffwechsel- oder endokrinologisch bedingte Hirnfunktionsstörung als Ausgangspunkt der Psychose liegt vor bei Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom) oder Ausfall der Cortisol-Produktion (Morbus Addison), thyreotoxischer Krise, Hypothyreose, Hyper- und Hypoparathyreoidismus [4], akuter intermittierender Porphyrrie und bei hypoxischen Durchgangssyndromen nach Reanimation oder Intubation. Bei der Wochenbettpsychose kommt es unter den stark veränderten hormonellen Bedingungen im Rahmen der Postpartalzeit zu einer vor allem paranoid, ängstlich und kataton geprägten Psychose. Im weiteren Verlauf manifestiert sich bei der Mehrzahl der betroffenen Frauen eine rezidivierende schizoaffektive Psychose [5]. Auch bei fieberhaften Infektionserkrankungen (Schwerpunkt Pneumonien) kommt es bei einigen Betroffenen zu psychotischen Symptomen [6].

Toxische Ursachen für Psychosen

Häufige toxische Ursachen für psychotische Symptome sind ein Alkohol-Entzugsdelir (z. B. optische Halluzinationen) und die Einnahme psychotroper Substanzen wie Amphetamine [7], Cocain [8] und Cannabis [9].

Auch Arzneimittel zur Malariaphylaxe und -therapie (z. B. Chloroquin und Mefloquin) können symptomatische Psychosen auslösen [10, 11].

Diagnostik von Patienten mit „organischen Psychosen“

Die meisten Patienten mit neu auftretenden psychotischen Symptomen werden in eine stationäre psychiatrische Behandlungseinrichtung eingewiesen; bei bis zu 5% findet man eine bis dahin unentdeckte körperliche Erkrankung mit weitreichenden Folgen für die Wahl der richtigen Behandlungsstrategie [12]. Dabei sollte auch an eher seltene Diagnosen gedacht werden. Nicht jede junge Frau mit einer akut auftretenden Psychose zeigt die Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis oder eine durch psychotrope Substanzen ausgelöste Halluzinose. Es könnte beispielsweise eine Vaskulitis oder ein systemischer Lupus erythematoses (SLE) vorliegen [13]. Das psychotische Erscheinungsbild kann als Erstmanifestation einer Systemerkrankung auftreten, entweder weil andere unspezifische Symptome bisher nicht genügend beachtet wurden oder weil die krankheitsspezifischen Symptome erst nachfolgend auftreten. Bei einer SLE-Patientin könnte die Psychose aber auch Folge einer vorausgegangenen hoch dosierten Cortison-Behandlung sein (Steroidpsychose, [14]).

Neben der sorgfältigen körperlichen Untersuchung des psychotischen Patienten gehört bei Erstmanifestation der Einsatz bildgebender Verfahren (insbesondere Röntgen-Thorax mit Ausschluss eines Bronchialkarzinoms und einer Tuberkulose, Computertomographie des Schädels mit der Frage nach Ischämieherden, Tumoren, Infektionsherden, EEG mit Ausschluss von Herdbefunden und Krampfpotentialen) zum diagnostischen Standard. Auf diese

Weise können auch seltene Erkrankungen wie eine Neurosarkoidose nach vorausgegangener Lungensarkoidose diagnostiziert werden [15]. Die Psychose kann auch bei HIV-positiven Patienten Erst- und Hauptsymptom sein, die vorher keine Kenntnis über ihren positiven Serumstatus hatten [16].

Körperliche Erkrankungen bei Schizophrenien und psychotischen Erkrankungen

Studien über die körperliche Komorbidität zeigen, dass bei Schizophrenen häufiger Epilepsie, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit als in der Normalbevölkerung zu finden sind, seltener chronische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis. In einer Fallkontrollstudie von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen [17] fand man bei 603 Schizophrenen ohne Drogenmissbrauch eine deutlich erhöhte Anfälligkeit für Infektionserkrankungen (Odds-Ratio [OR] 2,82), Haut- und Gewebekrankheiten (OR 3,06) und Verletzungen (OR 5,24). Schizophrene Patienten sind signifikant häufiger zur somatischen Behandlung im Krankenhaus und haben ein höheres Sterblichkeitsrisiko als nicht psychisch kranke Personen. So haben Schizophrene ein 15,7-faches Suizidrisiko für Männer und ein 19,7-faches für Frauen, ebenso ein 11,7- und 9,9-faches Risiko für einen anderen gewaltsamen Tod [18].

Psychotische Symptome können die körperlichen Symptome verdecken. Außerdem präsentieren viele Patienten mit chronischer Schizophrenie ihre körperlichen Symptome anders als Kranke ohne psychische Auffälligkeit. Sollen körperliche Krankheiten nicht zu spät entdeckt werden, sollten sich Psychiater wie Internisten auf diese Eigenheit psychisch kranker Menschen sorgfältig einstellen [19]. Die Behandlung erfolgt bei einigen Schizophrenen erst, wenn die körperliche Erkrankung bereits in ein schweres oder lebensbedrohliches Stadium übergegangen ist (z. B. verschleppte Pneumonie, schwere Einschränkung der Herzleistung [20]), weil durch die Dominanz des psychiatrischen

Krankheitsbilds und durch die Etikettierung als psychisch krank eine sachgerechte Diagnostik verzögert wird. Dabei finden sich auch ungewöhnliche Krankheitskonstellationen, wie wir bei einer 60jährigen Patientin sehen konnten, bei der ein sekundärer Hyperparathyreoidismus als Folge der chronischen Schizophrenie übersehen wurde. Die Patientin hatte, obwohl gehfähig und nicht pflegebedürftig, aus Verfolgungsangst bereits seit Jahren ihre Heimeinrichtung nicht mehr verlassen. Dadurch kam sie mit Sonnenlicht nicht mehr in Berührung, weshalb keine Umwandlung des über die Nahrung aufgenommenen inaktiven Vitamin D in den aktiven Metaboliten stattfand. Erst als ihr „entenartiger Watschelgang“ immer auffälliger wurde und sie über Schmerzen klagte, wurde radiologisch eine Osteomalazie des Beckens und der Oberschenkel und laborchemisch eine Hyperkalzämie und damit ihre Diagnose festgestellt. Da viele frühere nicht mehr in ein eigenständiges Leben resozialisierbare Langzeitpatienten in Alten- und Pflegeheimen leben, sind die nun betreuenden niedergelassenen Ärzte in Unkenntnis des früheren Verlaufs stärker als bei anderen Patienten auf die Einschätzung des Pflegepersonals angewiesen. Die Bewertung, wann ein kardiales oder pneumonologisches Problem oder die bei bekannter Obstipation immer wieder auftretenden Bauchschmerzen nicht mehr beherrschbar sind und eine Verlegung in die Akutaufnahme des Krankenhauses notwendig wird, ist nicht leicht zu treffen, zumal die betroffenen Personen ihre gewohnte Umgebung nicht verlassen wollen. Andererseits setzen schizophrene Patienten körperliche Krankheitssymptome bewusst ein, um in einer somatischen Klinik Ruhe zu finden oder der Arbeitstherapie in ihrer eigenen Institution für einige Tage zu entfliehen. Besonders häufig werden Infektionserkrankungen vorgeschoben oder künstlich herbeigeführt [21].

Durch die Psychose selbst kann es zu zahlreichen körperlichen Krisensituationen kommen. Naheliegend sind Vergiftungs- und Selbstverletzungsversuche von Schizophrenie-Patienten in suizi-

daler Absicht. Die Patienten können aber auch durch ihren paranoiden Wahn so getrieben sein, dass sie die Nahrung verweigern (Vergiftungswahn) oder dass sie der als persönlichkeitsverändernd erlebten ärztlich verordneten Medikation die Wirkung nehmen wollen. Nicht selten wird bei schizophrenen Patienten eine psychogene Polydipsie beobachtet. Durch das viele Trinken (bis zu 15 l täglich) versuchen sich die Patienten innerlich reinzuwaschen oder der verabreichten Medikation durch Verdünnen ihre Wirkung zu nehmen. Im Extremfall kann es deshalb zu einer akuten Wasserintoxikation kommen [22]. Auch sollte beachtet werden, dass chronische Schizophrenie-Patienten durch persönliche Lebensstilfaktoren (hoher Nikotin-Konsum, einseitige und ungesunde Ernährung, Alkohol-Abhängigkeit als Komorbidität) stärker gefährdet sind als die Normalbevölkerung.

Psychotische und psychisch kranke Menschen im Allgemeinkrankenhaus

Am Universitätsklinikum Regensburg wurden im Jahr 2002 736 Patienten durch den dort bestehenden psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliardienst betreut (bei insgesamt etwa 800 Betten, 40 Fachgebieten und

25 000 Fällen pro Jahr) Sie stammten zum überwiegenden Teil aus der Inneren Medizin (insbes. Gastroenterologie, Kardiologie), Allgemeinchirurgie, Dermatologie und HNO. Die einzelnen Diagnosen verteilen sich wie in Tabelle 1 dargestellt.

Mit welchen Erkrankungen präsentieren sich psychotische Patienten im Allgemeinkrankenhaus?

68 der 2810 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg, bei denen unter anderem eine F-Diagnose verschlüsselt worden war (oft aus der Vorgeschichte bekannt), hatten eine Schizophrenie-Diagnose. Daneben fanden sich bei diesen Patienten 475 weitere Diagnosen. Die häufigsten somatischen Diagnosen (ICD10) waren: I10 arterielle Hypertonie, I25 koronare Herzkrankheit, I20/21 Angina pectoris/Myokardinfarkt, I44 AV-Block, I48 Vorhofflimmern, I50 Herzinsuffizienz, I65 vaskuläre Demenz, N18 chronische Niereninsuffizienz, E66 Adipositas, M32 systemischer Lupus erythematodes, D68 Koagulopathie, E78 Hyperlipidämie, T08 Verletzungen, A09 infektiöse Darmerkrankungen, D62 Blutungsanämie, E04 Struma, E11 Diabetes mellitus und G40 Epilepsie. Die Einrichtung von psychiatrischen Konsiliardiensten an größeren Allgemeinkrankenhäusern hat sich seit vielen

Tab. 1. Somatisch kranke Personen mit psychischen Störungen im psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliardienst am Beispiel des Universitätsklinikums Regensburg

Diagnose/Art der Erkrankung	Häufigkeit männlich [n] (%)	Häufigkeit weiblich [n] (%)
Organische Störungen	43 (12,2)	30 (7,8)
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	28 (8,0)	15 (3,9)
Schizophrenie, schizotype, wahnhaftige Störungen	9 (2,6)	14 (3,6)
Affektive Störungen	93 (26,4)	90 (23,4)
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	92 (26,1)	126 (32,8)
Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren	13 (3,7)	30 (7,8)
Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	5 (1,4)	11 (2,9)
Sonstige	0 (0,0)	5 (1,3)
Alle psychiatrischen Diagnosen	283 (80,4)	321 (83,6)
Keine psychiatrische Diagnose festgestellt	69 (19,6)	63 (16,4)
Summe	352 (100,0)	384 (100,0)

Jahren bewährt [23]. Die psychisch und somatisch behandlungsbedürftigen Patienten werden oft mehrmals vom Konsiliarius aufgesucht. Er wirkt bei der Verordnung der Psychopharmaka unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit den Medikamenten der somatischen Behandlung mit [24].

Behandlungsprinzipien für psychotisch kranke Patienten im Allgemeinkrankenhaus

Die meisten somatisch behandlungsbedürftigen Patienten mit einer psychotischen Begleiterkrankung kommen mit einer bereits länger bestehenden und erprobten medikamentösen Einstellung. Sofern sich im Rahmen der somatischen Erkrankung keine nennenswerte Verschlechterung ergibt, sollte man die psychopharmakologische Medikation ohne Unterbrechung fortführen. Eine Dekompensation einer schizophrenen Psychose ist nicht selten, wenn das verordnete Neuroleptikum über mehrere Tage nicht eingenommen wird, weil es nicht zur Verfügung steht oder aus mangelnder Verordnungssorgfalt oder Unkenntnis des behandelnden Stationsarztes nicht in den Therapieplan integriert wird.

Beim *Neuaufreten* psychotischer Symptome bei somatisch behandlungsbedürftigen Patienten werden Neuroleptika und Tranquilizer zur Symptombekämpfung eingesetzt. Im ersten Schritt geht es dabei um die Sedierung des erregten oder getriebenen Patienten, in den Folgetagen um das Zurückdrängen von Wahngedanken und Halluzinationen. Der Eintritt der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika ist nach 5 bis 10 Tagen zu erwarten. Durch den Einsatz von Tranquilizern und anderen sedierenden Medikamenten verliert der Patient zwar nicht seine psychotischen Symptome, wird aber vom Druck, sie lautstark und unüberlegt auszuagieren und zu bejammern, befreit und kommt zugleich meist in einen untersuchbaren und gesprächsfähigen Zustand. Sind Patienten intensivmedizinisch behandlungspflichtig, beispielsweise nach einem Herzinfarkt, sind gegebenenfalls höhere Dosierungen eines Sedativums angebracht, wenn der Patient anders nicht gehalten

werden kann. Dabei sollten gut steuerbare kürzer wirksame Substanzen, die nicht auf Atmung und Herzleistung depressiv wirken, bevorzugt werden (z. B. Lorazepam, Tab. 2).

Sind die psychotischen oder schizophreniformen Symptome Folgen einer körperlichen Erkrankung, sollten diese mit erfolgreicher Behandlung der körperlichen Grunderkrankung zurückgehen und schließlich verschwinden. Dies gilt für die erwähnte SLE-Patientin unter einer hochdosierten Cortison-Therapie, für einen Patienten in der thyreotoxischen Krise nach Gabe von Thyreostatika und Betablocker oder für einen Patienten mit intrakraniellm Lymphom unter Chemotherapie.

Entsteht die organische Psychose als Nebenwirkung einer medikamentösen Therapie, gehen die Symptome unter Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels meist rasch zurück. Hat ein Parkinson-Patient intermittierend auftretende Halluzinationen, verschwinden diese meist unter Reduktion der L-Dopa-Gabe. Bekannt, aber vom unerfahrenen Behandler nicht immer beachtet, sind psychotische Episoden unter Antibiotika, insbesondere unter Fluorchinolonen [25] und Cephalosporinen. Das Umsetzen der Medikation führt hier in der Regel nach wenigen Tagen zu einem Sistieren der Symptome. Bei Patienten im Alkohol-Entzugsdelir, die insbesondere optische Halluzinationen haben, kommen neben spezifischen Entzugssubstanzen wie Clomethiazol (Distraneurin®) hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol zum Einsatz. Meist kann die Therapie auf wenige Tage bis zum Abklingen des Delirs begrenzt werden. Bei intensiver antiretroviraler Therapie einer HIV-Infektion mit mehreren Substanzgruppen kann es ebenfalls zu einer Psychose kommen, die nach Absetzen der Medikation rückläufig ist. Ist die antiretrovirale Therapie für den Patienten wegen seines stark geschädigten Immunsystems sehr bedeutsam, kann sie eventuell unter gleichzeitiger Gabe von Antipsychotika fortgesetzt werden [26].

Tab. 2. Lorazepam (Tavor®, Generika)

- Dosierung: 0,5 bis 5 mg
- Preis: etwa 0,20 Euro/mg
- Darreichungsformen: Tabletten, Injektionslösung
- Nebenwirkungen: Sedierung (ca. 16 % dosisabhängig!), Schwindel (7%), Mattigkeit gelegentlich (1–10%), verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit (4%), leichter Blutdruckabfall, Ataxie, Verwirrtheit, anterograde Amnesie; selten Atemdepression
- Abhängigkeit nach längerer Einnahme, dann auch Entzugssyndrom
- Gutes Akutmedikament, Langzeitbehandlung (über 4 Wochen) nur in Ausnahmefällen sinnvoll
- Eines der stärksten angstlösenden Medikamente. Andere Benzodiazepine sind aber auch gleichwertig einsetzbar.
- Lorazepam hat eine geringere atemdepressive Potenz als Diazepam. In der Literatur ist beschrieben, dass sich eine Atemdepression bei der ersten Gabe oder gar nicht entwickelt.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Psychopharmakotherapie psychotischer Patienten in somatischer Behandlung

Bei der medikamentösen Therapie somatisch kranker psychotischer Menschen und bei der Auswahl der Psychopharmaka sind verschiedene Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Eine gute Kenntnis von Nebenwirkungen und Interaktionen der eingesetzten Medikamente ist wichtig.

- **Vorsicht vor kardiodepressiven Effekten:** Bei kardial erkrankten Patienten sollten nur Psychopharmaka gegeben werden, die keine kardiotoxischen Wirkungen haben und den Blutdruck nicht zu stark senken.

- **Therapie-terminierende Bedeutung der verlängerten QT_c-Zeit:** Bei Personen, bei denen aktuell oder in der Anamnese Herzrhythmusstörungen bekannt sind, vermeidet man Medikamente, die auf die Überleitung negativ wirken. Ein besonderes, in den letzten Jahren zunehmend beachtetes Problem stellt dabei die QT-Zeit-Verlängerung (Störung der ventrikulären Repolarisation) dar, aus der im Extremfall auch polymorphpolytope Arrhythmien mit Torsade-de-Pointes-Kammerflattern und nachfol-

gend ein Herzstillstand („sudden death“) entstehen können. Die Gefahr ist vor allem erhöht, wenn auch eine Elektrolytstörung (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) vorliegt. Das Problem tritt vor allem bei Phenothiazinen, Pimozid und den meisten atypischen Neuroleptika auf [27]. Routinemäßig sollte deshalb bei der medikamentösen Einstellung neben der Eingangsuntersuchung auch im Steady State ein Kontroll-EKG durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass die Gefahr der QT-Zeit-Verlängerung auch für bereits länger in Gebrauch befindliche Präparate gegeben ist. So hat das mittelpotente Neuroleptikum Thioridazin, das sich wirkungsvoll bei inneren Angst- und Unruhezuständen einsetzen lässt, prozentual das höchste Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung. Unklar ist, wie hoch der Anteil der Personen ist, bei denen aus einer QT-Zeit-Verlängerung eine gefährliche Rhythmusstörung entsteht und ob für ein solches Ereignis eine kardiale Vorschädigung bestehen muss (eine echokardiographische Abklärung wird empfohlen). Insbesondere wenn die Verlängerung mehr als 500 ms (Normalwert bis 420 ms; QT_c-Zeit = das um die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall) beträgt oder mehrere auf die Reizleitung wirkende Medikamente gegeben werden, ist die verlängerte QT-Zeit eine beachtenswerte Nebenwirkung, sodass das verantwortliche Arzneimittel in der Regel abgesetzt werden muss.

- Vorsichtige Dosierung bei bisher psychopharmakologisch unbehandelten Patienten: Gerade bei somatisch Kranken, die keine psychiatrische Voranamnese haben, sollten zunächst niedrige Dosierungen gewählt werden. Eine ausreichende therapeutische Wirkung kann hier häufig bereits mit geringen Substanzmengen erreicht werden. Wenn die Erstdosis nicht ausreichen sollte, kann die Medikamentengabe problemlos wiederholt werden. Auch in der Versorgung von psychotischen Patienten werden heute klassische hochpotente Neuroleptika deutlich vorsichtiger und niedriger dosiert als vor 20 Jahren (zumal sich auch bei hochdosiertem Haloperidol eine QT_c-Zeit-Verlängerung er-

geben kann). Für die Sedierung erregter oder psychomotorisch agitierter Patienten genügt zunächst in vielen Fällen die Gabe von kurzwirksamen Benzodiazepinen wie Lorazepam.

- Vorsicht vor dem *paradoxen Effekt*: Nach Anbehandlung mit Neuroleptika kommt es in vielen Fällen zunächst zur Verschlechterung des Zustands. Paranoide Gedanken und halluzinatorisches Erleben treten intensiver auf, genauso stuporöse Bilder oder handgreifliche Erregungszustände. Als „Phänomen des dritten Behandlungstags“ führt diese Intensivierung der Symptome fälschlicherweise zu einer Dosiserhöhung der hochpotenten Neuroleptika. Da aber der antipsychotische Effekt erst nach etwa einer Woche eintritt, trägt die Dosiserhöhung nur zur Verstärkung der bereits früh sichtbaren unerwünschten Nebenwirkungen bei, nicht jedoch zur rationalen Therapie. Diese „Frühdyskinesien“ werden als Ausdruck eines akuten Ungleichgewichts zwischen der dopaminergen und cholinergen Übertragung aufgrund der antagonistischen Wirkung der Neuroleptika an prä- und postsynaptischen Rezeptoren angesehen. Statt die Dosis zu erhöhen, sollte man zusätzlich Anticholinergika (Biperiden) geben. Bringt dies keine Wirkung, liegt wahrscheinlich wirklich eine mangelhafte Therapie vor, vor allem eine zu gering ausgeprägte Sedierung in den ersten Behandlungstagen [28.]

- Vorsichtige Dosierung bei *alten Menschen*: Bei alten Menschen läuft die Verstoffwechslung der Arzneimittel aufgrund einer reduzierten Enzymproduktion langsamer ab. In vielen Fällen wird deshalb bereits mit 25 bis 50 % der normalen Erwachsenendosen ein ausreichender Wirkspiegel erreicht. Die Herstellerangaben über die Pharmakokinetik und die daraus folgende Dosisreduktion sollten deshalb sorgfältig beachtet werden. So sind beispielsweise beim atypischen Neuroleptikum Risperidon Tagesdosen im Bereich von 0,5 bis 2 mg bei vielen alten Menschen ausreichend, während ansonsten die Standarddosen zwischen 3 und 6 mg liegen.

- Die Arzneimittel sollten *gut bekannt* sein: Für die Festlegung der Psycho-

pharmaka-Therapie ist die Einbeziehung des psychiatrischen oder psychosomatischen Konsiliar- und Liaisondienstes oder des niedergelassenen Psychiaters im stationären Bereich wünschenswert. Geht es nicht um die Fortführung einer vorbestehenden psychopharmakologischen Medikation, sondern um die Erstbehandlung oder Wiederaufnahme, ist es für den Klinikarzt oder den niedergelassenen Allgemeinarzt wichtig, sich auf eine überschaubare Anzahl von Medikamenten zu beschränken, deren Wirkungen, Nebenwirkungen und Interaktionen ihm gut bekannt sind. Im nachfolgenden Abschnitt sollen einige Arzneimittelgruppen vorgestellt werden.

Psychopharmaka zur Therapie somatisch kranker Patienten

Benzodiazepine als Sedativa und Akutmedikamente

Benzodiazepine sind Tranquilizer (Synonyme: Anxiolytika, Sedativa) mit angst- und spannungslösenden, sedierenden und relaxierenden Wirkungen. Vorteil dieser Medikamente ist ihre *große therapeutische Breite* und ihre geringe Zahl an Nebenwirkungen. Entscheidender Nachteil ist das *starke Suchtpotential* mit über Wochen bis Monate gehenden körperlichen Entzügen (z. B. Nervosität, Zittern, innere Unruhe, Konzentrationsstörung, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit). Benzodiazepinderivate sind deshalb in der Regel nur als kurzzeitige Akutmedikamente im Einsatz. Eine langfristige Verwendung sollte wohl überlegten Ausnahmefällen vorbehalten sein. Es wird zwischen Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit (z. B. Diazepam: 4–200 h), mittlerer bis kurzer Halbwertszeit mit aktiven Metaboliten (Alprazolam: 10–15 h, Bromazepam: 10–15 h) oder ohne aktive Metaboliten (Lorazepam 8–24 h, Oxazepam 4–15 h) und mit ultrakurzer Halbwertszeit (Triazolam 1,5–5 h) unterschieden.

Zur Sedierung wird bei psychiatrischen Patienten in erster Linie das schnell anflutende Lorazepam (z. B. Tavor®) als mittellang wirksames Benzodiazepin

eingesetzt. Es kann konventionell als Tablette geschluckt oder als lyophilisiertes Plättchen mit raschem Wirkungseintritt (Tavor® Expidet) auf der Zunge oder der Mundschleimhaut aufgelöst und ins Blut aufgenommen werden. Im Drogenentzug kommt darüber hinaus Dikalium clorazepat (Tranxilium®) zum Einsatz, das zwar die kürzeste Akut-Halbwertszeit mit 1,5 bis 2,5 Stunden hat, aber über den aktiven Hauptmetaboliten Desmethyldiazepam (DMD) eine zweite Halbwertszeit bis 80 Stunden erreicht.

In der internistischen Medizin wird gerne Diazepam (z. B. Valium®) eingesetzt, beispielsweise zur Sedierung bei Herzinfarktpatienten. Diazepam hat über seinen Hauptmetaboliten DMD ebenfalls eine Halbwertszeit bis 80 Stunden. Bei Einsatz dieser lang wirksamen Benzodiazepine wird die weitere neurologische und psychiatrische Diagnostik erschwert. Durch die verbesserte ärztliche Fortbildung ist allerdings eine zunehmende Umorientierung auf das besser steuerbare Lorazepam (siehe Tab. 2) oder Oxazepam (z. B. Adumbran®) auch in der somatischen Medizin zu beobachten.

Klassische Neuroleptika als traditionelle Antipsychotika

Bei Neuauftreten von psychotischen Symptomen oder einem akuten Schub einer Schizophrenie werden neben Tranquilizern gerne hochpotente Neuroleptika eingesetzt. Die bekanntesten Vertreter sind Haloperidol (z. B. Haldol®), Benperidol (z. B. Glianimon®), Flupentixol (Fluanxol®) und Fluphenazin (z. B. Dapotum®). Diese Medikamente haben eine gute antipsychotische Wirkung, wobei allerdings noch einmal auf den verzögerten Wirkungseintritt (Dopaminrezeptorenblockade erst nach einigen Tagen) und den anfangs oft paradoxen Effekt (Verstärkung der psychotischen Symptome) hingewiesen werden soll. Häufig reicht die sedierende Wirkung hochpotenter Neuroleptika wie Haloperidol nicht aus, sofern nicht sehr hoch dosiert wird, was aber wegen der Nebenwirkungen (vor allem extrapyramidal-motorische Symptome,

EPS) problematisch ist. Deshalb ist oft zusätzlich der Einsatz von Sedativa oder stärker sedierenden in ihrer Antipsychotose-Wirkung niedriger potenten Arzneimitteln erforderlich (z. B. Levomepromazin, Chlorprothixen, Pipamperon, Melperon). Der psychotische Patient wird müde und kann damit seine Symptome nicht mehr so deutlich selbst wahrnehmen, demonstrieren oder ausleben.

Klassische Neuroleptika, insbesondere Haloperidol (Tab. 3), werden auch in der somatischen Medizin gerne eingesetzt. Sie sind seit langem in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen bekannt, zeigen bei angemessener Dosierung nur wenige Interaktionen mit den internistisch eingesetzten Arzneimitteln, sind in den meisten Fällen kardial gut verträglich und sind preisgünstig. Eine mögliche Blutdrucksenkung und orthostatische Dysregulation sollte vor allem bei hypotonen und herzinsuffizienten Patienten beachtet werden.

Atypische Neuroleptika als nebenwirkungsarmer neuer Goldstandard

Aufgrund der geringeren Nebenwirkungen entscheiden sich immer mehr Therapeuten zu einem primären Therapieversuch mit Risperidon (Risperdal®, Tab. 4) oder Olanzapin (Zyprexa®). Beides sind relativ neu entwickelte antipsychotisch wirksame Medikamente, die im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika nicht oder in vermindertem Umfang zur Ausbildung extrapyramidal-motorischer Störungen führen. Sie sind in ihren Wirkungsmechanismen keine einheitliche Gruppe. Clozapin und Olanzapin wirken auf eine Vielzahl von Rezeptortypen im Gehirn. Sie hemmen vor allem Dopamin-Rezeptoren des limbischen Systems. Dagegen sind Risperidon und Quetiapin (Seroquel®) kombinierte D₂/5-HT₂-Antagonisten. Lässt man Kostenerwägungen nicht vorrangig in die Therapieentscheidung einfließen, sollte man atypische Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und Ziprasidon (Zeldox®) als Mittel der ersten Wahl auch in der Akutbehandlung verwenden [29]. Wie bereits in pharmakökonomischen Studien mit Clozapin eindrucksvoll untermau-

Tab. 3. Haloperidol (Haldol®, Generika)

- Dosierung: oral 0,5 bis 15 mg (max. täglich 100 mg)
- Preis: etwa 0,10 Euro/1 mg (N3)
- Tagestherapiekosten: ca. 0,44 Euro/10 mg (N3)
- Darreichungsformen: Tabletten, Lösung, Injektionslösung, Depot-Injektionslösung
- Nebenwirkungen:
 - Häufig (> 10 %): Sedierung, extrapyramidale Reaktionen mit Bewegungsstörungen, Schlafstörungen, Angst, tardive Dyskinesien, depressive Verstimmung
 - Gelegentlich (1–10 %): Ödeme, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Arrhythmien;
 - Selten: Blutbildstörung
- Biperiden (z. B. Akineton®) als Gegenmittel bei akuten Dyskinesien.
- Zur Akutbehandlung gut geeignet, bei Langzeitbehandlungen sind atypische Neuroleptika besser (weniger NW), insbesondere bezüglich der Entwicklung von schwer zu therapierenden Spätdyskinesien

ert, ist der Einsatz teurer Atypika in der gesamtwirtschaftlichen Bilanz kostengünstiger, weil es zu *weniger stationären Wiedereinweisungen* kommt [30]. So zeigte sich in einer Langzeitstudie, dass nach einem Jahr nur noch 46,8 % der Haloperidol-Patienten ihre Medikation einnahmen, aber immerhin 66,5 % der Olanzapin-Gruppe [31]. Im Rahmen der psychiatrischen Arzneimittelüberwachung in Bayern fand man darüber hinaus, dass Nebenwirkungen wie

Tab. 4. Risperidon (Risperdal®)

- Dosierung: 1 bis 6 mg/Tag
- Tagestherapiekosten: 3 Euro bei 2 mg (N3)
- Darreichungsform: Tabletten, Lösung
- Nebenwirkungen:
 - Häufig (> 10 %): Sedierung, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angstzustände, Agitation ;
 - Gelegentlich (1–10 %): Schwindel, Hypotonie, Tachykardie, EPS
- Ab 6 mg vermehrt EPS
- Sowohl in der Akutbehandlung als auch zur Dauertherapie sinnvoll
- In dieser Gruppe wird gegenwärtig viel geforscht und entwickelt
- Unter Behandlung mit Risperidon wurden vermehrt zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Hirnblutung) beobachtet

Akathisie und Unruhe mit 35 % den bedeutsamsten Anteil bei Suiziden ausmachten, die mit der Psychopharmakotherapie in Verbindung gebracht wurden [32].

Im klinischen Alltag hat Risperidon die größte Bedeutung als akut einsetzbares atypisches Neuroleptikum erlangt. Zwar kann es in höherer Dosierung EPS verursachen, vermeidet aber die unter Olanzapin und teilweise auch Clozapin beschriebene starke und besonders für Frauen eklatante *Gewichtszunahme*. Darüber hinaus sind bei Clozapin wegen der Gefahr einer *Agranulozytose* engmaschige Blutbildkontrollen notwendig; auch für Olanzapin wurden inzwischen Blutbildveränderungen mit der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen beschrieben [33]. Unter Olanzapin und Quetiapin kommt es in einigen Fällen zur Neumanifestation eines Diabetes mellitus Typ II [34,35]. Die Gewichtszunahme wird in Studien als bedeutsamster Abbruchgrund für die Olanzapin-Therapie genannt [36]. Von der erst in 2002 in Deutschland neu eingeführten Substanz Ziprasidon wird bei gleicher Wirksamkeit Gewichtsneutralität berichtet, so dass das Medikament in wenigen Jahren Olanzapin ersetzen könnte. Ein Problem ist allerdings die höhere Neigung des Ziprasidon zur QT-Zeit-Verlängerung, was eine mehrfache elektrokardiographische Kontrolle erforderlich macht.

Beim Risperidon liegen inzwischen sehr gute Erfahrungen bei organischen Psychosen, Fremdaggresivität und starker Unruhe in dem in den großen Fächern der Medizin sehr bedeutsamen geriatrischen Bereich vor. Bei alten Menschen können bereits mit sehr kleinen Dosen (es kann mit einer abendlichen Testdosis von 0,25 bis 0,5 mg begonnen werden) gute sedierende, symptomreduzierende und sogar antidementive Wirkungen erzielt werden. Betrachtet man die Verordnungspraxis von Neuroleptika am Universitätsklinikum Regensburg, werden bereits bei einem Drittel der neuroleptischen Verordnungen Atypika verwendet. Allerdings sollte das erhöhte Schlaganfallrisiko mit Risperidon bei alten Menschen im

Sinne einer sorgfältigen Indikationsstellung beachtet werden [37].

Sedierende Antidepressiva bei begleitender oder postpsychotischer Depression

Diese Arzneimittel kommen nicht primär bei psychotischen Patienten zum Einsatz. Im Rahmen einer Schizophrenie kommt es allerdings häufig auch zu behandlungsbedürftigen *depressiven Auslenkungen*, beispielsweise im Rahmen einer affektiven Nachschwankung eines akuten Schizophrenieschubs. Eine „Zweizügel-Therapie“, also die Gabe eines Neuroleptikums zur Behandlung der Schizophrenie und eines Antidepressivums zur Behandlung der depressiven Episode, ist deshalb bei vielen Patienten üblich. Da schizophrene Patienten ein hohes Suizidrisiko haben (im Rahmen ihrer psychotischen Symptome, z. B. bei Ichstörungen und bei imperativen akustischen Halluzinationen – „Du bist schlecht, bring dich um“ – wie auch ihrer depressiven Verstimmung), sollte in der Regel ein *sedierendes* Antidepressivum gewählt werden, um einen Suizid bei gesteigertem Antrieb (durch ein *stimulierendes* Antidepressivum), aber noch depressiver Negation zu vermeiden. Man unterscheidet klassische Substanzen wie Trimipramin (z. B. Stangyl®, Tab. 5), Doxepin (z. B. Aponal®) und Amitriptylin (z. B. Saroten®) von neuen Antidepressiva wie Mirtazapin (Remergil®, Tab. 6). Aus Kostengründen sollten zunächst die klassischen Antidepressiva den neueren Substanzen vorgezogen werden. Ein Wechsel ist dann gerechtfertigt, wenn die anticholinergen und anderen Nebenwirkungen auch nach zweiwöchiger Akkomodationsphase noch schwerwiegend sind oder wenn kardiale Vorerkrankungen gegen den Einsatz eines trizyklischen Antidepressivums sprechen. Auch die neuen Substanzen wie das hier vorgestellte Mirtazapin haben teilweise erhebliche Nebenwirkungen. So berichten zahlreiche Patienten bei Mirtazapin über einen *zu starken Sedierungseffekt* („geschlafen wie ein Stein, werde gar nicht mehr wach“) oder klagen über eine *Intensivierung ihrer Träume* bis hin zu Alpträu-

Tab. 5. Trimipramin (Stangyl®, Generika)

- Dosierung: 25–150 mg
- Tagestherapiekosten: 0,85 Euro (150 mg Generika, N3)
- Darreichungsformen: Tabletten, Lösung, Injektionslösung
- Anwendungsgebiete: Depressive Zustände mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe, chronische Schmerzzustände, Colon irritabile
- Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Obstipation, orthostatische Dysregulation, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Akkomodationsstörungen; Arrhythmien, Palpitationen, Tremor, Unruhe, Harnverhalt, Schwitzen, Verwirrheitszustände
- Wahrscheinlich das am besten untersuchte Arzneimittel bei Schlafstörungen; REM-Phasen werden nicht unterdrückt
- Vorsicht bei kardial vorgeschädigten Patienten oder Patienten mit kognitiven Abbauprozessen.
- Gutes Medikament zur Langzeitbehandlung

men. Auch stellt die bei vielen neuen Substanzen häufig auftretende und vom Patienten kaum steuerbare *Gewichtszunahme* ein den Einsatz und die Compliance des Betroffenen begrenzendes Problem dar. Bei internistisch kranken oder chirurgisch behandlungsbedürftigen Patienten ist häufig im Rahmen des Behandlungsplans eine *Gewichtsreduktion* dringend erforderlich. Mirtazapin ist ein neu entwickeltes tetrazyklisches Antidepressivum, das nach den vorlie-

Tab. 6. Mirtazapin (Remergil®)

- Dosierung: 15–45 mg
- Tagestherapiekosten: 2,20 bis 3,20 Euro (30 mg–45 mg, N3)
- Darreichungsformen: Tabletten, Injektionslösung
- Anwendungsgebiete: vorwiegend bei ängstlich-agitierter Symptomatik, Angst, Schlafstörungen
- Nebenwirkungen: Sedierung, Schläfrigkeit (50–60 %); Mundtrockenheit (25 %); Appetitsteigerung (17 %); Gewichtszunahme (12 %); Schwindel (7 %)
- Schnellster Wirkungseintritt aller Antidepressiva
- Teuerstes Medikament neben Risperidon
- Gutes Medikament zur Langzeitbehandlung

genden Studienergebnissen und mehrjährigen Anwendungserfahrungen auch bei herzkranken Menschen gut einsetzbar ist.

Vergleich der wichtigsten Nebenwirkungen bei atypischen Neuroleptika

Atypische Neuroleptika sind bei vergleichbarer Wirksamkeit nebenwirkungsärmer als die meisten klassischen Neuroleptika. In der nachfolgenden Aufstellung zeigt sich, dass Risperidon einen guten Kompromiss darstellt, da seine Nebenwirkungen nur bei den akuten extrapyramidal-motorischen Störungen problematisch sind. EPS treten bei dieser Substanz allerdings erst im höheren Dosisbereich auf. Eine andere gut verträgliche Substanz ist das Quetiapin, dessen antipsychotische Potenz allerdings geringer ist als bei Risperidon. Als dritte Substanz wird sich wahrscheinlich Ziprasidon durchsetzen, das nach bisherigen Erkenntnissen mit Ausnahme der QT-Zeit-Verlängerung das günstigste Nebenwirkungsprofil der atypischen Neuroleptika hat und gegenüber Clozapin und Olanzapin vor allem den Vorteil der weitgehenden Gewichts-

neutralität aufweist [38]. Einen vergleichenden Überblick über die Ausprägung der Nebenwirkungen bei den einzelnen Neuroleptika zeigt Tabelle 7.

Maßnahmen zur Steigerung der Compliance

Bei psychotisch und gleichzeitig somatisch kranken Menschen ist mit der sorgfältigen medikamentösen Neueinstellung oder der Fortführung eines externen fachspezifischen Medikationsplans eine fundierte Psychosebehandlung und -prophylaxe möglich. Zugleich sollten Ärzte, Pflegepersonal und Therapeuten als gemeinsames Behandlungsteam genügend auf die Bedenken psychisch kranker Menschen gegenüber Psychopharmaka und auf medikamentös bedingte Nebenwirkungen eingehen. Eine Fortführung der Behandlung durch den Hausarzt sollte durch direkten telefonischen Kontakt oder durch eine ausführliche Begründung im Arztbrief am Entlassungstag sichergestellt werden, wenn neue teure Psychopharmaka zum Einsatz kommen oder ein Tranquilizer trotz des inhärenten Suchtpotentials vorläufig noch fortgeführt werden soll. Der Verweis auf die Zuständigkeit des psychiatrischen Facharztes ist zwar richtig, jedoch oft nicht hilfreich, da die Patienten in vielen Regionen oft erst nach monatelanger Wartezeit einen Termin bekommen. In Zeiten eingreifender Kostenbegrenzungen im Gesundheitswesen soll die detaillierte Aufklärung über den Wert des Präparats und die Nebenwirkungen vermeiden helfen, dass ein teures Medikament nebenwirkungsbedingt nach wenigen Tagen abgesetzt wird. Der Patient soll im eigenen Interesse motiviert werden, mit dem zurückhaltenden Hausarzt eine Vereinbarung über die Finanzierung zu treffen (Arzt stellt Antrag bei Krankenkasse auf extra-budgetale Verrechnung; oder es wird eine Packung verordnet, die nächste bezahlt der Patient aus eigener Tasche). Oft ist es hilfreich, zur Unterstützung der Therapietreue auch die Angehörigen in das Gespräch miteinzubeziehen.

Literatur

1. De Ronchi D, Faranca I, Forti P, Ravaglia G, et al. Development of acute psychotic disorders and HIV-1 infection. *Int J Psychiatry Med* 2000;30:173-83.
2. Galasko D, Kwo-On-Yeuen PF, Thal L. Intracranial mass lesions associated with late-onset psychosis and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1988;11:151-66.
3. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995;65:115-38.
4. Härter M. Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen. *PPmP* 2000;50:274-286.
5. Rhode A, Marneros A. Postpartum psychoses: onset and long-term course. *Psychopathology* 1993;26:203-9.
6. Marneros A, Rhode A, Otto KM. Infektionsbedingte psychische Störungen. Auch in der Antibiotika-Ära noch aktuell? *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:796-800.
7. Yui K, Ikemoto S, Ishiguro T, Goto K. Studies of amphetamine or methamphetamine psychosis in Japan: relation of methamphetamine psychosis to schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2000;914:1-14.
8. Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry* 1991;52:509-12.
9. Nunez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:173-8.
10. Ward WQ, Walter-Ryan WG, Shehi GM. Toxic psychosis: a complication of antimalarial therapy. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:863-5.
11. Sowunmi A, Adio RA, Oduala AM, Ogundahunsi OA, et al. Acute psychosis after mefloquine. Report of six cases. *Trop Geogr Med* 1995;47:179-80.
12. Hewer W, Biedert S, Forstl H, Alm B. Unentdeckte körperliche Erkrankungen bei psychiatrischen Neuaufnahmen. *Psychiatr Prax* 1992;19:171-7.
13. Tomer Y, Shoenfeld Y. Successful treatment of psychosis secondary to SLE with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:391-3.
14. Hirohata S, Iwamoto S, Miyamoto T, Sugiyama H, et al. A patient with systemic lupus erythematosus presenting both central nervous system lupus and steroid induced psychosis. *J Rheumatol* 1988;15:706-10.
15. Friedman SH, Gould DJ. Neurosarcoidosis presenting as psychosis and dementia: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:401-3.
16. Bernhard H, Frommberger U, Weber KC, Philipp M, et al. Chronifizierte paranoid-halluzinatorische Psychose als Erstmanifestation einer HIV-Infektion? *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:503-6.
17. Dalmau A, Bergman B, Brismar B. Somatic morbidity in schizophrenia – a case control study. *Public Health* 1997;111:393-7.
18. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekholm A, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.

Tab. 7. Vergleichender Überblick über die Ausprägung der Nebenwirkungen verschiedener Neuroleptika

QT_c-Zeit-Verlängerung

Ziprasidon = Clozapin > Quetiapin ≥ Risperidon ≥ Olanzapin = Haloperidol

Hypotension

Clozapin > Quetiapin > Risperidon > Olanzapin = Ziprasidon

Anticholinerge Nebenwirkungen

Clozapin >> Olanzapin > Quetiapin > Risperidon, Ziprasidon

Akute extrapyramidal-motorische Störungen

Risperidon > Olanzapin = Ziprasidon > Quetiapin > Clozapin

Gewichtszunahme (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie)

Clozapin > Olanzapin ≥ Quetiapin > Ziprasidon

19. Mulder T, de Reus R. Psychiatrische ziekten beschermen niet tegen een somatische aandoening. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145: 1333-6.
20. Muck-Jorgensen P, Mors O, Mortensen PB, Ewald H. The schizophrenic patient in the somatic hospital. Acta Psychiatr Scand (suppl) 2000;102:96-9.
21. Wurtz R. Psychiatric diseases presenting as infectious diseases. Clin Infect Dis 1998;26: 924-32.
22. Frei A, Kolb C. Akute Wasserintoxikation als Komplikation einer therapierefraktären Schizophrenie. Psychiatrische Praxis 1998;25: 47-8.
23. Hales RE. The benefits of a psychiatric consultation-liaison service in a general hospital. Gen Hosp Psychiatry 1985;7:214-8.
24. Kornfeld DS. Consultation-liaison psychiatry: contributions to medical practice. Am J Psychiatry 2002;159:1964-72.
25. Reeves RR. Ciprofloxacin-induced psychosis. Ann Pharmacother 1992;26:930-1.
26. Foster R, Olajide D, Everall IP. Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature. HIV Med 2003;4:139-44.
27. Moertl D, Heiden A, Porenta G, Kasper S. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Neuroleptika-Therapie. Psychopharmakotherapie 1998;5:109-14.
28. Dose M. Spektrum Neuroleptika und andere Psychopharmaka. Stuttgart: Aesopus-Verlag, 1997.
29. Naber D, Lambert M, Krausz M. Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten. Bremen: Uni-Med, 1999.
30. Morris S, Hogan T, McGuire A. The cost-effectiveness of clozapine – a survey of literature. Clin Drug Invest 1998;15:137-52.
31. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry 1997;154:457-65.
32. Franke C, Roider S, Wolfersdorf M, Dobmeier M. Zusammenhang zwischen Suizidalität und Psychopharmaka. Psychopharmakotherapie 2002;9:108-11.
33. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Blutbildveränderungen unter dem neueren atypischen Neuroleptikum Olanzapin. Dtsch Arztebl 2001;98(3):A130.
34. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:561-6.
35. Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2001;35:563-5.
36. Lambert N, Holzbach R, Hassen C, Postel N, et al. The atypical antipsychotic medication Olanzapine – results of a clinical acute phase study. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Essen, 17. bis 20. Juni 1998.
37. Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2002;167:1269-70.
38. Riedel M, Kühn KU, Möller HJ, Müller N. Ziprasidon: Ein neues atypisches Neuroleptikum – Ergebnisse aus klinischen Studien. Psychopharmakotherapie 2002;9:85-94.

AMT – Bücherforum

Fluoroquinolone Antibiotics

Von **A. R. Ronald, D. E. Low (Hrsg.)**.
Birkhäuser Verlag AG, Basel 2003.
272 Seiten. Geb. € 112,-.

Die Fluorchinolone sind unverzichtbare Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen. Ihre Entwicklung erstreckt sich mittlerweile über mehrere Jahrzehnte. Wie in kaum einer anderen Arzneimittelgruppe wurde eine beeindruckende Zahl neuer Substanzen mit erweitertem Spektrum und optimierten pharmakologischen Eigenschaften entwickelt. Wegen unerwarteter, aber schwerwiegender toxischer Wirkungen erweisen sich aber einige Derivate als nicht zur Therapie geeignet: aufgrund der präklinischen oder klinischen Daten wurden sie als zu risikoreich erkannt. Einige mussten nach der Markteinführung zurückgenommen werden. Die Substanzen, die ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen und heute für eine rationale Therapie zur Verfügung stehen, sind im Wesentlichen die folgenden vier: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin und

Moxifloxacin. Die drei zuletzt genannten kommen wegen einer ausreichenden Aktivität gegen Pneumokokken zur Therapie von bakteriellen Infektionen der Atemwege in Frage. Andererseits ist Moxifloxacin im Gegensatz zu den anderen nicht zur Therapie von Harnwegsinfektionen geeignet, da es kaum über die Niere eliminiert wird.

Die therapeutischen Möglichkeiten mit Fluorchinolonen sind also heute deutlich vielfältiger als noch vor einigen Jahren und es besteht ein Bedarf für fundierte und umfassende Informationen über diese Antiinfektiva. Diese Lücke wird durch die Monographie „Fluoroquinolone Antibiotics“ der kanadischen Herausgeber Ronald und Low geschlossen. In insgesamt 15 umfangreichen Kapiteln werden grundlegende Aspekte wie Struktur-Wirkungs-Beziehungen, PK/PD-Eigenschaften oder Verträglichkeit der Chinolone dargestellt. Der Schwerpunkt liegt jedoch bei den Kapiteln über ihre rationale Anwendung zur Behandlung unterschiedlicher infektiologischer Krankheitsbilder. Renommierte Autoren konnten für die Abschnitte

über den Einsatz bei Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen oder auch bei seltenen Indikationen, wie der Behandlung von Infektionen durch Mykobakterien oder Brucellen, gewonnen werden. So präsentiert sich diese Monographie als eine aktuelle Bestandsaufnahme weit verbreiteter Antiinfektiva, die jedem Arzt und Wissenschaftler, der sich mit Chinolonen befasst, nachdrücklich empfohlen werden kann. Eine offene Frage bezieht sich lediglich auf den Titel des Buchs: Sind Chinolone wirklich Antibiotika oder sollte diese Bezeichnung jenen Antiinfektiva vorbehalten sein, die zumindest in ihren Ausgangsformen als mikrobielle Stoffwechselprodukte isoliert wurden? Es ist wohl mittlerweile eine Frage der persönlichen Einstellung, inwieweit man biologisch produzierte Wirkstoffe von vollsynthetischen Substanzen abgrenzen will – im klinischen Alltag werden antibakterielle Chemotherapeutika, wie die Fluorchinolone, schon seit langem nicht anders betrachtet als Penicilline, Makrolide oder Tetracycline.

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Berlin

Wechselwirkungen bei der Psychopharmakotherapie

Datenbankabfrage und Konzentrationsbestimmungen im Blut

Christoph Hiemke, Aleksandra Dragicevic, Julia Sachse und Sebastian Härtter, Mainz*

Bei multimorbiden Patienten, bei denen verschiedene Störungen zu gleicher Zeit zu behandeln sind, ist „Polypharmazie“ die Regel. Bei Kombination von Arzneimitteln besteht ein Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen. Diese sind manchmal erwünscht, meist aber unerwünscht. Für Psychopharmaka ist erst in den vergangenen Jahren, insbesondere mit der Einführung neuer Antidepressiva, die Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen bekannt geworden. Wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre haben das Verständnis von Arzneimittelwechselwirkungen verbessert und damit deren Vorhersagbarkeit erleichtert. Es gibt Computerprogramme, die diese Erkenntnisse nutzen. Die Programme sind allerdings nur bedingt für die praktische Anwendung nützlich. Meist werden nur Hinweise auf Interaktionen gegeben ohne Kommentar zu deren klinischen Relevanz. Ein Verfahren zur Überwachung von pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen ist therapeutisches Drug-Monitoring (TDM). Interaktionscomputerprogramme müssen zwar noch verbessert werden, sind aber bereits jetzt ebenso wie Blutspiegelmessungen wichtige Hilfsmittel, die für die Therapie genutzt werden sollten, insbesondere bei multimorbiden Patienten.

Arzneimitteltherapie 2003;21:331-5.

Wenn sich die Wirkung eines Arzneimittels durch die Zugabe eines zweiten Arzneimittels verändert, dann liegt eine Arzneimittelwechselwirkung vor (Abb. 1). Dies kann therapeutisch günstig, aber auch gefährlich sein. Je mehr Medikamente kombiniert werden, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten einer Arzneimittelwechselwirkung. Wichtige Hinweise, wann mit Wechselwirkungen zu rechnen ist, liefern die Fachinformationen. Doch angesichts

der über 1000 im Handel befindlichen Wirkstoffe, darunter gut 100 Psychopharmaka, ist eine Prüfung aller denkbaren Arzneimittel-Kombinationen auf Wirksamkeit und Sicherheit faktisch nicht möglich. Die beste Methode zur Vermeidung von Interaktionsrisiken ist die Monotherapie. Doch in der Praxis sind Kombinationsbehandlungen häufiger als Monotherapien. In einer Stichtagserhebung an 11 bayerischen Fachkrankenhäusern [6] wurde festgestellt,

dass nur 16% der Patienten ein einziges Arzneimittel einnahmen, 84% wurden mit bis zu sieben Arzneimitteln behandelt. Manche Patienten erhalten bis zu 15 Arzneimittel. Wenn so viele Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden, ist es schwierig einzuschätzen, welche Kombination kritisch sein könnte. Bei 15 Arzneimitteln sind beispielsweise 105 Interaktionen theoretisch möglich und zu bedenken (Abb. 2).

Mit der Einführung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ist erkannt worden, dass Arzneimittelwechselwirkungen auch in der Psychopharmakotherapie von großer Relevanz

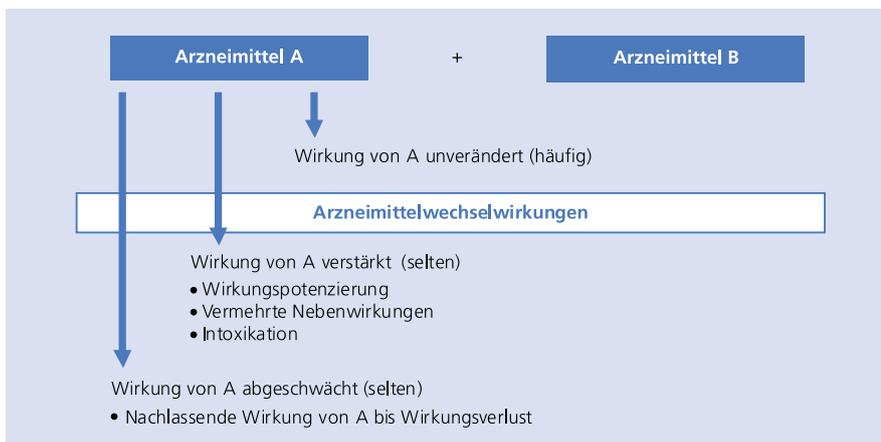


Abb. 1. Mögliche Konsequenzen bei Kombination von zwei Arzneimitteln A und B

**Vortrag beim 3. Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)*

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Christoph Hiemke, Psychiatrische Klinik und Poliklinik, Universität Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz, E-Mail: hiemke@mail.uni-mainz.de

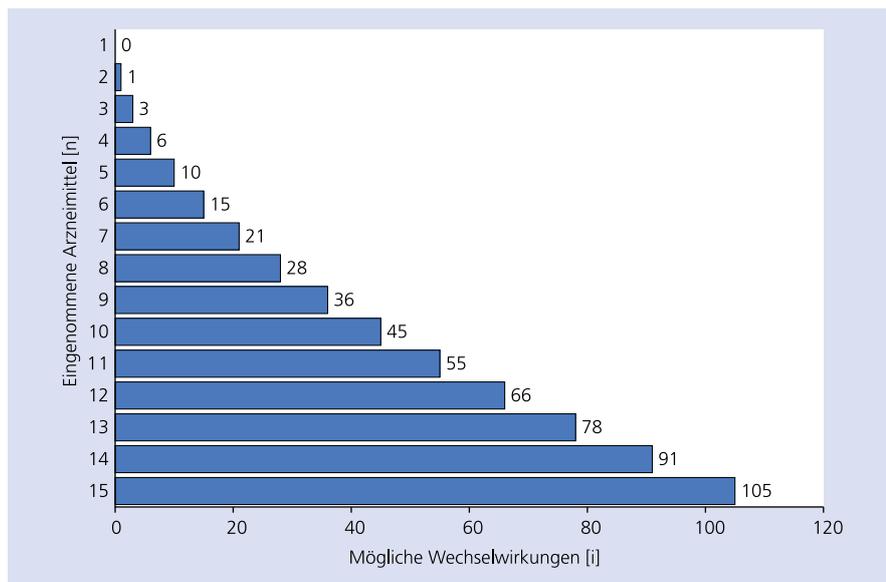


Abb. 2. Theoretisch mögliche Anzahl von Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl kombinierter Medikamente. Es gilt die Funktion $i = (n^2 - n) : 2$, wobei i die Anzahl der möglichen Wechselwirkungen zwischen zwei Medikamenten und n die Anzahl der verabreichten Medikamente ist

sind [5, 7]. Vor einer Kombination von SSRI mit Monoaminoxidase-Hemmern wird wegen des Risikos eines *Serotonin-Syndroms* gewarnt. Die SSRI Fluvoxamin (z. B. Fevarin®), Paroxetin (z. B. Seroxat®) und Fluoxetin (z. B. Fluctin®) und sein Metabolit Norfluoxetin sind potente Inhibitoren von Enzymen der P450-Familie (CYP), Paroxetin und Fluoxetin hemmen CYP2D6, Fluvoxamin CYP1A2 und CYP2C19. Daher ist bei Kombinationsbehandlungen mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, mit den entsprechenden SSRI mit erhöhten Wirkspiegeln der betroffenen Medikamente zu rechnen, beispielsweise steigen bei Kombination von Amitriptylin und Paroxetin die Amitriptylin-Spiegel, bei Kombination von Fluvoxamin und Theophyllin die Theophyllin-Spiegel.

Fallberichte

Ein Patient, der eine Kombination von Amitriptylin (Saroten®) und Fluoxetin erhalten hatte, verstarb an Herzversagen [13]. Sowohl Amtriptylin als auch Fluoxetin war in therapeutischen Dosen verordnet worden. Unter der Kombination war es zu toxischen Konzentrationen von Amitriptylin gekommen, weil der Abbau von Amitriptylin durch Flu-

oxetin und Norfluoxetin gehemmt worden war.

In einem anderen Fall erhielt ein Herztransplantiertes Patient wegen seiner Depression Johanniskraut [15]. Johanniskraut senkte die Ciclosporin-Spiegel (z. B. Sandimmun®), es drohte die Abstoßung des Transplants. Nachdem Johanniskraut abgesetzt worden war, stiegen die Blutspiegel des Immunsuppressivums wieder auf therapeutische Konzentrationen, die Komplikationen verschwanden. Spätere Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Inhaltsstoff des Johanniskraut-Präparats, wahrscheinlich Hyperforin, für den Enzyminduzierenden Effekt verantwortlich war [12]. Über einen transkriptionellen Mechanismus wird vermehrt CYP3A4 gebildet, welches im geschilderten Fall die Elimination von Ciclosporin beschleunigte.

In-vitro-Prüfung auf Wechselwirkungen

Die klinischen Beobachtungen von Arzneimittelwechselwirkungen haben systematische Untersuchungen angestoßen. Die intensive Erforschung von arzneimittelabbauenden Enzymen hat in den letzten Jahren wesentlich zu einem besseren Verständnis von Arzneimittelwechselwirkungen beigetragen. Viele

der an Patienten zufällig beobachteten Wechselwirkungen, die ursächlich zu meist pharmakokinetischer Natur waren (Abb. 3), konnten anhand von In-vitro-Untersuchungen erklärt werden. In-vitro-Prüfungen von pharmakokinetischen Interaktionspotentialen gehören daher seit einigen Jahren zu den Routineprüfungen der präklinischen Charakterisierung von Arzneimitteln.

Kontrolle von Wechselwirkungen am Computer

Die Erkenntnisse aus der Erforschung von Arzneimittelwechselwirkungs-Mechanismen einerseits und die Erfahrung, dass Arzneimittelwechselwirkungen von hoher klinischer Relevanz sind, andererseits haben dazu geführt, dass Interaktionen bei Kombinationsbehandlungen in der Psychopharmakotherapie zunehmend beachtet werden. Um Arzneimittelwechselwirkungen zu „beherrschen“, sind allerdings neben der Kenntnis des Patienten eine Reihe von Einflussgrößen zu beachten, die die Einschätzung schwierig gestalten. Solche Faktoren sind

- Enzyme, die am Abbau der kombinierten Arzneimittel beteiligt sind
- Substrataffinitäten der Arzneimittel für abbauende Enzyme
- Hemmeigenschaften der Arzneimittel an den abbauenden Enzymen
- Rezeptorprofil der Arzneimittel
- Wirkungsprofil der Arzneimittel

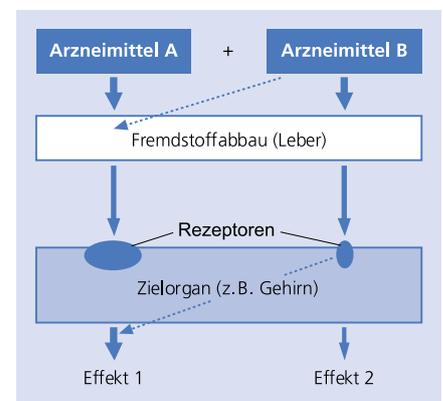


Abb. 3. Schematische Darstellung möglicher Wechselwirkungen; Arzneimittel B kann den Metabolismus von A verlangsamen (Enzymhemmung) oder beschleunigen (Enzyminduktion), wodurch die Plasmaspiegel von A steigen oder fallen.

- Nebenwirkungsprofil der Arzneimittel

Um mögliche Arzneimittelwechselwirkungen am Computer vorher zu sagen und damit Arzneimittelkombinationen sicherer zu gestalten, sind Interaktionsprogramme entwickelt worden, die die komplexen Informationen zusammenführen. Die Programme sind zum Teil auf CD-ROM verfügbar, zum Teil über das Internet. Einige nützliche Datenbanken und Internetadressen sind in Tabelle 1 angegeben.

ABDA-Datenbank

Eine weit verbreitete Datenbank ist im deutschsprachigen Raum die ABDA- oder ABDA-Datenbank (<http://www.abda.de/ABDA>). Sie wird von Apothekern benutzt und gepflegt. In ihr findet man sorgfältig zusammengestellte Interaktionsmonographien mit Angaben zu Effekt, Mechanismus, Maßnahmen und Literaturhinweisen.

Ifap-Datenbank

Gut bekannt ist auch die auf CD-ROM erhältliche ifap-Datenbank. Sie enthält neben vielen wichtigen pharmazeutischen und pharmakologischen Daten der Medikamente ausführliche Texte über Arzneimittelwechselwirkungen mit Literaturangaben, und sie wird regelmäßig aktualisiert (weitere Informationen und Bestellung unter <http://www.ifap-index.de>). Der Nachteil dieser Datenbank ist jedoch mit Blick auf Arzneimittelwechselwirkungen die Gleichsetzung von Wirkstoffen einer Gruppe. Will man sich beispielsweise über Wechselwirkungen zwischen dem Antidepressivum Fluvoxamin und dem Antipsychotikum Clozapin informieren, so findet man Hinweise auf Arzneimittelwechselwirkungen, die den aus der Literatur gut beschriebenen Befunden nur bedingt gerecht werden [9, 10, 17]. Sucht man beispielsweise in der Datenbank nach Interaktionen zwischen Olanzapin und Fluvoxamin, so landet man beim gleichen Textbaustein wie für Interaktionen zwischen Fluvoxamin und Clozapin. Wechselwirkungen von Fluvoxamin mit entweder Olanzapin oder Clozapin sind jedoch qualitativ und quantitativ

verschieden. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist eine Kombination von Fluvoxamin und Clozapin riskant, sie sollte vermieden werden, wenn nicht durch Kontrolle der Blutspiegel eine Dosisanpassung erfolgt. Für eine Kombination aus Fluvoxamin und Olanzapin ist bis jetzt nicht belegt, dass in gleicher Weise vorgegangen werden muss.

Auch im Internet gibt es eine Reihe von Datenbanken, die für die Kontrolle von Arzneimittelwechselwirkungen nützlich sind [4]. Sie können vom Betreiber auf einfache Weise aktualisiert und korrigiert werden.

Datenbank von David Flockhart

Eine solche für die Kontrolle von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen taugliche Datenbank ist die von David Flockhart (<http://medicine.iupui.edu/flockhart>), sie wurde am Institut für klinische Pharmakologie der George-Washington-Universität angelegt. Die Datenbank liefert CYP-Substrat- und Hemmeigenschaften für zahlreiche Medikamente. Mit ausreichenden Kenntnissen über Interaktionsmechanismen und dem Wirkungsprofil der kombinierten Medikamente kann man dann abschätzen, ob eine pharmakokinetische Interaktion bei der gewählten Arzneimittelkombination zu erwarten ist. Über einen Link zur PubMed-Datenbank (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>) können Literaturhinweise mit Kurzfassungen von Arbeiten über CYP-assoziierte Interaktionen erhalten werden.

Datenbank von Jessica Oesterheld und David Osser

Die wohl umfangreichste Datenbank über Arzneimittelwechselwirkungen ist die von Jessica Oesterheld und David Osser (<http://mhc.com/Cytochromes>). Sie umfasst über 1 200 psychiatrische und nicht psychiatrische Wirkstoffe. Die Datenbank wird stetig aktualisiert und erweitert. Sie liefert detaillierte Informationen über CYP-Substrat- und Hemmeigenschaften von Arzneimitteln und formuliert Interaktionen. Auch in dieser aufwendigen Interaktionsdatenbank ist man zurückhaltend in der kli-

Tab. 1. Arzneimittelwechselwirkungs-Programme

- <http://www.abda.de/ABDA> [Passwort notwendig]
- <http://www.fda.gov/cder/drug/drugReactions/default.htm>
- http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions_calculator.php
- <http://www.hcuge.ch/Pharmacie/rd/publications/qdips.htm>
- <http://www.ifap-index.de>
- <http://medicine.iupui.edu/flockhart>
- <http://mhc.com/Cytochromes>
- <http://www.hiv-druginteractions.org>

Die Programme können entweder direkt über das Internet benutzt oder als CD-ROM bezogen werden.

nischen Bewertung der Arzneimittelwechselwirkungen. Über einen Link zu PubMed kann man sich zu Originalliteratur oder Kurzzusammenfassungen „weiterklicken“. Die gelieferten Informationen sind komplex. Ihre Nutzung erfordert Kenntnisse in Pharmakokinetik und Enzymologie.

Datenbank von Borwin Bandelow

Einfach und praktisch organisiert ist die Datenbank von Borwin Bandelow (http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions_calculator.php). In dieser Datenbank sind knapp 9 000 Interaktionen eingegeben. Nach Auswahl eines Psychopharmakons und eines zweiten Wirkstoffs (Psychopharmakon oder nicht psychiatrisches Medikament) gibt die Datenbank Auskunft, ob und wenn ja mit welcher Interaktion zu rechnen ist. Die Information ist kurz und knapp gehalten. Auch hier wären eine Bewertung der klinischen Relevanz und Hinweise, wie mit den Arzneimittelwechselwirkungen umzugehen ist, willkommen.

Bewertung der Datenbanken

Die Komplexität der Materie bringt es mit sich, dass alle Datenbanken teilweise fehlerhafte Auskünfte liefern. Doch alles in allem sind die bisherigen Programme, die über CD-ROM oder das Internet für die Abfrage von Arzneimit-

telwechselwirkungen verfügbar sind, erste hilfreiche Wegweiser durch den Dschungel der Interaktionen. Alle Programme sind verbesserungsbedürftig. Fehler sollten eliminiert werden und Kombinationsbehandlungen differenzierter als bisher kommentiert werden. Die Kommentare sind fast alle primär auf Wechselwirkungen gerichtet, die über das Cytochrom P450 vermittelt werden.

Auffinden von Wechselwirkungen mit Drug-Monitoring

Ein wesentliches Handicap der Datenbanken ist es, dass für viele Wirkstoffe Basisinformationen nur lückenhaft dargestellt sind. Das Interaktionspotenzial von älteren Arzneimitteln ist nicht oder zu wenig charakterisiert. Wenn Metaboliten gebildet werden, dann sind diese nur in seltenen Fällen bezüglich ihres Interaktionspotentials geprüft. Daher ist man selbst bei Ausschöpfung der vorhandenen Interaktionsprogramme bei Kombinationsbehandlungen nicht sicher vor Überraschungen. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) erfüllt in dieser Hinsicht gute Dienste. Die Überwachung von Wechselwirkungen ist daher eine wichtige Indikation für TDM.

Datenbanken, die im Rahmen des TDM erstellt wurden, sind eine Quelle, um Interaktionspotentiale aufzufinden. Die inzwischen gut bekannte Interaktion von Fluvoxamin mit Clozapin wurde erstmalig durch Auswertung einer TDM-Datenbank entdeckt [10], zeitgleich wurde dies an zwei Einzelfall-Berichten bestätigt [9]. Um nach einer vermuteten pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen zwei Arzneimitteln zu suchen, kann der Vergleich der Blutspiegel mit und ohne Begleitmedikation herangezogen werden. Sind Blutspiegel unter Kombinationstherapie höher als unter Monotherapie, dann ist dies ein Hinweis auf eine *pharmakokinetische* Wechselwirkung. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass Fluvoxamin im Unterschied zu Sertralin den Abbau von Olanzapin hemmt [18]. Die Interaktion mit Fluvoxamin wurde später in einer prospektiven Untersuchung bestätigt [8].

Eine andere Art der Nutzung von TDM-Datenbanken zur Auffindung interaktionsträchtiger Medikamente ist die Analyse von Ausreißern. Dies ist in Abbildung 4 für Olanzapin beispielhaft dargestellt. Bei Auftragung der Dosis gegen den Serumspiegel von Olanzapin, die in eigenen Untersuchungen an 121 Patienten erhoben wurden, fand sich die

bekannte weite Streuung. Durch Aufsuchen der Extremwerte und Analyse der Patientendaten stellte sich heraus, dass die vom Mittelwert deutlich nach oben abweichenden Messergebnisse von Patienten stammten, die Fluvoxamin als Begleitmedikament erhalten hatten. Diese Art der Analyse muss allerdings mit Bedacht vorgenommen werden. Ein einzelner Messwert kann fehlerhaft sein. Es sollte daher immer darauf geachtet werden, dass Abweichungen bei mehr als einem Patienten zu beobachten sind. Oder es sollte das Ergebnis der Datenbankabfrage durch eine prospektive Untersuchung der Kombination überprüft werden.

TDM zur sicheren Anwendung von Kombinationen mit Interaktionsrisiko

TDM ist nicht nur nützlich, um Arzneimittelwechselwirkungen zu entdecken, sondern auch zur Steuerung von Kombinationsbehandlungen mit interagierenden Wirkstoffen.

Beispielsweise wird Saquinavir (Invirase®), welches für die HIV-Behandlung eingesetzt wird, so rasch abgebaut, dass es für eine antivirale Therapie keine ausreichend hohen Wirkspiegel aufbaut. Wird es mit Ritonavir (Norvir™) als zweitem Protease-Inhibitor kombiniert, dann hemmt Ritonavir den Abbau von Saquinavir mit der Konsequenz, dass die Spiegel von Saquinavir im Blut um das 30fache ansteigen. So werden wirksame Konzentrationen aufgebaut [4]. Wenn diese Strategie allerdings mit einem Arzneimittel von geringer therapeutischer Breite angewandt wird, dann ist diese Behandlung mit Kontrolle der Blutspiegel durchzuführen. Ein Beispiel dafür ist die Kombination von Fluvoxamin mit Clozapin (Abb. 5). Bei einem Patienten, der unter alleiniger Gabe von Clozapin trotz hoher Tagesdosen von 900 mg Clozapin keine wirksamen Blutspiegel aufbaute, wurden die Blutspiegel durch Gabe von 100 mg Fluvoxamin auf wirksame Spiegel angehoben. Diese *Pharmacoenhancing-Strategie*, die nur unter Kontrolle der Blutspiegel von Clozapin zu verantworten war,

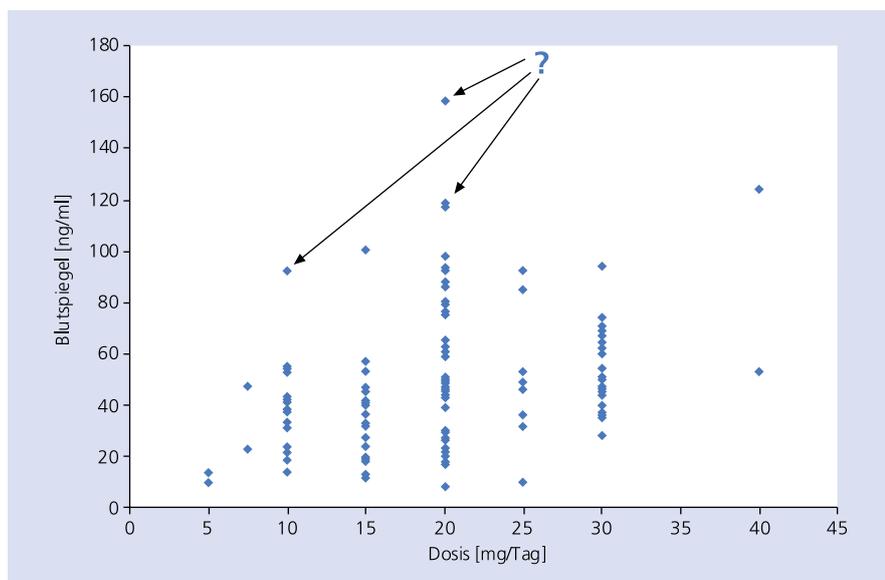


Abb. 4. Olanzapin-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von den Tagesdosen. Dargestellt sind die Olanzapin-Spiegel von 121 Patienten, deren Serumspiegel durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) gemessen wurden. Unerwartet hohe Serumspiegel (Pfeile) weisen auf mögliche Hemmeffekte eines anderen Arzneimittels hin.

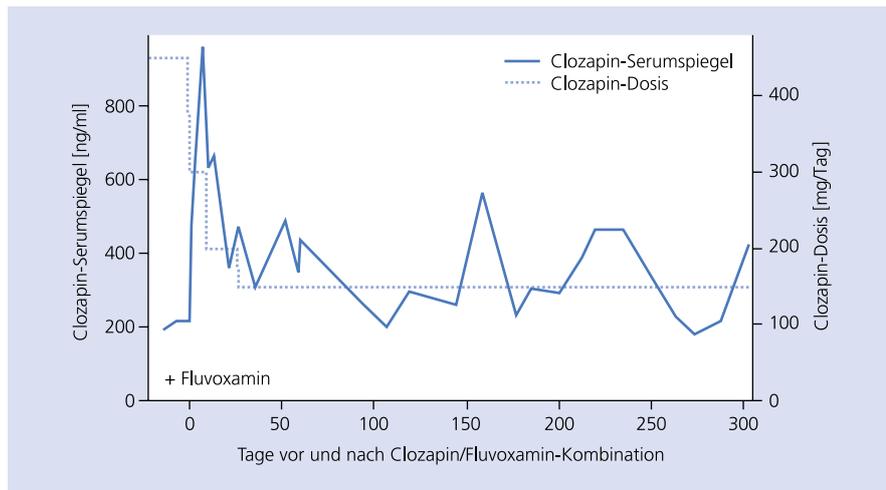


Abb. 5. Clozapin-Serumspiegel eines Patienten, der kombiniert mit Clozapin und Fluvoxamin behandelt wurde. Durch regelmäßige Kontrolle der Blutspiegel konnte der Patient auf „therapeutische“ Clozapin-Spiegel eingestellt und eine Überdosierung vermieden werden.

zeigt, dass Arzneimittelwechselwirkungen auch positiver Natur sein können und das psychopharmakotherapeutische Repertoire erweitern.

Fazit

Wechselwirkungen bei der Behandlung komorbider Patienten, die in der Regel mehrere Arzneimittel zur gleichen Zeit erhalten, sind ein Problem. Je größer die Anzahl der eingenommenen Medikamente ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter Arzneimittelwechselwirkungen. Derzeit stehen eine Reihe von Datenbanken auf CD-ROM oder im Internet zur Verfügung, die Auskunft über Arzneimittelkombinationstherapien geben. Die verfügbaren Datenbanken sind jedoch für die praktische Anwendung neben gut ausgearbeiteten Nachschlagewerken [1, 16] bei weitem noch nicht ausreichend, um Wechselwirkungen mit Psychopharmaka zu beherrschen. Ein weiteres, aber zu wenig genutztes Instrument zur

Handhabung von Wechselwirkungen ist die Kontrolle der Blutspiegel. Durch Messung der Blutspiegel bei Kombinationstherapien kann relativ einfach überprüft werden, ob pharmakokinetische Wechselwirkungen bei Kombinationstherapien auftreten. Mit TDM ist es sogar möglich, Kombinationen, die potenziell gefährlich sind, nutzbringend einzusetzen.

Literatur

1. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin: Springer, 2003.
2. Bonnabry P, Sievering J, Leemann T, Dayer P. Quantitative drug interactions prediction system (Q-DIPS). Clin Pharmacokinet 2001;40: 631-40.
3. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. Clin Pharmacokinet 2002;41:1195-211.
4. Flockhart DA, Oesterheld JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000;9:43-76.
5. Grohmann R, Rüter E, Engel RR, Hippus H. Assessment of adverse drug reactions in psychiatric inpatients with AMSP safety pro-

gram: methods and first results for tricyclic antidepressants and SSRI. Pharmacopsychiatry 1999;32:21-8.

6. Haen E. Bedeutung von Arzneimittelsicherheitsnetzwerken für die Qualitätssicherung der medikamentösen Depressionsbehandlung. In: Gastpar M, Müller WE (Hrsg.). Depressionen. Versorgungsstrukturen und Behandlungsstrategien. Berlin: Springer, 2002:119-32.
7. Hiemke C, Härter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther 2000;85:11-28.
8. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadzic J, et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. J Clin Psychopharmacol 2002;22:502-6.
9. Hiemke C, Weigmann H, Härter S, Dahmen N, et al. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 1994;14:279-81.
10. Jerling M, Lindström K, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. Ther Drug Monit 1994;16: 368-74.
11. Kremers P. In vitro tests for predicting drug-drug interactions: the need for validated procedures. Pharmacol Toxicol 2002;91:209-17.
12. Moore LB, Goowin B, Jones SA, Wisley Serabijt-Singh CJ, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:7500-2.
13. Preskorn SH, Baker B. Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. JAMA 1997;277:1682.
14. Ramanathan M. A method for estimating pharmacokinetic risks of concentration-dependent drug interactions from preclinical data. Drug Metab Disposition 1999;27:1479-87.
15. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, et al. Acute heart rejection due to St. John's wort. Lancet 2000;355:548-9.
16. Stockley I. Drug Interactions 6th Edition. Nottingham: Pharmaceutical Press, 2002.
17. Szegedi A, Wiesner J, Hiemke C. Improved efficacy and fewer side effects under clozapine treatment after addition of fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 1995;15:141-3.
18. Weigmann H, Gere S, Zeisig A, Müller M, et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. Therapeutic Drug Monit 2001;23:410-3.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Veränderte Wirksamkeit von Arzneimitteln bei Suchterkrankungen

Norbert Wodarz und Monika Johann, Regensburg*

Suchtmittelmissbrauch oder -abhängigkeit sind in Deutschland weit verbreitet. Veränderungen der erwünschten, aber auch der unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln können bei Suchterkrankungen durch direkte Interaktionen mit dem Suchtmittel oder durch suchtmittelbedingte Komplikationen wie Intoxikation, Entzug, Organschäden, bedingt sein.

Regelmäßiger Alkohol-Konsum über 1‰ induziert Cytochrom P450 (CYP)-2E1 mit entsprechenden Auswirkungen auf hierüber metabolisierte Substanzen. Das Auftreten eines Antabus®-ähnlichen Syndroms bei Alkohol-Konsum muss bereits bei Einmalgabe verschiedener Pharmaka bedacht werden. Pharmakodynamisch sind unter Alkohol-Wirkung besonders die erhöhte Sensitivität gegenüber zentralen und hypotensiven Arzneimittelwirkungen und die erhöhte Hypoglykämie-Neigung zu beachten.

Durch regelmäßiges Rauchen kann CYP1A2 bis zum 6fachen des Ausgangswerts induziert werden und damit Arzneimittelwirkspiegel erheblich reduzieren (z. B. bei Neuroleptika wie Clozapin, Olanzapin).

Die für die Arzneimittelwirksamkeit schwerwiegendste Suchtmittelfolgeerkrankung stellt die Leberzirrhose dar, die in etwa 80 % der Fälle Alkohol-toxisch bedingt ist. Für die dann notwendige Dosisanpassung hepatisch metabolisierter Arzneimittel ist die Kenntnis der Eigenschaften des zu verabreichenden Arzneimittels unabdingbar.

Arzneimitteltherapie 2003;21:336-41.

Die diagnostischen Kriterien einer Abhängigkeitserkrankung sowohl nach dem für uns gültigen ICD-10 (international classification of diseases) [1] als auch nach dem international häufig eingesetzten angloamerikanischen DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders) [2] sind zunächst unabhängig von der konsumierten Substanz. Erst im zweiten Schritt wird bei Vorliegen einer Abhängigkeit die hierfür verantwortliche Hauptsubstanz kodiert. Die Größenordnung des Problems soll Abbildung 1 verdeutlichen.

Veränderungen der pharmakologischen Wirksamkeit von Arzneimitteln bei Suchterkrankungen können bedingt sein durch:

- Interaktionen mit dem Suchtmittel
- Auftreten suchtmittelbedingter Komplikationen, wie zum Beispiel Intoxikation, Entzug, Organschäden

Interaktionen mit Alkohol

75 % der nach eher vorsichtiger Schätzung 1,7 Mio. Alkohol-Abhängigen in Deutschland suchen mindestens einmal pro Jahr einen niedergelassenen Arzt auf. 20 bis 25 % der stationären Aufnahmen in internistischen Abteilungen erfolgen zur (Mit-)Behandlung von Alkohol-Folgeerkrankungen. Da rein statistisch Alkohol auch bei Unfällen zu einem hohen Prozentsatz beteiligt ist, finden sich entsprechende Patienten vergleichbar häufig in operativen Fachgebieten [3].

Pharmakologie des Alkohols

Alkohol wird häufig aufgrund seiner extrem weiten Verbreitung in der Bevölkerung als „soziales Pharmakon“ bezeichnet. Pharmakologisch lässt es sich als Narkotikum mit breitem Exzitationssta-

dium, aber extrem schmaler Narkosebreite auffassen. Die Metabolisierungswege zeigt Tabelle 1 [4].

Wechselwirkungen bei der Absorption

Zwar sind durch Veränderungen der Magenentleerung (z. B. Prokinetika, Erythromycin), der Löslichkeit von Pharmaka, wie auch durch Veränderungen

**Vortrag beim 3. Regensburger Symposion zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)*

Für die Verfasser:

Dr. med. Norbert Wodarz, klinische Suchtmittelmedizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84, 93052 Regensburg, E-Mail: norbert.wodarz@bzkl.uni-regensburg.de

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

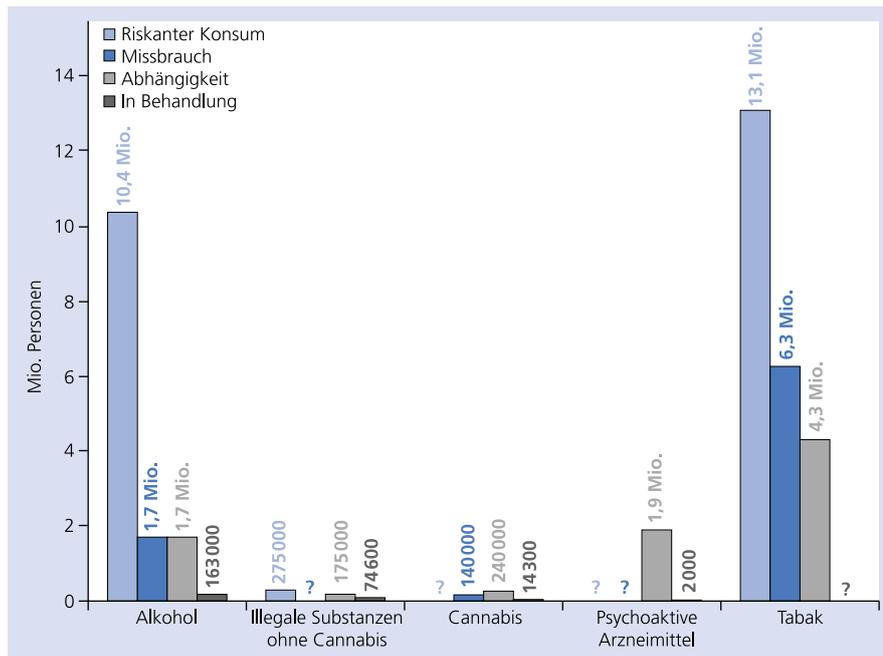


Abb. 1. Prävalenz des Konsums psychoaktiver Substanzen in Deutschland 2000 [http://www.ift.de/IFT_deut/Daten/praevalenz.htm]

des gastralen First-Pass (z. B. H₂-Antagonisten) Interaktionen denkbar und tierexperimentell nachgewiesen, eine klinische Relevanz ist allerdings eher fraglich [5].

Wechselwirkungen bei der Metabolisierung

Hier sind durch Alkohol auch klinisch bedeutsame Interaktionen bekannt [4, 6, 7]. Bei *einmaliger/kurzzeitiger* Alkohol-Zufuhr kommt es für die Dauer der Wirkung zu einer kompetitiven Hemmung des Abbaus konkurrierender Substrate. Dies kann beispielsweise den verzögerten Abbau von Digitalispräparaten

bedingen wegen Konkurrenz um die Alkohol-Dehydrogenase (ADH). Bei Methanol-Vergiftung kann die kompetitive Hemmung der ADH durch Ethanol therapeutisch genutzt werden, um den Anfall toxischer Methanol-Metaboliten zu reduzieren.

Bei *länger dauernder/regelmäßiger* Alkohol-Zufuhr (>1%, erkennbar z. B. am Auftreten einer erhöhten Alkoholverträglichkeit) kommt es hingegen zu einer Induktion des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2E1 bis zum 4- bis 10fachen des Ausgangswerts. Bei Dosisreduktion oder Absetzen des Alkohols kann dies zu einer *erhöhten Eliminationsrate* und damit zu *verminderten*

Wirkspiegeln von über CYP2E1 metabolisierten Arzneimitteln führen [8] (Tab. 2).

Über die rein pharmakokinetische Interaktion hinaus besteht häufig aufgrund einer Kreuztoleranz eine *verminderte Sensitivität* gegenüber zentral wirksamen Pharmaka, zum Beispiel Benzodiazepinen.

Für einige Substanzen entstehen bei Abbau über CYP2E1 potentiell hepatotoxische Metaboliten. Bei einer Enzyminduktion durch Alkohol wird für folgende Substanzen ein erhöhter Anfall entsprechender Metaboliten und damit ein erhöhtes Risiko für eine *Hepatotoxizität* angenommen:

- Anästhetika (Enfluran, Halothan)
- Paracetamol
- Isoniazid
- Tetrachlormethan und andere industrielle Lösungsmittel

Diverse Pharmaka können durch Interaktion mit Alkohol ein so genanntes *Antabus-Syndrom* auslösen. Wenngleich nicht gesichert, geht man davon aus, dass die Akkumulation des bei der ADH-Reaktion entstehenden *Acetaldehyds* zum Auftreten des Antabus-Syndroms führt. Zur typischen Symptomatik gehören:

- Flush
- Kopfschmerz
- Hypotension
- Tachykardie
- Erbrechen
- Dyspnoe
- Schwitzen
- Verwirrtheit
- Krampfanfall

In diesem Sinne wurde in den 70er Jahren mit Metronidazol, in der Folge überwiegend mit Disulfiram versucht, Rückfällen bei Alkohol-Abhängigen vorzubeugen. Metaanalysen belegen die wenig überzeugende Wirksamkeit in dieser Indikation [9].

Die Induktion eines Antabus-Syndroms wurde beobachtet bei

- Disulfiram (Antabus®)
- Oraln Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen der ersten Generation)
- Antibiotika (z. B. Cephalosporinen mit N-Methylthiotetrazolring wie Cefamandol, Cefoperazon; Metro-

	Alkoholdehydrogenase (ADH)	Mikrosomales Ethanol oxidierendes System (MEOS)	Katalase
Anteil an der Alkoholelimination	90 % bei Blutspiegel < 1‰	10 % (bei Blutspiegel > 1‰)	1 %
Cytochrom P450 beteiligt	Nein	Ja (CYP2E1)	Nein
Stimulation durch chronischen Alkoholkonsum	Nein	Ja	Nein
Lokalisation	Zytosol	Endoplasmatisches Retikulum	Peroxisomen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Über CYP2E1 metabolisierte Arzneistoffe, die mit Alkohol pharmakokinetisch interagieren können

– Anästhetika (z. B. Enfluran, Halothan)
– Antiepileptika (z. B. Phenytoin)
– Antihypertensiva (z. B. Propranolol)
– Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon, Warfarin)
– Benzodiazepine (z. B. Diazepam)
– Isoniazid
– Methadon
– Orale Antidiabetika (z. B. Tolbutamid)

nidazol, Chloramphenicol, Griseofulvin)

- Chloralhydrat
- Zytostatika (z. B. Procarbazin, Furazolidin)
- Antiepileptika (z. B. Phenytoin)

In der Regel verlaufen diese deutlich leichter als die durch Disulfiram ausgelöste Reaktion.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Zunächst ist anzumerken, dass entsprechende Studien typischerweise an jungen, gesunden Probanden mit Einmalgaben von Alkohol erfolgen. Es liegen nur wenige Studien an Alkohol-Abhängigen vor. Dabei wurden interferierende Faktoren wie Phase des Entzugs oder Leberinsuffizienz kaum kontrolliert.

In der Regel zeigt sich ein *additiver Effekt* zwischen der Alkohol-Eigenwirkung und der Wirkung bestimmter Arzneimittel [5]: Alkohol führt zu einer erhöhten *Vasodilatation*, was den blutdrucksenkenden Effekt von Antihypertensiva wie ACE-Hemmern, Clonidin, Diuretika oder organischen Nitraten deutlich erhöhen kann. Unter einer antidiabetischen Medikation steigt das Hypoglykämie-Risiko deutlich, zum einen durch die Alkohol-induzierte *Hemmung der Gluconeogenese*, zum anderen durch die bei chronischem Alkohol-Konsum eintretende *Entleerung der Glycogenspeicher*. Insbesondere die *sedierenden Effekte* zentral wirksamer Arzneimittel, zum Beispiel Benzodiazepine, Opiate (Methadon) und H₁-Rezeptor-Antagonisten (z. B. „niedrig potente“ Neuroleptika, trizyklische

Antidepressiva), werden durch Alkohol deutlich verstärkt. Dabei kommt es bereits zu einer Einschränkung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Reaktionsgeschwindigkeit), bevor klinisch eine Sedierung auffällt. Dies trägt zu einer erheblich erhöhten Unfallgefährdung bei.

Andererseits können Intoxikationen aufgrund der Interaktion bereits früher eintreten, als nach der jeweiligen Einzeldosis zu erwarten wäre. Bei zerebraler Vorschädigung oder eingeschränkter Kompensationsbreite (z. B. höheres Lebensalter) kann es durch die Kombination von *Benzodiazepinen* und Alkohol zu paradoxen Erregungszuständen kommen.

Bei Kombination von *tri-/tetrazyklischen Antidepressiva* mit Alkohol kann es nicht nur zu einer Addition sedierender Eigenschaften kommen, sondern auch zu einer Zunahme kardialer Arrhythmieeigung, Blutdruckabfall und einer erhöhten Krampfneigung. Dies erklärt das erhöhte Risiko von generalisierten Krampfanfällen beim Einsatz von *tri-/tetrazyklischen Antidepressiva* während eines Alkohol-Entzugs.

Die Interaktion von *Neuroleptika* mit Alkohol ist kaum systematisch untersucht. Beim Einsatz von H₁-antagonistisch wirksamen, so genannten „niedrig potenten“ Neuroleptika ist die deutliche Zunahme der sedierenden Wirkung bekannt.

Bei gleichzeitiger Gabe von *Clomethiazol* und Alkohol kann es zu einer dramatischen Zunahme der ZNS-Wirkungen, bis hin zum Atemstillstand kommen. Daran beteiligt ist auch, dass Alkohol die normalerweise sehr schlechte orale Bioverfügbarkeit (etwa 10%) des Clomethiazols deutlich erhöht und gleichzeitig dessen First-Pass-Effekt deutlich vermindert.

Bei Kombination von Alkohol mit *nicht-steroidalen Antiphlogistika* findet sich ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen. Insbesondere bei Kombination von Alkohol mit Acetylsalicylsäure wurden zwei spezifische Syndrome klinisch beschrieben:

- Ponte-Vedra-Syndrom: gegenseitige Verstärkung der antikoagulatorischen

Wirkung mit erhöhter Blutungsneigung

- Syndrom des akuten Flankenschmerzes bis hin zu akutem Nierenversagen. Pathophysiologischer Hintergrund ist dabei die Kombination eines reduzierten intravasalen Volumens im Rahmen eines Alkohol-Exzesses mit der Prostaglandin-Synthese-Hemmung durch Acetylsalicylsäure. Hierdurch kommt es zu einer Reduktion des renalen Blutflusses bis hin zur tubulären Nekrose.

Auch bei der sehr häufigen Kombination von *Rauchen* und Alkohol kommt es zu additiven Wirkungen auf das kardiovaskuläre und zentrale Nervensystem. Durch die Induktion des mikrosomalen Ethanol oxidierenden Systems (MEOS) ist eine Potenzierung der Karzinogenität diverser Tabakbestandteile beschrieben. Darüber hinaus liegen einige tierexperimentelle Befunde über eine Potenzierung der negativen Auswirkungen der Kombination Alkohol und Rauchen auf den Verlauf einer Schwangerschaft vor [10].

Interaktionen mit Tabakrauch

Eine genaue Zuordnung des für Interaktionen relevanten Agens ist schwierig, da Tabakrauch etwa 4000 chemische Einzelsubstanzen enthält, die bislang nur zum Teil charakterisiert sind. Nachgewiesen ist eine Induktion der CYP1A2 bis zum 6fachen des Ausgangswerts bei regelmäßigem Tabak-Konsum. Dadurch sind klinisch relevante Reduktionen von Arzneimittel-Wirkspiegeln gut dokumentiert. Analog muss bei aufhörwilligen Rauchern auf einen möglichen Wirkspiegelanstieg durch eine nachlassende Enzyminduktion geachtet werden [11]. Besonders betroffene Substrate der CYP1A2 zeigt Tabelle 3.

Interaktionen mit illegalen Drogen

Der Konsum illegaler Drogen stellt, verglichen mit Alkohol und Nicotin, volkswirtschaftlich ein eher untergeordnetes Problem dar. Allerdings erfahren Kon-

Tab. 3. Über CYP1A2 metabolisierte Arzneistoffe, die bei täglichen Rauchern verminderte Wirkspiegel aufweisen können

- Antiarrhythmika (z. B. Mexiletin, Propafenon)
- Estradiol
- Fluvoxamin
- Naproxen
- Neuroleptika (z. B. Clozapin, Olanzapin)
- Ondansetron
- Paracetamol
- Propranolol
- Tacrin
- Theophyllin
- Verapamil
- Warfarin
- Zolpidem
- Coffein

sumenten illegaler Drogen aufgrund der ordnungspolitischen Bedeutung ein hohes öffentliches Interesse.

Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist zu beachten, dass der heute in der Szene weit verbreitete *polyvalente* Missbrauch („einwerfen, was gerade da ist“) der von einigen „Usern“ durchaus beabsichtigte Versuch ist, pharmakodynamische Wechselwirkungen im (unkontrollierten) Humanexperiment zum Erleben eines „neuen Kick“ einzusetzen. Dies führt zur Einführung charakteristischer Szenenamen für „beliebte“ Kombinationen, deren erhöhtes Risiko für unerwünschte, beispielsweise kardiovaskuläre Interaktionen zugunsten der beabsichtigten psychotropen Wirkung in Kauf genommen wird (z. B. „speedball“ für die i. v. Kombination von Heroin und Cocain).

Klinisch steht hier die Sicherung des Überlebens im Zentrum der Bemühungen. Falls möglich, sollte die Verabreichung weiterer, möglicherweise interagierender Substanzen vermieden werden. Nach Abklingen der Intoxikation kommt es häufig zum Auftreten von *Entzugssyndromen*, für die aber gut evaluierte Behandlungsmöglichkeiten bestehen [12].

Für die klinische Praxis bedeutsamer ist die Beachtung der Pharmakokinetik bei Patienten mit regelmäßiger Zufuhr definierter Substanzen. Dies gilt besonders für Drogenabhängige, die in einer Substitutionsbehandlung stehen.

Die in Deutschland gebräuchlichsten Substanzen dafür sind Methadon oder Buprenorphin. Aufgrund der überwiegenden (aber nicht ausschließlichen) Metabolisierung über die CYP 3A4 können eine Vielzahl von Interaktionen auftreten, die möglicherweise eine Dosisanpassung des Substitutionsmittels notwendig machen können. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die *Enzyminduktoren*, die möglicherweise eine *Dosiserhöhung* des Substitutionsmittels notwendig machen und über die *Enzyminhibitoren*, die möglicherweise eine *Dosisreduktion* des Substitutionsmittels notwendig machen.

Klinisch eher relevant ist der gleichzeitige Einsatz von CYP 3A4-Induktoren, da bei nachlassender Wirkung des Substitutionsmittels zwar noch kein klinisch manifestes Entzugssyndrom auftreten muss, aber ein erhöhtes Risiko von *Beigebrauch* besteht. Dies wiederum erhöht das Risiko eines Behandlungsabbruchs [3].

Ein Substanzmittelmisbrauch oder eine Abhängigkeit kann zu spezifischen Folgeschäden an diversen Organsystemen führen. Schädigungen der Leber erhöhen das Risiko pharmakokinetischer Interaktionen für hepatisch eliminierte Arzneimittel beträchtlich. Dies trifft insbesondere für den Extremfall der Schädigung, die Leberzirrhose, zu.

Auswirkungen einer Leberzirrhose auf die Arzneimitteltherapie

Etwa 80% der Leberzirrhosen sollen Alkohol-toxisch bedingt sein. In Deutschland wird die Zahl an Todesfällen aufgrund einer Alkohol-induzierten Leberzirrhose auf etwa 16000 bis 18000 pro Jahr geschätzt. In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (z. B. Trinkmenge, Geschlecht, Genetik) sollen 8 bis 20% der Alkohol-Abhängigen eine Leberzirrhose entwickeln.

Drogenabhängige mit i. v. Konsum haben ein erheblich erhöhtes Risiko für eine Infektion mit *Hepatitis C*. Auch in dieser Gruppe zeigt sich eine erhöhte Inzidenz an Leberzirrhosen. Ursächlich ist dabei am ehesten eine Kombination aus chronischer Hepatitis C mit zumindest intermittierendem Alkohol-Konsum. Im Verlauf von 15 bis 25 Jahren ist bei etwa 20 bis 30% der Patienten mit chronischer Hepatitis C mit dem Auftreten einer Leberzirrhose zu rechnen. Die erhebliche Letalität der Drogenabhängigkeit ist allerdings dabei unberücksichtigt.

Mögliche Ursachen einer veränderten Pharmakokinetik für hepatisch metabolisierte Substanzen sind

- verminderter First-Pass-Metabolismus,

Tab. 4. Über CYP 3A4 metabolisierte Arzneistoffe, die mit Opiaten pharmakokinetisch interagieren können

Inhibitoren	Induktoren
<ul style="list-style-type: none"> – Calciumantagonisten – Cimetidin – Ciclosporin – Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin, Norfloxacin) – Grapefruit – HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir) – Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol) – Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin) – Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Fluvoxamin, Fluoxetin) 	<ul style="list-style-type: none"> – Antiepileptika (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin) – Glucocorticoide – Johanniskraut – Rifampicin – Virustatika (z. B. Nevirapin)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- verminderte hepatische Metabolisierung durch den reduzierten portalen Blutfluss,
- verminderte Proteinbindung durch Hypalbuminämie bei reduzierter Lebersyntheseleistung.

Alle drei Mechanismen führen letztlich zu *erhöhten Arzneimittel-Wirkspiegeln* [5, 13].

In Abhängigkeit vom im Vordergrund stehenden Mechanismus kann die sinnvollste Strategie der Dosisanpassung variieren. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Kapazität des Cytochrom-P450-Enzymsystems und damit der oxidative Abbau von Arzneimitteln (Phase-I-Reaktion) meist stärker eingeschränkt als die Konjugationsreaktionen (Phase-II-Reaktion).

Arzneimittel mit ausgeprägtem First-Pass-Metabolismus

Tabelle 5 zeigt Arzneimittel, die als so genannte „*high extraction drugs*“ einen sehr hohen First-Pass-Metabolismus aufweisen. Bei eingeschränkter Leberleistung kann es durch weitgehenden Wegfall des First-Pass-Metabolismus initial rasch zu sehr hohen Wirkspiegeln kommen. Abhängig von der therapeutischen Breite der einzusetzenden Substanz ist es sinnvoll, die *Initialdosis* auf 25 bis 50 % des üblichen zu reduzieren. Da für diese Präparate natürlich

Tab. 5. Arzneistoffe mit hohem First-Pass-Metabolismus, bei denen bei Leberzirrhose mit starkem Initialanstieg der Wirkspiegel zu rechnen ist („high extraction drugs“)

- Antidepressiva (z. B. Desipramin, Doxepin, Imipramin)
- Benzodiazepine (z. B. Midazolam, Triazolam)
- Betablocker (z. B. Metoprolol, Propranolol)
- Calciumantagonisten
- Bromocriptin
- Clemastil
- Clomethiazol
- Dihydroergotamin
- Glyceroltrinitrat
- Morphin
- Naltrexon
- Pentazocin
- Pentoxifyllin
- Pravastatin
- Propafenon
- Sulpirid

auch insgesamt die Clearance in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberfunktionseinschränkung reduziert ist, sollte auch die *Erhaltungsdosis* zunächst halbiert werden. Unter engmaschiger Überwachung klinischer und laborchemischer Parameter kann danach ein vorsichtiges Auftitrieren erfolgen.

Arzneimittel mit geringem First-Pass-Metabolismus

Tabelle 6 gibt eine Zusammenfassung so genannter „*low extraction drugs*“. Diese Substanzen unterliegen keinem relevanten First-Pass-Metabolismus. Eine Anpassung der *Initialdosis* ist folglich nicht notwendig. Allerdings zeigen sie üblicherweise eine hohe Proteinbindung, sodass aufgrund der Hypalbuminämie mit einem *erhöhten freien Wirkspiegel* zu rechnen ist. Daher sollte die *Erhaltungsdosis* zunächst vermindert (z. B. halbiert) und im weiteren bei Bedarf vorsichtig auftitriert werden.

Arzneimittel mit mäßigem First-Pass-Metabolismus

Tabelle 7 gibt einen Überblick über so genannte „*intermediate extraction drugs*“. Hier können beide Mechanismen beeinträchtigt sein. Praktisch kommt es allerdings meist nicht zu signifikanten Veränderungen der Bioverfügbarkeit, die Clearance-Reduktion erreicht aber sehr wohl ein klinisch relevantes Ausmaß. Vorsichtshalber sollte die *Initialdosis* eher im unteren des üblichen Bereichs gewählt werden, die *Erhaltungsdosis* sollte ähnlich des Vorgehens bei den so genannten „*high-extraction drugs*“ halbiert und im Folgenden, angepasst an klinische und laborchemische Parameter, langsam auftitriert werden.

Tabelle 8 liefert eine Zusammenfassung des therapeutischen Vorgehens beim Einsatz hepatisch metabolisierter Arzneimittel bei Patienten mit einer Leberzirrhose.

Weitere Auswirkungen einer Leberzirrhose

Auch *pharmakodynamische* Veränderungen in Folge einer Leberzirrhose sind bekannt [5].

Tab. 6. Substanzen mit niedrigem First-Pass-Metabolismus aber hoher Proteinbindung („low extraction drugs“)

- Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Valproinsäure)
- Benzodiazepine (z. B. Diazepam, Lorazepam, Oxazepam, Temazepam)
- Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen, Indometacin)
- Phenprocoumon
- Rifampicin
- Tetracycline

So steigt auch das Nebenwirkungsrisiko renal eliminerter Substanzen. Bekanntes Beispiel ist das gehäufte Auftreten von Elektrolyt-Entgleisungen wie auch eines hepatorenenalen Syndroms unter Behandlung mit Furosemid. Auch die Nierentoxizität der Aminoglykosid-Antibiotika scheint deutlich zuzunehmen. Die Sensitivität des ZNS bei Einsatz von Psychopharmaka ist deutlich erhöht.

Als adaptive Veränderung in Folge einer Leberzirrhose kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Durch entsprechende Interaktion kann es beim Einsatz von ACE-Hemmern oder nicht-steroidalen Antiphlogistika zu Hypotension bis hin zum akuten Nierenversagen kommen.

Auch pathophysiologische Veränderungen, die sich aus einer Leberzirrhose ergeben, können durch bestimmte Arzneimittel verschlechtert werden. So erhöhen Calciumantagonisten zusätzlich den bereits bestehenden Pfortaderhochdruck. Beta-Lactam Antibiotika redu-

Tab. 7. Intermediate extraction drugs

- Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Risperidon)
- Antidepressiva (z. B. Fluoxetin, Nortriptylin)
- Codein
- Ciclosporin
- Diclofenac
- Isoniazid
- Metoclopramid
- Omeprazol
- Ondansetron
- Paracetamol
- Pethidin
- Ranitidin
- Zolpidem

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 8. Praktisches Vorgehen beim Einsatz hepatisch metabolisierter Arzneimittel bei Patienten mit Leberzirrhose

	Low extraction drugs	Intermediate extraction drugs	High extraction drugs
Arzneimittel	siehe Tab. 5	siehe Tab. 6	siehe Tab. 7
Bioverfügbarkeit	Unverändert	Selten erhöht	Erhöht
Clearance	Vermindert (bei ausgeprägter Proteinbindung ggf. erhöht)	Vermindert	Vermindert
Startdosis	Unverändert	Im unteren Bereich	Reduktion auf 25 bis 50 %
Erhaltungsdosis	Reduzieren (z. B. halbieren), vorsichtig aufdosieren	Halbieren, vorsichtig aufdosieren	Halbieren, vorsichtig aufdosieren

zieren zusätzlich die bereits verminderte Synthese Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren.

Für die Einschränkung der hepatischen Clearance lässt sich festhalten, dass es leider bislang keine verlässliche klinische oder laborchemische Methode zur Abschätzung des Schweregrads gibt, wie sie für renal eliminierte Substanzen anhand der Berechnung der glomerulären Filtrationsrate erfolgen kann.

Deshalb sollten folgende Grundregeln beim Einsatz von hepatisch metabolisierten Substanzen bei Leberfunktionseinschränkung berücksichtigt werden:

- Kenntnis der Eigenschaften der verabreichten Substanzen
 - Vorsichtige Dosierung (Initial- und/oder Erhaltungsdosis)
 - (Un-)erwünschte Wirkungen engmaschig anhand klinischer und laborchemischer Merkmale kontrollieren
- Abschließend sei darauf hingewiesen, dass sowohl das Auftreten von (un-)erwünschten, als auch das Ausbleiben von erwünschten Wirkungen eingesetzter Arzneimittel bei Abhängigkeitskranken möglicherweise häufiger auf nicht pharmakologische Mechanismen zu-

rückzuführen ist. So ist ein wesentliches Problem Abhängigkeitskranker die immanente Ambivalenz zwischen Substanzfreiheit und -konsum, welche das Erreichen einer stabilen Compliance im Einzelfall sehr schwierig gestalten kann. Gerade diese Patientengruppe zeigt sich häufig übermäßig skeptisch gegenüber verordneten Arzneimitteln.

Somit bleiben dem Arzt beim Umgang mit Abhängigen, egal ob derzeit suchtmittelabstinent oder -konsumierend, zwei grundlegende Probleme zu bewältigen:

- Intensive Motivationsarbeit zur Verbesserung der Compliance (Kernbereich suchtmedizinischer Arbeit) [14]
- Kenntnis der möglichen Interaktionen zwischen Suchtmittel/Substitut und medizinisch notwendigen Pharmaka

Zum letzten Punkt hat die vorliegende Arbeit hoffentlich einige Anregungen geben können.

Literatur

1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: 1992.

2. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 1996.
3. Wodarz N. Abhängigkeitserkrankungen. In: Bach O, Geyer M, Scholz M, ed. Lehrbuch der Psych-Fächer. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth, 2000:117-44.
4. Ramskogler K, Hertling I, Riegler A, Semler B, et al. Possible interaction between ethanol and drugs and their significance for drug therapy in the elderly. Wien Klin Wochenschr 2001;113:363-70.
5. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Safety: An Intern J Med Toxicol Drug Exp 1997;17:47-73.
6. Gellert J. Drug interactions in alcoholics. Dtsch Med Wochenschr 1987; 112:268-9.
7. Meier PJ. Alcohol, alcoholism and drugs. Schweiz Med Wochenschr 1985;115:1792-803.
8. Oneta CM, Lieber CS, Li J, Ruttimann S, Schmid B, et al. Dynamics of cytochrome P₄₅₀2E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. J Hepatol 2002;36:47-52.
9. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. Addiction 2002;97:265-77.
10. Lieber CS, Abittan CS. Pharmacology and metabolism of alcohol, including its metabolic effects and interactions with other drugs. Clin Dermatol 1999;17:365-79.
11. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. J Clin Psychopharmacol 2003;23:119-7.
12. Wodarz N. Stoffgebundene und nicht stoffgebundene Süchte. In: Schölmerich J, ed. Medizinische Therapie in Klinik und Praxis. Berlin: Springer, 2003:1312-23.
13. Krähenbühl S. Pharmakokinetische Prinzipien der Dosisanpassung. In: Schölmerich J, ed. Medizinische Therapie in Klinik und Praxis. Berlin: Springer, 2003:25-33.
14. Wodarz N, Johann M. Alkoholabhängigkeit erkennen – Motivationale Intervention – Strategien der Therapie. Neurologe und Psychiater 2001;11:41-6.

QT-Zeit-Verlängerung

Wann wird sie relevant?

Michael Laule, Verena Stangl und Karl Stangl, Berlin*

Synkopen und plötzlicher Herztod bei klinisch unauffälligem kardialen Phänotyp basieren zum Teil auf Herzrhythmusstörungen, die mit einer Verlängerung der QT-Zeit im EKG einhergehen. Die Molekulargenetik hat entscheidend zur Erkenntnis beigetragen, dass das QT-Syndrom („long QT syndrome“, LQTS) eine so genannte „Ionenkanalerkrankung“ ist, dem zum einen Mutationen in den kodierenden Genen des langsamen und schnellen Kalium-Kanals mit Funktionsminderung („loss of function“), zum anderen Mutationen im Gen des kardialen Natrium-Kanals mit Funktionszunahme („gain of function“) zugrunde liegen. Weit häufiger als die kongenitalen LQTS-Varianten sind erworbene Formen, die durch eine Vielzahl von repolarisationsverlängernden Medikamenten induziert werden. Eine Genotyp-basierte Betrachtung des LQTS verbessert heute die Risikostratifizierung der Patienten, erlaubt spezifische therapeutische Ansätze und erleichtert wahrscheinlich die Identifizierung einer erblich bedingten Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln.

Arzneimitteltherapie 2003;21:342-8.

Das QT-Syndrom (LQTS)

Herzrhythmusstörungen gehören zu den häufigsten Manifestationen kardialer Erkrankungen. Während die überwiegende Mehrzahl vital bedrohlicher Rhythmusstörungen auf dem Boden einer strukturellen Herzerkrankung entsteht, erscheinen 5 bis 10% der Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden, im klinischen Phänotyp primär unauffällig. Heute weiß man, dass bei einem Teil dieser Patienten die entsprechenden Arrhythmien aus Veränderungen der Leitfähigkeit von Ionenkanälen, so genannten „Kanalopathien“, resultieren. Die Molekulargenetik hat in den letzten Jahren einen entscheidenden Beitrag zum besseren Verständnis dieser „Kanalopathien“ geleistet, im wesentlichen handelt es sich um funktionell bedeutsame Mutationen in Genen, die Ionenkanalproteine kodieren, die entweder mit einer Funktionsminderung/-verlust („loss of function“) oder aber einer Funktionssteigerung („gain of function“) des jeweiligen Ionenkanals einhergehen. Diese Funktionsänderungen bilden die elektrophysiologische Grundlage für

QT-Syndrome sowie für das *Brugada-Syndrom*. Die klinische Relevanz dieser Syndrome wird dadurch erhöht, dass eine Vielzahl pharmakologischer Substanzen die Funktion des Natrium-Kanals und der verschiedenen Kalium-Kanäle moduliert und eine hereditäre Suszeptibilität weiter verstärken kann (z. B. erworbene QT-Syndrome).

Für den klinisch tätigen Arzt bedeutet dies, dass ein besseres pathophysiologisch-molekularbiologisches Verständnis der genetischen Grundlage von Herzrhythmusstörungen eine wertvolle Hilfestellung bei der Diagnostik geben mag. Darüber hinaus ergeben sich aus den detaillierten genetischen Informationen eine verbesserte Risikostratifizierung und möglicherweise kausal angreifende genterapeutische Ansätze.

1957 wurde von *Jervell* und *Lange-Nielson* (*JLN*) erstmals ein Syndrom mit autosomal-rezessivem Erbgang beschrieben, das mit einer QT-Zeit-Verlängerung im EKG, rezidivierenden Synkopen und angeborener Innenohrschwerhörigkeit einhergeht [1]. Heterozygote Formen sind entweder klinisch unauffällig oder weisen nur geringe

Veränderungen der QT-Zeit auf. Die Prävalenz des *JLN-Syndroms* wird bei 4- bis 15-jährigen Kindern auf 1,6 bis 6/Million geschätzt.

Romano und Ward berichteten später über eine andere, häufiger vorkommende Variante des LQTS, das einen autosomal-dominanten Erbgang aufweist und nicht mit Hörschäden assoziiert ist [2, 3]. Die Häufigkeit dieses Syndroms wird mit etwa 1/10 000 Lebendgeburten angegeben [4]. In Anbetracht der steigenden Zahl von asymptomatischen Trägern der entsprechenden Mutationen ist diese Zahl wahrscheinlich noch unterschätzt.

**Vortrag beim 3. Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)*

*Für die Verfasser:
Prof. Dr. Karl Stangl, Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Charité Campus Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin*

Zum besseren Verständnis der dem LQTS zugrundeliegenden Pathophysiologie sei ein kurzer propädeutischer Exkurs in die Entstehung des kardialen Aktionspotentials erlaubt: Die Depolarisation von Myokardzellen wird vom Einstrom positiv geladener Ionen (Na^+ und Ca^{2+}) über den Natrium-Kanal und die L-Typ- und T-Typ-Calciumkanäle getragen. Zur Repolarisation kommt es, wenn der Auswärtsstrom positiver Ladungsträger in Form von Kalium-Ionen über die verschiedenen Kalium-Kanäle den abnehmenden Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} übersteigt. Im Kontext des LQTS sind vor allem der langsame Kalium-Auswärtsstrom (I_{Ks} [s = slow]) und der schnelle Kalium-Auswärtsstrom (I_{Kr} [r = rapid]) relevant. Die unterschiedlichen Ionenströme laufen über Ionenkanäle der Zellmembran und des sarkoplasmatischen Retikulums. Diese Kanäle bestehen aus komplexen Kanalproteinen, die transkriptionell reguliert werden.

Bei der Entstehung von LQTS sind folgende Szenarien denkbar, die zu einer Verlängerung des Einzelpotentials und konsekutiv des Summenpotentials im EKG führen:

- „Loss of function“ – Mutationen in den kodierenden Genen des langsamen und schnellen Kalium-Kanals mit der Konsequenz, dass der Auswärtstransport positiver Ladungsträger verzögert abläuft und sich das Aktionspotential deshalb verlängert.
- „Gain of function“ – Mutationen in den kodierenden Genen des kardialen Natrium-Kanals mit der Konsequenz, dass der Einstrom von Na^+ verstärkt ist und daher – trotz normaler Kalium-Auswärtsströme – die Repolarisation verlängert ist.
- Kombinationen aus „loss und gain of function“

Die Verlängerung der Repolarisation verspätet darüber hinaus die Inaktivierung der Calcium-Kanäle. Der daraus resultierende späte Calcium-Einstrom trägt mit zur Bildung von *frühen Nachdepolarisationen* („early afterdepolarisations“, EADs) bei, die eine Schwellenamplitude erreichen und ventrikuläre

Arrhythmien triggern können. Einige Regionen des Ventrikels, vor allem im subendokardialen Bereich, scheinen eher prolongierte Repolarisationen und EADs zu zeigen, die resultierende Heterogenität der Repolarisation führt typischerweise zum Auftreten von *Torsade-de-Pointes-Tachykardien*.

Seit Keating 1991 erstmals ein LQTS-Gen auf Chromosom 11 kartierte, wurden bis heute über 150 funktionell bedeutsame Mutationen in wenigstens fünf Kandidatengenen, die zum LQTS führen, identifiziert [5]. In der Regel kodieren diese mutierten Gene Proteine, die am strukturellen und funktionellen Aufbau von Ionenkanälen beteiligt sind. Eine Ausnahme bildet eine kürzlich beschriebene Mutation im Gen des Ankyrin-B-Proteins (Chromosom 4q25-27, LQT4-Syndrom) [6]. Ankyrin-B gehört zu einer Gruppe von Proteinen, die für die Verankerung von Ionenkanalproteinen in der Zellmembran notwendig sind. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Mutation die zelluläre Positionierung der Na^+ - K^+ -ATPase und des Na^+ - Ca^{2+} -Austauschers gestört wird.

Von den beschriebenen Genotypen sind LQT1 mit 43 %, LQT2 mit 45 % und LQT3 mit 7 % die weitaus häufigsten.

LQT1

Das betroffene Gen, KCNQ1 (= KV-LQT1), liegt auf Chromosom 11p15.5 und kodiert den Kanal für den langsamen Kalium-Auswärtsstrom I_{Ks} . Dieser Kanal ist aus zwei Proteinen zusammengesetzt, dem Produkt des KCNQ1-Gens und dem Produkt des KCNE1 (= minK)-Gens auf Chromosom 21. Für beide Gene konnten mittlerweile zahlreiche „loss of function“-Mutanten gezeigt werden, die zu einem dominanten LQTS führen können. Sowohl das KCNQ1-Gen als auch das KCNE1-Gen können Varianten enthalten, die in einem Fall zu einem autosomal-dominanten *Romano-Ward-Syndrom* und im anderen Fall zu einem autosomal-rezessiven *JLN-Syndrom* führen. Dies könnte bedeuten, dass ein „gene dose“-Effekt maßgeblich dafür verantwortlich ist, ob es neben der Verlängerung der QT-Zeit auch zu weiteren Organmanifestationen

kommen kann. KCNQ1 wird nicht nur im Herzen sondern auch beispielsweise in Pankreas, Nieren, Plazenta und vor allem in der Stria vascularis des Innenohrs exprimiert, was möglicherweise die Schwerhörigkeit beim JLN-Syndrom erklärt [7].

Bei LQT1 finden sich normale und mutierte KCNQ1-Allele koexprimiert in den Myozyten. Kürzlich wurden rezessive Formen des Romano-Ward-Syndroms ohne Schwerhörigkeit bei Patienten, die homozygot für KCNQ1 waren, beschrieben. Da deren Eltern – wie die Eltern von Erkrankten am JLN-Syndrom – heterozygot für die KCNQ1 Mutation sind, aber ein normales QT-Intervall haben, wurde spekuliert, dass nicht alle KCNQ1-Mutationen klinisch manifest sind oder dass eine variable Penetranz vorliegen kann. So könnten subklinische Verläufe in der Bevölkerung zu finden sein; dies legt die Vermutung nahe, dass diese Patienten eine Prädisposition für Arzneimittel- oder Stress-induzierte Arrhythmien aufweisen. Somit scheint das Arrhythmie-Risiko von der „gene dosage“ abhängig zu sein [8].

LQT2

Auf dem Chromosom 7q35-q36 wurde HERG (Human „ether-a-go-go“ related gene) als kodierendes Gen für den Kalium-Kanal lokalisiert, der für den schnellen Kalium-Auswärtsstrom (I_{Kr}) während der Repolarisationsphase verantwortlich ist. HERG ist im Herz stark exprimiert und kodiert die Hauptuntereinheit des schnellen Kalium-Kanals (I_{Kr}). Das Protein hat wie die anderen Kalium-Kanäle sechs transmembranäre Segmente. Die gefundenen HERG-Varianten sind „loss of function“-Mutationen und reduzieren damit die Repolarisationsströme [9].

LQT3

Anders als bei LQT1 und LQT2 findet sich bei LQT3 eine Funktionsänderung des Natrium-Kanals [10]. Auf Chromosom 3p21-24 wurde mit SCN5A das Krankheitsgen für diesen Kanal identifiziert. Dieser besteht aus vier kompakten Proteinstrukturen, den so genannten Domänen I bis IV, die aus jeweils sechs

alpha-helikalen transmembranären Segmenten aufgebaut sind. Mutationen in SCN5A können die Proteinstruktur des Ionenkanals verändern und somit die Ionenströme beeinflussen. Bei LQT3 wird eine neun Basenpaare umfassende Deletion im SCN5A-Gen, resultierend in einer „gain-of-function“ mit konsekutiver Erhöhung des Natrium-Einstroms, gefunden. Die LQT3-Mutationen produzieren einen persistierenden, Mexiletin- und Tetrodotoxin-sensitiven Natrium-Einstrom in der Plateau-Phase des kardialen Aktionspotentials [11]. Das Resultat ist eine Verlängerung des kardialen Aktionspotentials und ein erhöhtes Risiko für Torsade-de-Pointes-Arrhythmien.

Diagnosestellung

Das LQTS ist eine in der Allgemeinbevölkerung relativ selten auftretende Erkrankung, die sich in einer QT-Verlängerung, Synkope, oder plötzlichem Herztod manifestieren kann. Es wurden Kriterien erarbeitet, die die Diagnose eines LQTS wahrscheinlich machen (Tab. 1) [12,13]. Erfüllt ein Patient diese Kriterien, sollten EKGs bei allen Verwandten ersten Grades geschrieben werden, um weitere, eventuell asymptotische Familienmitglieder zu

Tab. 1. Kriterien, die die Diagnose eines LQTS wahrscheinlich machen (< 1 Punkt = Wahrscheinlichkeit gering, 2–3 Punkte = mittel, > 4 Punkte = hoch) [nach 13]	
EKG-Veränderungen	
– QT _c -Intervall > 480 ms	3
460–470 ms	2
450 ms	1
– Torsade de Pointes	2
– T-Wellen-Alternans	1
– Gekerbte T-Welle in 3 Ableitungen	1
– Niedrige Herzfrequenz (auf das Lebensalter bezogen)	0,5
Synkope	
– Mit Stress	2
– Ohne Stress	1
Angeborene Taubheit/Schwerhörigkeit	0,5
Familienanamnese mit LQTS	1
Unerklärter Tod < 30 Jahre in der Familie	0,5

diagnostizieren. Ebenso sollte bei unerklärtem, plötzlichem Herztod von Kindern oder Jugendlichen eine Evaluation der Familie durchgeführt werden [14]. Da eine Vielzahl von Arzneimitteln, insbesondere Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika, Antipsychotika, Antidepressiva sowie einzelne Antibiotika die Aktivität von Ionenkanälen beeinflussen und die QT-Zeit verlängern können, ist eine genaue Anamneseerhebung erforderlich [15]. Folgende EKG-Veränderungen treten beim LQTS auf (Tab. 2).

QT-Zeit-Verlängerung

Die QT-Zeit entspricht der ventrikulären Depolarisation und Repolarisation und misst vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Es empfiehlt sich folgendes Vorgehen bei der Messung [16]:

- Messung von Hand in einer Extremitätenableitung eines 12-Kanal-EKG, das das Ende der T-Welle am besten zeigt; meist ist die Extremitäten-Ableitung II die günstigste
- Mittelwertbildung über drei bis fünf Schläge
- Messung während der höchsten Plasmakonzentration QT-Zeit-verlängernder Arzneimittel
- Frequenzkorrektur der QT-Zeit zur Herzfrequenz

Weil die QT-Zeit sich mit zunehmender Herzfrequenz verkürzt, wurden mehrere Verfahren zur Korrektur entworfen [15]. Die etablierte Methode ist die Korrektur mittels Bazett-Formel: $QT_c = QT / (RR)^{1/2}$. Sie ist für einen Herzfrequenz-Bereich zwischen 50 und 90 Schlägen pro Minute gültig. Problematisch ist die Messung bei absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern wegen der stetig wechselnden Intervalle. Hier wird entweder eine Mittelung über zehn Schläge empfohlen oder das Mittel aus der Messung der QT-Zeit des kürzesten und längsten RR-Intervalls dividiert durch die jeweilige Wurzel des vorangehenden RR-Intervalls zur Korrektur bevorzugt. Ein QT_c-Intervall > 450 ms bei Männern und > 460 ms bei Frauen und Kindern gilt als sicher verlängert. Daten des internationalen LQTS-Registers zeigen, dass bereits bei kürzeren Intervalldauern

eine rhythmogene Gefährdung besteht: So erlitten 68 (5%) von 1354 Familienmitgliedern, die eine QT_c-Zeit unter 440 ms hatten, einen Herzstillstand [17]. Auch andere Register zeigen ähnliche Ergebnisse. Bei begründetem Verdacht sollten wiederholt EKGs angefertigt werden, weil die QT-Verlängerung inkonstant sein kann und etwa 6% der Patienten bei der ersten Messung eine normale QT_c haben. Unter Normalbedingungen haben *Frauen* längere QT-Intervalle als *Männer*. Diese geschlechtsspezifische Differenz findet sich auch bei LQTS. Im Zweifelsfall kann eine Genotypisierung die Diagnose sichern.

Ein typisches Phänomen bei LQTS zeigt sich unter Belastung: mit steigender Herzfrequenz kann die unter physiologischen Bedingungen normalerweise zu beobachtende Verkürzung der QT_c ausbleiben [18].

QT-Dispersion

Neben der zeitlichen Heterogenität kann die Repolarisation bei LQTS auch eine räumliche und transmurale Heterogenität aufweisen [19]. Räumliche Streuung von QT und QT_c werden mit zwei Indizes errechnet: Die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten gemessenen Wert in jeder der 12 EKG-Ableitungen ($QT_{max} - QT_{min}$ bzw. $QT_{c(max)} - QT_{c(min)}$) und die relative Streuung von QT und QT_c (SD von $[QT/QT_{mittel}] \times 100$, SD von $[QT_c/QT_{c(mittel)}] \times 100$). Beide Streuungsindizes der Repolarisation sind bei LQTS im Vergleich zu Kontrollpatienten erhöht.

T-Wellen-Veränderungen

Patienten mit LQTS weisen häufig unterschiedliche morphologische Veränderungen der T-Welle auf. Sie kann breitbasig, biphasisch, zweigipfelig oder gekerbt sein (Tab. 2) [20]. Man findet diese Varianten zwar auch bei Normalpatienten, aber wesentlich häufiger bei LQTS (15% vs. 62%) insbesondere bei den Patienten mit klinischen Ereignissen in Form von Synkopen oder plötzlichem Herztod. Eine gekerbte T-Welle während der Erholungsphase nach Belastungstest ist hoch verdächtig auf

LQTS. Es konnte gezeigt werden, dass die unterschiedlichen T-Wellen-Morphologien bei LQTS mit erstaunlicher Sicherheit (bis zu 98 %) den einzelnen Genotypen zugeordnet werden können (Tab. 2) und somit in vielen Fällen durch das Erscheinungsbild des EKG der Genotyp vorausgesagt werden kann [21, 22].

Bradykardie

Die mittlere Herzfrequenz scheint bei LQTS, vor allem bei Kindern, niedriger zu sein. Typischerweise wird bei den kongenitalen wie bei den erworbenen Formen von LQTS die Mehrzahl der Arrhythmien durch Pausen, insbesondere durch postextrasystolische, getriggert [19].

Torsade-de-Pointes-Arrhythmien

Die charakteristische Herzrhythmusstörung, die aus einer Verlängerung der QT-Zeit entsteht, ist die Torsade-de-Pointes-Tachykardie. Sie ist Ausdruck einer schnellen ventrikulären Tachykardie mit typischem, spindelförmigem Muster, die meist spontan sistiert aber in Abhängigkeit vom Genotyp (Tab. 2) in 4 % bis 20 % pro Episode in Kammerflimmern degenerieren kann.

Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf des LQTS wird vom Genotyp, dem Geschlecht, Umgebungsfaktoren und von medikamentöser Therapie maßgeblich beeinflusst [14]. Klinische Leitsymptome sind Palpitationen, Synkopen und plötzlicher Herztod. 85 % der Ereignisse treten in Zusammenhang mit körperlicher Aktivität oder emotionaler Erregung auf. Bei den Auslösmechanismen scheinen Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen zu bestehen (Tab. 2): Bei Patienten mit LQT1 treten Ereignisse bevorzugt unter *körperlicher Belastung* (z. B. Schwimmen) auf, bei LQT2 sind häufig *laute akustische Reize* oder starke Wecksignale Auslöser für ein synkopales Ereignis. 15 % der Ereignisse geschehen in Ruhe oder im Schlaf, vor allem bei LQT3 [13, 15, 10].

Tab. 2. Wahrscheinlichkeit der Zuordnung von Genotypen zu bestimmten Phänomenen

	LQT1	LQT2	LQT3
Auslöser	Körperliche Belastung	Geräusch	Schlaf
T-Welle	Verbreitert	Klein	Verspätet
Kardiales Ereignis bis 40 Jahre			
≥ 1 Ereignis [%]	62	46	18
≤ 1 Ereignis [%]	37	36	5
Sterblichkeit/Ereignis [%]	4	4	20
Mittleres Alter bei 1. Ereignis	9 Jahre	12 Jahre	16 Jahre

Die Anfallsdauer währt zwischen Sekunden und Minuten. Die Anfälle können in jedem Lebensalter beginnen, am häufigsten jedoch in der Kindheit, wobei Unterschiede im Manifestationsalter zwischen den Genotypen bestehen (Tab. 2).

30 % der Patienten haben keine positive Familienanamnese. In diesen Fällen sind De-novo-Mutationen oder eine reduzierte Penetranz anzunehmen [23]. Das Risiko kardialer Ereignisse war in einer älteren Untersuchung bei Patienten mit LQT1 (62 %) und LQT2 (46 %) höher als mit LQT3 (18 %) [18]. Eine aktuelle Arbeit konnte dies nicht bestätigen und fand weniger Ereignisse bei LQT1 (30 %) im Vergleich zu LQT2 (46 %) und LQT3 (42 %) [24]. Ursächlich hierfür ist möglicherweise, dass in der ersten Studie etwa die Hälfte der Patienten bereits mit Betablockern therapiert war, in der zweiten jedoch nur Patienten ohne Medikation eingeschlossen wurden.

Die Wahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse steigt mit dem Lebensalter bei allen drei Genotypen. Für Knaben ist bis zur Pubertät das Risiko deutlich höher als bei Mädchen. Mit Erreichen des dritten Dezenniums hatten in einer Untersuchung von Locati bereits 70 % der Männer ein arrhythmogenes Ereignis erlitten, während bei Frauen der Anteil mit 40 % deutlich niedriger lag [19]. Nach dem 20. Lebensjahr schien bei Männern die Rate zu sistieren, während sie bei Frauen bis zum 40. Lebensjahr kontinuierlich bis auf 60 % weiter

anstieg. Bei Frauen findet sich während der Schwangerschaft ein höheres Risiko, das in der postpartalen Phase nochmals zunimmt. Weiterhin ist das Risiko auch während der Menstruation erhöht [25].

Das Ausmaß der QT-Zeit-Verlängerung ist per se der bedeutsamste Risikoprädiktor. In einer aktuellen Untersuchung an 193 Familien (647 Patienten) hatten bis zu einer QT_c von 470 ms 20 bis 25 % vor dem 40. Lebensjahr ein Ereignis (Synkope, Herzstillstand oder plötzlicher Herztod) [24]. Mit einer QT_c zwischen 470 bis 500 ms hatten bereits 40 % ein arrhythmogenes Ereignis, über 500 ms sogar über 70 % der Betroffenen.

In dieser Arbeit wurde eine Risikostratifizierung nach QT-Intervall, Geschlecht und Genotyp vorgenommen. Dabei fand sich ein *niedriges Risiko* (<30 %) für eine QT_c < 500 ms, männliches Geschlecht, LQT1 und LQT2. Ein *mittleres Risiko* (30 bis 49 %) bestand bei einer Konstellation aus QT_c < 500 ms, Frauen mit LQT2 oder LQT3, oder Männer mit LQT3 sowie für Frauen mit LQT3 und einer QT_c > 500 ms. Die *Hochrisikogruppe* (> 50 %) bestand aus Patienten mit QT_c > 500 ms und LQT1 oder LQT2 oder Männern mit LQT3.

Erworbenes LQTS

Häufiger als die kongenitalen Varianten sind erworbene Formen des LQTS, in der Regel sind sie Arzneimittel-induziert. Eine Vielzahl von Stoffen und

Substanzgruppen kann die Aktivitäten der Ionenkanäle und entsprechend die am Membranpotential beteiligten Ionenströme modulieren, sodass sie funktionell den hereditären Funktionsveränderungen sehr ähnlich sind. Dies ist gut erklärbar, da mehrere Substanzgruppen die Kalium-Kanäle, präferentiell den I_{Kr} (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika) blockieren und somit funktionell „loss of function“-Mutationen in K^+ -Kanälen ähneln. Andererseits sind etliche Substanzen (z. B. Cisaprid) dafür bekannt, die Funktion des Natrium-Kanals zu verstärken und somit zu Veränderungen ähnlich den „gain of function“-Mutationen in SCN5A bei LQT3 zu führen. Eine Liste repolarisationsverlängernder Substanzen zeigt Tabelle 3 [26].

Die Ausbildung eines erworbenen LQTS ist im Einzelfall nicht vorhersagbar, in diesem Kontext kann jedoch vermutet werden, dass bei den Betroffenen überdurchschnittlich häufig eine hereditäre Suszeptibilität in Form eines angeborenen, subklinischen LQTS vorliegt, das sich unter Einwirkung der entsprechenden Arzneimittel dann klinisch manifestiert. Obwohl es derzeit noch keine gesicherte Basis für diese klinisch sehr relevante Hypothese gibt, mehrten sich die Hinweise dafür, zum Beispiel die Entdeckung einer subklinischen SCN5A-Mutation (L1825P), die sich unter Cisaprid manifestierte [27].

Therapie

Medikamentöse Therapie

Betablocker sind Therapie der ersten Wahl. 1975 erstmals in dieser Indikation beschrieben, haben mehrere Untersuchungen gezeigt, dass sie die Mortalität von 71 % (in historischen Kollektiven) auf 6 % in behandelten Gruppen senken [13]. Rezidive treten unter Betablockern zu 25 % auf, das Risiko über 5 Jahre einen plötzlichen Herztod zu erleiden, liegt bei immerhin 10 % [28]. Die Betablocker-Dosierung sollte möglichst hoch sein, die Belastungs-Herzfrequenz sollte 130/min nicht überschreiten. Falls unter der Therapie Bradykardien auftreten, besteht die Indikation zur Implan-

Tab. 3. Arzneistoffe, welche die QT-Zeit verlängern können

Klasse-IA-Antiarrhythmika	Chinidin, Procainamid, Disopyramid
Klasse-IC-Antiarrhythmika	Flecainid
Klasse-III-Antiarrhythmika	Amiodaron, Sotalol, Ibutilid, Dofetilid
Calciumkanalblocker	Nicardipin, Bepridil
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin, Diphenhydramin, Clemastin
Antidepressiva	Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Venlafaxin
Antipsychotika	Chlorpromazin, Haloperidol, Risperidon, Thioridazin
Antinfektiva	Erythromycin, Clarithromycin, Grepafloxacin, Moxifloxacin, Sparfloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amantadin, Foscarnet, Pentamidin, Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Halofantrin, Chloroquin
Antikonvulsiva	Felbamat, Fosphenytoin
Sonstige	Cisaprid, Droperidol, Naratriptan, Pimozid, Probuco, Indapamid, Sumatriptan, Tacrolimus, Tamoxifen, Zolmitriptan

tation eines *Schrittmachers*. Der Wirkungsmechanismus der Betablockade beim LQTS ist unklar. Die QT_c -Zeit bleibt unter effektiver Therapie verlängert, jedoch sinkt die QT-Dispersion. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Persistenz einer exzessiven QT-Dispersion unter Betablocker-Therapie ein Marker für Non-Responder ist.

Bei Kontraindikationen gegen Betablocker kann der Calciumkanalblocker *Verapamil* gegeben werden, für den gezeigt wurde, dass er frühe Nachdepolarisationen reduziert.

Unter einer Dauertherapie mit Betablockern konnte beim JLN-Syndrom ein Rückgang der Mortalität beobachtet werden. In einer Studie an 196 Patienten ließ sich das relative Risiko für Synkopen oder Herztod durch Betablocker auf unter 50 % senken, ein absoluter Schutz vor kardialen Ereignissen ist durch Betablocker-Therapie jedoch nicht gegeben [14].

Schrittmachertherapie/Anhebung der basalen Herzfrequenz

Die Schrittmacherimplantation wurde bei ausgewählten Patienten angewendet. Der Vorteil liegt darin, dass Bradykardien und Pausen, aus denen Torsade-de-pointes-Arrhythmien entstehen können, verhindert werden. Langzeitbeobachtungen in diesen Patientengruppen zeigten aber eine heute inakzeptabel hohe Rate an plötzlichen Herztodesfällen [14, 29].

Linkskardiale sympathische Denervation

Sie wurde in den 70er Jahren vor der „Betablocker-Ära“ eingeführt. Eine linksseitige Ganglion-stellatum-Blockade führt zu einer Verkürzung der QT-Zeit. Um eine adäquate Denervierung beim Menschen zu erreichen, ist es notwendig, die ersten vier bis fünf links-thorakalen Ganglien zusammen mit der unteren Hälfte des linken Stellatum-Ganglions zu entfernen. Für eine Serie von 123 so behandelten Patienten liegt ein mittleres Follow-up von 10 Jahren vor [30]. All diese Patienten sprachen nicht auf Betablocker an oder tolerierten die volle Dosis nicht. Die Denervationstherapie führte zu einer deutlichen Reduktion kardialer Ereignisse (von 99 auf 45 %) und der Anzahl kardialer Ereignisse pro Patient (21 auf 1). Den plötzlichen Herztod erlitten 8 % der Patienten in 10 Jahren, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 94 %. Derzeit wird die Sympathektomie als Reserve-Therapie bei Therapieversagen bei Hochrisiko-Patienten noch empfohlen, die Maßnahme tritt aber seit Verfügbarkeit der technisch verbesserten und miniaturisierten implantierbaren Cardioverter/Defibrillatoren (ICD) immer mehr in den Hintergrund.

Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)

Die Indikation zur Implantation eines Defibrillators ist angesichts des oft

sehr geringen Alters der Betroffenen mit den Problemen des noch nicht abgeschlossenen Körperwachstums und der Notwendigkeit mehrerer Sonden- und Aggregatwechsel während der jahrzehntelangen Therapiepflichtigkeit entsprechend streng zu stellen. Unstrittig ist die Indikation für diese hocheffiziente Therapie jedoch bei Überlebenden des plötzlichen Herztods sowie bei Patienten, die trotz Betablockade ein Synkopen-Rezidiv erleiden, gegeben. Für eine prophylaktische ICD liegen derzeit noch keine prospektiven Daten vor [14].

Genotyp-basierte Therapie

Sie beruht darauf, entsprechend der zugrunde liegenden Mutation modifizierend an dem Ionenkanal anzugreifen. So wird bei LQTS3 eine Reduktion des Natrium-Einstroms und bei LQTS1 und LQTS2 eine Erhöhung des Kalium-Ausstroms angestrebt. An LQTS3-Patienten haben experimentelle und klinische Untersuchungen gezeigt, dass Natrium-Kanalblocker wie Mexiletin und Lidocain eine wiederholte Öffnung des Kanals verhindern, das QT-Intervall verkürzen und die Morphologie der T-Welle normalisieren können [31].

Aber auch für LQTS1 und LQTS2 konnten vorteilhafte Effekte Genotyp-basierter Therapiestrategien gezeigt werden. Für ATP-abhängige Kalium-Kanal-Öffner wie Nicorandil gibt es Hinweise, dass die Repolarisations-Veränderungen zurückgehen [27]. Diese Substanzen werden zusätzlich zu Betablockern gegeben und weitere Studien sind notwendig, um deren Stellenwert besser beurteilen zu können. In jedem Fall ist die Anhebung der extrazellulären Kalium-Konzentrationen (z. B. Spironolacton, orale Substitution) indiziert: In einer Untersuchung bei 7 Patienten mit LQTS 2 zeigte sich, dass diese Maßnahme zu einer 24%igen Reduktion der QT_c und zu einer Auflösung der gekerbten T-Zacke führte [32].

Kontraindiziert sind alle Antiarrhythmika, die die Refraktärzeit und Erregungsleitungszeit im His-Purkinje-System verlängern. Dies gilt insbesondere für Chinidin und Chinidin-ähnliche Substanzen der Klasse IA und der Klasse

Mehr zu Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern, im Internet

- www.longqt.org
- www.qt drugs.org

III. Ebenfall kontraindiziert sind Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern können, sowie Wirkstoffe, die eine Hypokaliämie induzieren können (z. B. Diuretika, Laxanzien) [26].

Akuttherapie bei Torsade de Pointes (TdP)

TdP, die zu Kammerflimmern degenerieren, müssen defibriert werden. Allerdings sind TdP häufig nicht anhaltend und können spontan sistieren. In diesem Fall empfiehlt sich eine konservative Therapie: Sofortiges Absetzen proarrhythmischer Substanzen, Unterdrückung der EAD, Anhebung der basalen Herzfrequenz und Sedierung.

Magnesium unterdrückt effektiv die TdP. In praxi werden 2 g Magnesiumsulfat intravenös in 2 min injiziert (kann zweimal wiederholt werden). Darüber hinaus sollte Kalium supplementiert werden um einen Spiegel > 4,5 mmol/l zu erhalten. Lidocain kann die EAD in 50 % der Fälle ebenfalls effektiv unterdrücken.

Literatur

1. Jervell FLN. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
2. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica, II: accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. *Clin Pediatr* 1963;45:656-83.
3. Ward O. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964;54:103-6.
4. Mönnig G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Eckardt L, et al. Klinik und Molekulargenetik des Jervell und Lange-Nielsen-Syndroms. *Z Kardiol* 2002;91:380-8.
5. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991;252:704-6.
6. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9.
7. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leïbovici M, et al. A novel mutation in the potassium

channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997;15:186-9.

8. Wichter T, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paul M, et al. Molecular mechanisms of inherited ventricular arrhythmias. *Herz* 2002;27:712-39.
9. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000;102:1178-85.
10. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-11.
11. Fabritz L, Kirchhof P, Franz MR, Nuyens D, et al. Effect of pacing and mexiletine on dispersion of repolarisation and arrhythmias in DeltaKQP SCN5A (long QT3) mice. *Cardiovasc Res* 2003;57:1085-93.
12. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome – an update. *Circulation* 1993;88:782-4.
13. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1-12.
14. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-4.
15. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
16. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120-7.
17. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Califf RM. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002;144:769-81.
18. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *International Long-QT Syndrome Registry Research Group. N Engl J Med* 1998;339:960-5.
19. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998;97:2237-44.
20. Wehrens XH, Vos MA, Doevendans PA, Wellens HJ. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002;137:981-92.
21. Moss AJ. T-wave patterns associated with the hereditary long QT syndrome. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:311-5.
22. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000;102:2849-55.
23. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical man-

- agement parts I and II. *Circulation* 1999;99:518-28.
24. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
 25. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation* 1998;97:451-6.
 26. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K⁺ channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;110:50-9.
 27. Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002;106:1269-74.
 28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23.
 29. Task Force on Sudden Cardiac Death of the ESC. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
 30. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 1997;22:297-351.
 31. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-6.
 32. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.

AMT – Bücherforum

Alzheimer-Demenz

Von Harald Hampel, Frank Padberg und Hans-Jürgen Möller (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. IX, 500 Seiten, 77 Abbildungen, davon 20 vierfarbig, 56 Tabellen. Geb. € 39,-.

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste Ursache einer Demenz im höheren Lebensalter. Mit zunehmender Lebenserwartung nimmt die Inzidenz dieser Erkrankung zu und durch die gleichzeitig optimale Behandlung der Begleiterkrankungen verlängert sich auch die Lebenserwartung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Parallel dazu ist es möglich geworden, durch differenzierte neuropsychologische Tests und Bildgebung beginnende Formen der Alzheimer-Demenz zu erfassen, was im Gegensatz zu früher wahrscheinlich auch therapeutische Konsequenzen hat. Bis vor einigen Jahren galt die Alzheimer-Krankheit als unheilbar und die bis dahin durchgeführten Studien zur Pharmakotherapie waren ganz überwiegend methodisch fragwürdig oder sogar unbrauchbar. Dies hat sich mit der

Entwicklung der Cholinesterasehemmer und der Glutamat-Antagonisten geändert. Parallel dazu wurden Therapieansätze zur Beherrschung der Begleitsymptome wie Wahnvorstellungen, Schlafstörungen und Depressivität entwickelt. Jeder klinisch tätige Neurologe, Psychiater und Nervenarzt, aber auch praktische Ärzte, Internisten und Geriater müssen mit dem Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz vertraut sein und die Grundzüge der Therapie sowie die Therapie der Komplikationen beherrschen.

Aus der renommierten Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München stammt das jetzt erschienene Buch zur Alzheimer-Demenz: Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten und moderne Therapiestrategien. Im Gegensatz zu vielen anderen „Viele-Männer“-Büchern stammt dieses Buch fast ausschließlich von Autoren der Münchener Klinik. Dies garantiert stringente Darstellung ohne Widersprüche mit einem einheitlichen Informationsfluss. Nach einer historischen Einführung und der Definition des Krankheitsbegriffs folgen gut lesbare Kapitel über Epidemiologie, Ätiologie und klinisches Bild

mit Prognose. Im Kapitel Diagnostik ist insbesondere die operationalisierte Demenz-Diagnostik besonders gut dargestellt. Einen wesentlichen Schwerpunkt bildet die Therapie, wobei hier nicht nur die Pharmakotherapie gemeint ist, sondern auch nicht-pharmakologische Interventionen sowie die Angehörigen- und Sozialbetreuung. Auch die wesentlichen Differentialdiagnosen wie andere degenerative Demenzen, die vaskuläre Demenz und die depressive Pseudodemenz werden abgehandelt. Besonders hilfreich ist eine am Schluss des Buchs angeführte Übersicht über weitergehende Informationen, Patientenratgeber und Adressen von Selbsthilfeorganisationen. Für den mit der Materie nicht so vertrauten Leser findet sich auch ein sehr wertvolles Abkürzungsverzeichnis.

In der Summe handelt es sich um ein sehr wichtiges, sehr informatives, aktuelles und gut lesbares Buch zur Alzheimer-Demenz, wobei es eines der wenigen Bücher ist, die der Referent buchstäblich von Anfang bis Ende gelesen hat.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Diabetes mellitus und Schizophrenie

Bettina Zietz, Kelheim*

Die Häufigkeit eines Diabetes mellitus ist bei Patienten mit Schizophrenie auch ohne medikamentöse Behandlung erhöht. Die Einnahme von Neuroleptika, vor allem von so genannten atypischen Neuroleptika wie Olanzapin und Clozapin, führt unabhängig von einer Neuroleptika-bedingten Gewichtszunahme zu einer höheren Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2. Aufgrund der erhöhten Diabetes-Inzidenz bei Einnahme von Neuroleptika sind regelmäßige Stoffwechselkontrollen indiziert. Die Patienten sollten darüber hinaus auf die Symptome einer auftretenden diabetischen Stoffwechsellage aufmerksam gemacht werden. Die Diabetes-Therapie schizophrener Patienten sollte differenziert nach der primär vorliegenden Störung – Insulin-Resistenz oder Insulin-Mangel – erfolgen. Bei vermuteter Insulin-Resistenz (adipöser Patient mit metabolischem Syndrom) ist bevorzugt eine medikamentöse Monotherapie mit Metformin, bei deren Versagen eine Kombination von Metformin und „Glitazonen“ angezeigt. Liegt vor allem ein Insulin-Mangel vor (schlanker bis normalgewichtiger Patient ohne metabolisches Syndrom) werden β -zytrotrope Substanzen und Insulin angewendet. In der Diabetes-Schulung sollte die eingeschränkte mentale Leistungsfähigkeit der schizophrenen Patienten berücksichtigt werden und neben einer Beschränkung auf essentielle Lerninhalte das Hauptaugenmerk auf praktische Übungen gelegt werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:349-52.

Schizoaffective Störungen bei Typ-1-Diabetikern

Sowohl der Typ-1-Diabetes als auch die Erkrankungen aus dem schizoaffectiven Formenkreis manifestieren sich bevorzugt in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter. Ein gehäuftes Auftreten von seelischen Erkrankungen wurde bei Typ-1-Diabetikern beschrieben, hauptsächlich Depressionen und Angststörungen [1, 2], aber nicht Schizophrenien [3]. Der nachvollziehbare Zusammenhang von bestehender schizoaffectiver Erkrankung und mangelnder metabolischer Kompensation ließ sich in Studien an Typ-1-Diabetikern belegen [4]. Unter einer antipsychotischen Therapie verbesserte sich dabei auch die diabetische Stoffwechsellage signifikant [5].

Diabetische Stoffwechsellage bei Schizophrenen

In vielen Untersuchungen wurde eine erhöhte Diabetes-Häufigkeit bei schi-

zophrenen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben. Mukherjee fand bei 95 schizophrenen Patienten in Italien eine mit der Altersdekade wechselnde Diabetes-Prävalenz von 12 bis 19,5 % [6]. In einer großen amerikanischen Untersuchung mit Daten von Medicare und Medicaid fanden Dixon et al. eine Diabetes-Häufigkeit von 14,9 % in der Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren und 18,8 % bei schizophrenen Patienten mit einem Alter von 65 Jahren oder älter [7]. Regenold et al. schließlich konnten in einer jüngeren Arbeit unter Analyse von 243 Krankenakten von psychiatrischen Patienten im Vergleich zu Alters- und Geschlechtsgleichen US-Amerikanern eine von Alter, Rasse, Geschlecht, Körpermassenindex (BMI) und Medikation unabhängige, erhöhte Diabetes-Prävalenz von 13 bis 21 % bei Patienten mit Schizophrenie nachweisen [8]. Ryan et al. untersuchten bei 26 zufällig ausgewählten stationären Patienten mit Schizophrenie vor Beginn einer Neu-

roleptika-Therapie Glucose, Insulin, Lipide und Cortisol im Nüchternblut und fanden im Vergleich zu altersgleichen gesunden Kontrollen signifikant erhöhte Parameter als Ausdruck einer, möglicherweise stressbedingt, erhöhten Insulin-Resistenz [9]. Als Hinweis auf eine zusätzliche genetische Prädisposition zeigten auch die Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten eine zweifach erhöhte Diabetes-Häufigkeit gegenüber der Normalbevölkerung [10].

**Vortrag beim 3. Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)*

Priv.-Doz. Dr. Bettina Zietz, Innere Medizin II, Kreiskrankenhaus Kelheim, Traubenweg 3, 93309 Kelheim, E-Mail: bettina.zietz@khh-kelheim.de

Therapie der Schizophrenie mit Neuroleptika

Mit dem Begriff Schizophrenien wird eine Gruppe von psychischen Erkrankungen bezeichnet. Folgende klinischen Formen werden dabei unterschieden:

- Paranoid-halluzinatorische (häufigste) Schizophrenie
- Schizophrenia simplex
- Hebephrenie

Tab. 1. Substanzgruppen der Neuroleptika [11]

Trizyklische Neuroleptika (Phenothiazine und Phenothiazin-Analoga)

1. Phenothiazine vom Chlorpromazin-Typ
Promethazin (z. B. Atosil®)
Promazin (z. B. Protactyl®)
Chlorpromazin (z. B. Propaphenin®)
Alimemazin (Repeltin®)
Levomepromazin (z. B. Levium®)
2. Phenothiazine vom Pecazin-Typ
Thioridazin (z. B. Melleril®)
3. Phenothiazine vom Perphenazin-Typ
Perazin (z. B. Taxilan®)
Perphenazin (Decentan®)
Fluphenazin (z. B. Dapotum)
4. Azaphenothiazine
Prothipendyl (Dominal forte®)
5. Thioxanthere
Chlorprotixen (z. B. Truxal®)
Flupentixol (Fluanxol®)
Zuclopenthixol (Ciatyl-Z®)

Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine

1. Butyrophenone
Melperon (z. B. Eunerpan®)
Haloperidol (z. B. Haldol Janssen®)
Bromperidol (z. B. Impromen®)
Pipamperon (Dipiperon®)
2. Diphenylbutylpiperidine
Fluspirilen (z. B. Imap®)
Pimozid (Orap®)

So genannte atypische Neuroleptika

1. Trizyklische atypische Neuroleptika
Clozapin (z. B. Leponex®)
Olanzapin (z. B. Zyprexa®)
Quetiapin (Seroquel®)
Zotepin (Nipolept®)
2. Benzamide
Sulpirid (Dogmatil®)
Amisulprid (Solian®)
3. Risperidon, Ziprasidon
Risperidon (Risperdal®)
Ziprasidon (Zeldox®)

- Katatone Form der Schizophrenie
- Schizophrenes Residuum

Unter den klinischen Krankheitsmerkmalen Schizophrener finden sich Grundsymptome (auch als *Minussymptome* bezeichnet) mit Störungen des Denkens, der Affektivität und des Erlebens und akzessorische Symptome (auch als *Plussympptome* bezeichnet) wie Halluzinationen, Wahn und Störungen der Motorik und des Antriebs. Als pathogenetische Ursachen der Schizophrenie werden Änderungen der glutamatergen und serotonergen Erregungsübertragung, insbesondere eine überschießende Stimulation dopaminerger D₂-Rezeptoren, diskutiert [11].

Die zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzten Neuroleptika bessern die psychischen Symptome, ohne das Bewusstsein oder die intellektuellen Fähigkeiten wesentlich zu beeinflussen. Nach der chemischen Struktur und den pharmakologischen Eigenschaften unterscheidet man trizyklische Neuroleptika, Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine sowie atypische Neuroleptika (Tab. 1). Alle Neuroleptika besitzen in unterschiedlicher Stärke sedierende und vegetative Wirkungen sowie extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Gegenüber den konventionellen Neuroleptika sollen die atypischen Neuroleptika die Minussymptomatik positiv beeinflussen und seltener extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen verursachen. Der letztgenannte Aspekt wurde kürzlich wegen einer Metaanalyse und dem Vergleich von konventionellen niedrig-potenten Neuroleptika und atypischen Neuroleptika angezweifelt. Nach den Ergebnissen der Autoren zeigte nur *Clozapin* ein signifikant geringeres Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu den konventionellen Substanzen [12].

Eine Nebenwirkung der atypischen Neuroleptika, mit Ausnahme von *Amisulprid* und *Ziprasidon*, ist eine teilweise erhebliche Gewichtszunahme [13].

Diabetogenes Risiko der atypischen Neuroleptika?

Die Therapie mit atypischen Neuroleptika, vor allem *Olanzapin* und *Clozapin*,

Tab. 2. Risiko einer Gewichtszunahme bei Neuroleptika [13]

Sehr hohes Risiko	
– Clozapin	– Olanzapin
Hohes Risiko	
– Quetiapin	– Chlorpromazin
– Zotepin	– Thioridazin
Moderates Risiko	
– Risperidon	– Sertindol
Niedriges Risiko	
– Ziprasidon	– Fluphenazin
– Amisulprid	– Pimozid
– Haloperidol	

führt signifikant häufiger zum Auftreten eines Diabetes mellitus als eine Behandlung mit konventionellen Neuroleptika. Von 1994 bis 2000 wurden unter *Clozapin* 30 Kasuistiken von Diabetes mellitus publiziert. Die mittlere Diabetes-Manifestation oder -Diagnose erfolgte nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 17,6 Wochen. Bei 50 % der Patienten kam es zu einer kompletten Remission oder Normalisierung des Glucose-Stoffwechsels nach Absetzen des atypischen Neuroleptikums.

Unter *Olanzapin* wurden im gleichen Zeitraum 26 Diabetesfälle publiziert. Die mittlere Dauer bis zur Diabetes-Manifestation oder -Diagnose betrug hier 18,3 Wochen; eine komplette Stoffwechsellnormalisierung wurde bei 53,8 % der Patienten nach Absetzen der Medikation beobachtet.

Nicht alle atypischen Neuroleptika sind mit einer vermehrten Diabetes-Inzidenz assoziiert. Unter der antipsychotischen Therapie mit *Risperidon* finden sich in der Literatur von 1994 bis 2000 nur drei, unter *Quetiapin* nur zwei und unter *Ziprasidon* bisher kein Fall einer Diabetes-Entwicklung [14]. Bei Patienten mit atypischen Neuroleptika fanden Newcomer et al. im oralen Glucose-Toleranztest unter *Risperidon* dementsprechend auch lediglich gering erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, die im Vergleich zu den mit konventionellen Neuroleptika behandelten Patienten und gesunden Kontrollen nicht signifikant erhöht waren [15].

Der diabetogene Effekt von einigen atypischen Neuroleptika wurde auf die teilweise *drastische Gewichtszunahme* der Patienten zurückgeführt. So verursachen die Substanzen *Clozapin* und *Olanzapin*, unter denen auch die höchste Diabetes-Prävalenz beschrieben wird, die ausgeprägteste Gewichtszunahme (Tab. 2). Dennoch fanden Henderson et al. bei 82 mit *Clozapin* allein oder in Kombination mit Valproinsäure behandelten schizophränen Patienten bei einer Diabetes-Inzidenz von 36,6% während einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren keine Korrelation zwischen Gewichtszunahme und Diabetes-Inzidenz [16].

Hypothesen zum diabetogenen

Effekt von atypischen Neuroleptika

Die Mechanismen, über die atypische Neuroleptika eine diabetische Stoffwechsellage möglicherweise verursachen oder zumindest mitbedingen, sind bisher nicht vollständig erforscht. Als mögliche Erklärungsansätze werden blockierende Effekte am D₂-Dopamin-Rezeptor und Serotonin-5-HT_{2a}-Rezeptor diskutiert. Allerdings blockiert auch *Risperidon*, unter dem deutlich weniger Diabetes-Fälle beobachtet wurden, D₂- und 5-HT_{2a}-Rezeptoren [17]. Die atypischen Neuroleptika, die mit einer gehäuften Diabetes-Inzidenz einhergehen, wie *Olanzapin* und *Clozapin*, sind chemisch durch ihre 3-Ring-Struktur charakterisiert. Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur und einer Diabetogenität. Auch ein Ansteigen der Leptin-Konzentration im Serum, wie es unter *Clozapin* beobachtet wurde, könnte eine Rolle spielen.

Möglicherweise trägt auch eine Verminderung der IGF(Insulin-like-growth-factor)-1-Konzentration im Serum, die ebenfalls unter *Clozapin* beobachtet wurde, zur Diabetes-Entwicklung bei. Diabetes mellitus ist eine polygene Erkrankung. In jüngster Zeit wurden Mutationen im hepatischen Transkriptionsfaktor-1α (HNF) auf Chromosom 12, die eine Störung in der Konversion von Proinsulin zu Insulin verursachen, und Mutationen im Glucokinase-Gen auf Chromosom 7q beobachtet [18].

Viele, vor allem atypische Neuroleptika verursachen eine *Hyperlipidämie* [19]. Eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren könnte ebenfalls ein Faktor der Entwicklung einer Insulin-Resistenz als Ursache einer diabetischen Stoffwechsellage bei schizophränen Patienten sein. Letztendlich sind auch direkt toxische Effekte der Neuroleptika auf die Betazelle zu diskutieren, wie sie in vitro unter *Chlorpromazin* nachgewiesen wurden.

Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um herauszufinden, welchem dieser Mechanismen eine Rol-

le in der Diabetes-Entwicklung unter atypischen Neuroleptika zukommt und wie sich möglicherweise metabolische Aus- und Nebenwirkungen durch die Entwicklung neuer Substanzen verhindern lassen.

Diabetes-Therapie bei Patienten mit Schizophrenie

Die Diabetes-Häufigkeit ist bei schizophränen Patienten erhöht. Unter medikamentöser Therapie auch mit konventionellen Neuroleptika wie Haloperidol kommt es gehäuft zur Entwicklung ei-

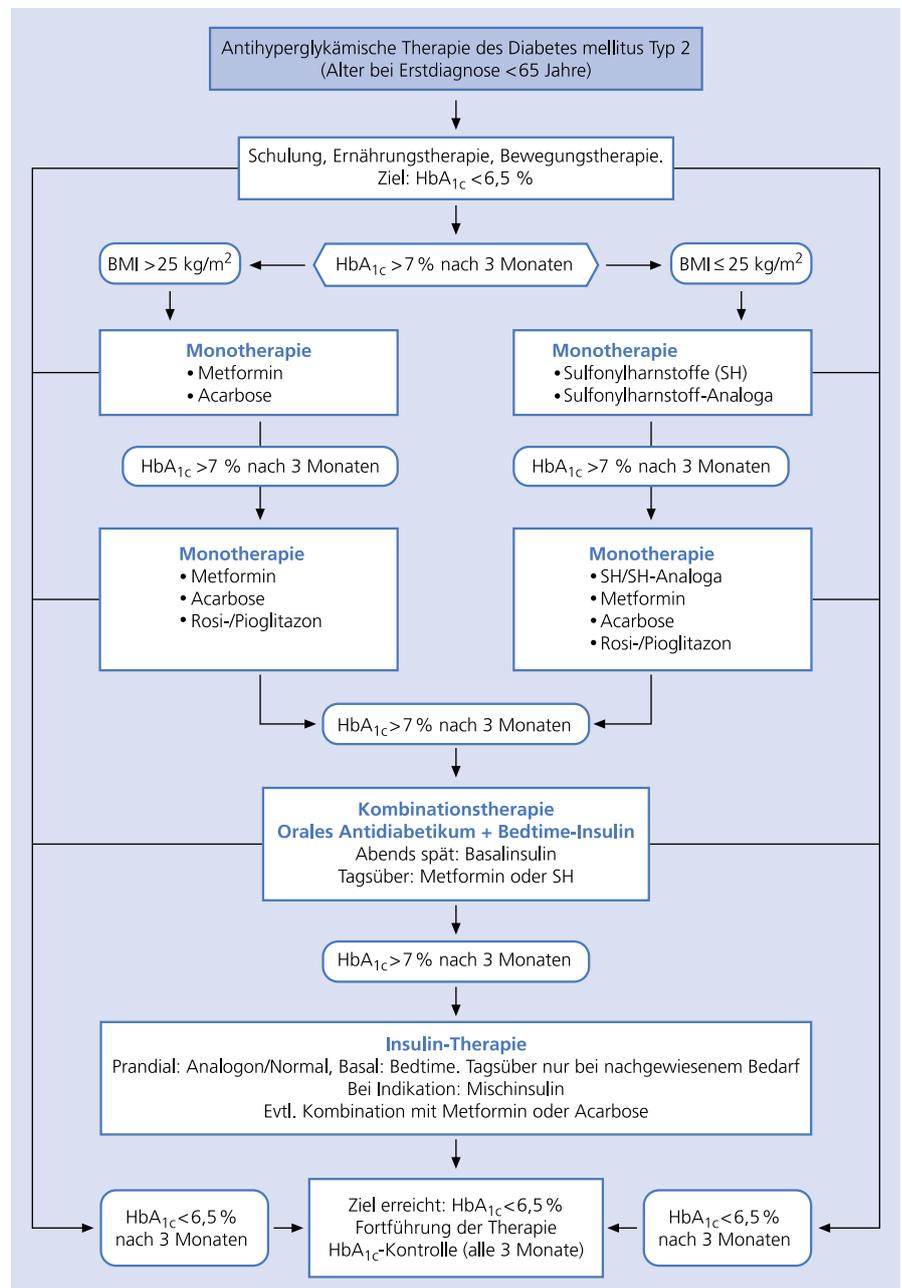


Abb. 1. Stufentherapie des Typ-2-Diabetes (BMI = Körpermassenindex) [28]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nes Typ-2-Diabetes [19], wengleich seltener als unter der Behandlung mit atypischen Neuroleptika [20]. Obwohl die Neigung zur Gewichtszunahme unter atypischen Neuroleptika nicht als alleinige Ursache der Diabetes-Entwicklung angeschuldigt werden kann, dürfte sie eine vermehrte Insulin-Resistenz bewirken [21–25]. Außerdem ist die Lebensqualität bei schizophrenen Patienten mit Adipositas deutlich vermindert [26].

Psychiater und andere Ärzte sollten bei der Therapiekontrolle ihrer schizophrenen Patienten in regelmäßigen Abständen, besonders während des ersten halben Jahres, ein Diabetes-Screening durchführen. Bei übergewichtigen Patienten sollte bei Therapiebeginn eine Ernährungsberatung im Sinne einer hypokalorischen Kost und eine Anleitung zu einer vermehrten körperlichen Bewegung als präventive Maßnahmen durchgeführt werden. Die dafür notwendige Wissensvermittlung sollte einfach und praxisnah erfolgen und durch praktische Übungen ergänzt werden [27].

Kommt es zur Manifestation oder zur Diagnose einer diabetischen Stoffwechsellaage beim schizophrenen Patienten, sollte ein Absetzen des Neuroleptikums oder eine Dosisreduktion durch Wahl einer Kombinationstherapie versucht werden.

Ist eine medikamentöse antidiabetische Therapie notwendig, erfolgt eine Stufentherapie nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Bei der Pathogenese des Diabetes mellitus beim schizophrenen Patienten überwiegt meist eine *Insulin-Resistenz* im Gegensatz zu einem Insulin-Mangel. Entsprechend sollte unter Beachtung der Kontraindikationen bevorzugt Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit Thiazolidindionen („Glitazonen“) vor der Verwendung betazytotroper Medikamente (Sulfonylharnstoffe, „Glinide“) und Insulin zum Einsatz kommen (Abb. 1) [28]. Nach Manifestation einer diabetischen Stoffwechsellaage ist eine stufenweise aufgebaute Schulung notwendig, die der besonderen kognitiven und geistigen Situation des schizophrenen Patienten

anzupassen ist. Neben der Betonung von praktischen Übungen sollte eine bewusste Reduktion der Lehrinhalte auf das Notwendige erfolgen.

In einer Zeit knapper Ressourcen noch ein Blick auf die Therapiekosten: Bei den „Glitazonen“ und „Gliniden“ aber auch bei manchen Insulinen sind die hohen Tagestherapiekosten (bis 2,44 Euro) zu berücksichtigen, ebenso wie bei der Wahl des Neuroleptikums (von 1,03 bis 7,90 Euro).

Literatur

- Vila G, Robert JJ, Jos J, Mouren-Simeoni MC. Insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescents: a pedopsychiatric follow-up. *Arch Pediatr* 1997;4:615-22.
- Kovacs M, Obrosky DS, Goldston D, Bonar LK. Psychiatric disorders in youth with IDDM: rates and risk factors. *Diab Care* 1997;20:36-44.
- Finney GOH. Juvenile onset diabetes and schizophrenia? *Lancet* 1989;2:1214-5.
- Kovacs M, Mukerji P, Iyengar S, Drash A. Psychiatric disorder and metabolic control among youths with IDDM. A longitudinal study. *Diabetes Care* 1996;19:318-23.
- Nakazato M, Kodama K, Miyamoto S, Sato M, et al. Psychiatric disorders in juvenile patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;48:177-83.
- Muherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
- Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavrineni S, et al. Increased prevalence of type 2 diabetes among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002 ;70:19-26.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatr* 2003;160:284-9.
- Holden RJ. The estrogen connection: the etiological relationship between diabetes, cancer, rheumatoid arthritis and psychiatric disorders. *Med Hypotheses* 1995;45:169-89.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001:157-69.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581-9.
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35: 205-19.
- Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom* 2002;71: 244-54.
- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 337-45.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157: 975-81.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325:243.
- Tai SL, Hong CS, Yu YW, Lin Ch. -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002;360: 2086-7.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volvaka J, Citrome L, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.
- Buse JB. Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 4):37-41.
- Green AL, Jayendra KP, Goisman RM, Allison DB, et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs. Need for action. *Gen Hos Psychiatry* 2000;22:224-35.
- Biswasl PN, Wilton LV, Pearcel GL, Freemantle S, et al. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 858 patients in England. *J Psychopharmacol* 2001;15:265-71.
- Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 23):30-8.
- Reynolds GP, Zhang ZJ, Zang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002;359:2086-7.
- Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002;71: 239-57.
- Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003;54:565-7.
- Pary RJ, Barton SN. Communication difficulty of patients with schizophrenia and physical illness. *South Med J* 1988;81:489-90.
- Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaer et al. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 – Evidenzbasierte Leitlinien der DDG. *Diabetes und Stoffwechsel* 2003;12(Suppl 2):13-31.

Veränderungen der Wirksamkeit von Arzneimitteln im Alter

Ekkehard Haen, Regensburg*

Viele physiologische Variablen ändern sich im Laufe des Alters. Dies kann zu einer veränderten Wirksamkeit von Pharmaka sowohl mit Blick auf die pharmakokinetischen als auch die pharmakodynamischen Eigenschaften führen. Das betrifft zum Beispiel die Abnahme des oxidativen Metabolismus in der Leber, die Zunahme des relativen Anteils an Fettgewebe im Körper und die Abnahme der Ausscheidung, die empfindlichere Reaktion des zentralen Nervensystems auf sedierende sowie des Kreislaufs auf blutdrucksenkende Medikamente. Zu den Frühsymptomen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Alter zählen Muskelschwäche, Stürze, Symptome beginnender Demenzerkrankungen, Müdigkeit, Depressionen, Appetitlosigkeit und Exsikkose. Weiterhin können die im Alter häufigen Komorbiditäten durch Medikamente verschlechtert werden, zum Beispiel eine Niereninsuffizienz durch die Anwendung von Schmerzmitteln. Verallgemeinerungen sind jedoch nicht möglich. Deshalb sollte die Indikation für ein neues Medikament beim alten Menschen besonders sorgfältig gestellt werden: je weniger Medikamente, desto besser. Die Verschreibungsschemata sollten möglichst einfach und verständlich sein. Dies steht jedoch im krassen Gegensatz zur Polypharmazie im Alter, die leider die Regel zu sein scheint.

Arzneimitteltherapie 2003;21:353-8.

Altersveränderungen an Organen

Mit zunehmendem Alter treten an allen Zellen, Geweben und Organen des Körpers altersbedingte Veränderungen auf (Tab. 1). In der Regel zeigen alle Pfeile nach unten. Das bedeutet aber nicht, dass nunmehr die entsprechenden Körperfunktionen in einem negativen Sinne „schlechter“ funktionieren. Sie funktionieren anders, und es stellt sich ein neues Gleichgewicht zwischen den Körperfunktionen ein. Sichtbaren Ausdruck findet dies darin, dass der ältere Mensch in der Regel empfindlicher, aber nicht grundsätzlich anders auf Pharmaka reagiert. Dieser Prozess ist aber nicht an eine fixe Altersgrenze gebunden, er findet hingegen schleichend, mit kontinuierlichen Veränderungen der entsprechenden Körperfunktionen statt. Für die Betreuung des älteren Menschen bedeutet dies, dass es keine pauschalen Regeln für die Anwendung von Arzneimitteln in einer bestimmten Altersgruppe gibt, sondern dass jeder einzelne Mensch als Individuum betrachtet und die Arzneimittelwirkung gegebenenfalls empirisch getestet werden muss.

Diese Veränderungen spielen sich auch an den Nervenbahnen ab, die die Körperfunktionen regulieren (Tab. 2). Da sehr viele Arzneimittel in diese Steuersysteme eingreifen, resultieren auch hieraus veränderte Wirkungen oder eine veränderte Empfindlichkeit des Körpers für diese Medikamente:

Die Abnahme der Zahl *dopaminerg*er Rezeptoren im Striatum ist von der Parkinson-Krankheit bekannt, ihre physiologische Abnahme im Alter bedingt eine erhöhte Empfindlichkeit älterer Menschen zum Beispiel für Neuroleptika.

Tab. 1. Altersveränderungen an Organen

Rigidität des Gewebes
Myokard
– Herzminutenvolumen (HMV) ↓
– Schlagfrequenz ↓
Blutgefäße
Blutdruck ↑
Organdurchblutung ↓
– Niere
– Gehirn
Empfindlichkeit der Barorezeptoren ↓
Lungenfunktion ↓
Leberfunktion ↓
Glucose-Toleranz ↓
Empfindlichkeit der Insulin-Rezeptoren ↓
ZNS
Anzahl der Synapsen ↓
Endokrinium
Estrogenkonzentration ↓
Testosteronkonzentration ↔
Parathormonkonzentration ↑
Nierenfunktion ↓

Die Abnahme der Aktivität des *cholinergen Systems* wird im Bereich des zentralen Nervensystems heute für die Abnahme des Lernvermögens und der Gedächtnisleistungen diskutiert. Aus diesem Ansatz haben sich die ersten zielgerichteten medikamentösen Therapieversuche zur Behandlung von Demenzerkrankungen ergeben.

*Vortrag beim 3. Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg, E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

Tab. 2. Altersveränderungen an Rezeptorsystemen**Dopaminerges System**Zahl der D₂-Rezeptoren im Striatum ↓**Adrenerges System**

β-Adrenozeptor/cAMP-System ↓

Empfindlichkeit der α₂-Adrenozeptoren ↓**Cholinerges System**

Zahl der cholinergen Neuronen ↓

Aktivität der ChAT (Cholin-Acetyltransferase) ↓

GABAerges System

Zahl der Benzodiazepin-Rezeptoren ↑

Die Abnahme des *adrenergen Tonus* wird im Zusammenhang mit der altersreduzierten Effektivität der Herz-Kreislauf-Regulation gesehen: Da der Barorezeptor-Reflex unempfindlicher geworden ist, erleiden ältere Menschen häufiger einen orthostatischen Kollaps. In die umgekehrte Richtung zeigt der Pfeil bei der Zahl der *Benzodiazepin-Rezeptoren*, die im Alter zunimmt. Hierbei handelt es sich jedoch „nur“ um einen regulatorischen Mechanismus an den Rezeptoren der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), der letztlich auch eine erhöhte Empfindlichkeit für Medikamente, in diesem Fall für Benzodiazepine beschreibt: Die Sedierung durch Benzodiazepine ist im Alter ausgeprägter, ebenso die Reduktion des Muskeltonus, die zusammen mit der eben beschriebenen veränderten Blutdruckregulation die verstärkte Sturzneigung älterer Menschen unter dem Einfluss von Medikamenten erklären kann.

Pharmakokinetische Veränderungen im Alter

Aufnahme

Die pharmakokinetischen Veränderungen im Alter betreffen alle drei Bereiche der Pharmakokinetik, also sowohl die *Aufnahme*, die *Verteilung* als auch die *Elimination*. Durch Mechanismen, wie sie in Tabelle 3 wiedergeben sind, verringert sich die Resorption von Medikamenten aus dem Magen-Darm-Trakt. Praktische Relevanz hat dies vor allem auch für die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen. Wichtig ist es, in diesem Zusammenhang an die Aufnahme von

Elektrolyten, wie Calcium und Eisen, Vitaminen, wie Folsäure, aber auch an Glucose zu denken.

Nach erfolgter Resorption beeinflussen die im Alter veränderten Leberfunktionen weiter die Bioverfügbarkeit. Dies ist vor allen Dingen für Medikamente von praktischer Relevanz, die für ihren hohen First-Pass-Metabolismus bekannt sind. Der Begriff „First-Pass-Metabolismus“ bedeutet, dass Medikamente bei ihrem ersten Durchgang durch die Leber, also nach Resorption im Magen-Darm-Trakt und Transport über die Pfortader in die Leber, zu einem großen Anteil bereits inaktiviert werden. Da im Alter auch die Leberenzymaktivitäten und die Fähigkeit der Leberenzyme, durch Fremdstoffe induziert zu werden, abnimmt, bedeutet dies, dass derartige Stoffe, wie zum Beispiel Medikamente zur Behandlung hypotoner Blutdruckstörungen (Etilefrin, Norfenefrin), nach üblichen Dosen in überraschend hohen Konzentrationen im Körper ankommen.

Verteilung

Für die Verteilung von Medikamenten im Alter sind Veränderungen der Gewebeszusammensetzungen von Bedeutung. Das *Gesamtkörperwasser* nimmt um bis zu 20 % ab. Der *Anteil des Fettgewebes* nimmt um etwa 50 bis 100 % zu. Hierdurch steht lipophilen Substanzen ein größerer Raum für die Verteilung

zur Verfügung, was zu einer niedrigeren Wirkstoffkonzentration im Körper führen muss. Dies ist allerdings nur für mäßig lipophile Stoffe relevant, da sehr lipophile Wirkstoffe, zum Beispiel Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva oder der Calciumantagonist Verapamil, auch im jüngeren Alter bereits dermaßen stark im Körper verteilt sind (z. B. in den lipophilen Scheiden des zentralen Nervensystems), dass die Gesamtzunahme des Körperfetts im Vergleich hierzu nur noch eine geringe Zunahme des Verteilungsvolumens bedeutet.

Elimination

Die bekannten Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion im Alter führen in der Regel zu der generellen Empfehlung, die „Dosis“ an die veränderten Ausscheidungsbedingungen anzupassen. In der Regel versteht man hierunter, dass die Dosis reduziert werden soll. Die Anführungszeichen um den Begriff „Dosis“ sollen darauf hinweisen, dass der Dosisbegriff für eine konkrete Umsetzung dieser Dosisempfehlung allerdings schärfer definiert werden muss. Unter „*Sättigungsdosis*“ wird die Dosis verstanden, mit der eine Arzneimitteltherapie begonnen wird. Sie ist in der Regel höher, um die erforderliche Wirkstoffkonzentration schnellstmöglichst zu erreichen. Durch diese Sättigungsdosis müssen die Verteilungsräume des Medikaments im Körper aufgefüllt werden. Die dann folgenden *Erhaltungsdosen* sind in der Regel niedriger und dienen nur noch dazu, den ausscheidungsbedingten Verlust an Wirkstoff auszugleichen.

Zur Abschätzung der im Alter erforderlichen Dosisreduktion wird in der Regel auf eine im Alter erhöhte *Eliminationshalbwertszeit* verwiesen. Dies ist jedoch der in diesem Zusammenhang falsche pharmakokinetische Parameter. Die Eliminationshalbwertszeit gibt den Zeitraum wieder, in dem die Wirkstoffkonzentration im Körper um die Hälfte abnimmt. Nach der Grundgleichung der Pharmakokinetik ($t_{1/2} = \ln 2 \times V : Cl$) hängt die Eliminationshalbwertszeit aber sowohl vom *Verteilungsvolumen* (V) als auch von dem die

Tab. 3. Veränderung der Arzneimittelaufnahme im Alter**Resorption**

Säureproduktion im Magen ↓

Oberfläche der Magen-Darm-Schleimhaut ↓

Blutfluss im Splanchnikusbereich ↓

Magenentleerung ↓

Peristaltik ↓

(Auswirkungen zum Beispiel auf Calcium-Ionen, Eisensalze, Glucose, Folsäure)

Bioverfügbarkeit

Lebermasse ↓ (ca. 40 %)

Leberdurchblutung ↓ (ca. 50 %)

Leberenzymaktivität ↓

Leberenzyminduktion ↓

(Auswirkungen auf Wirkstoffe mit hohem First-Pass-Effekt)

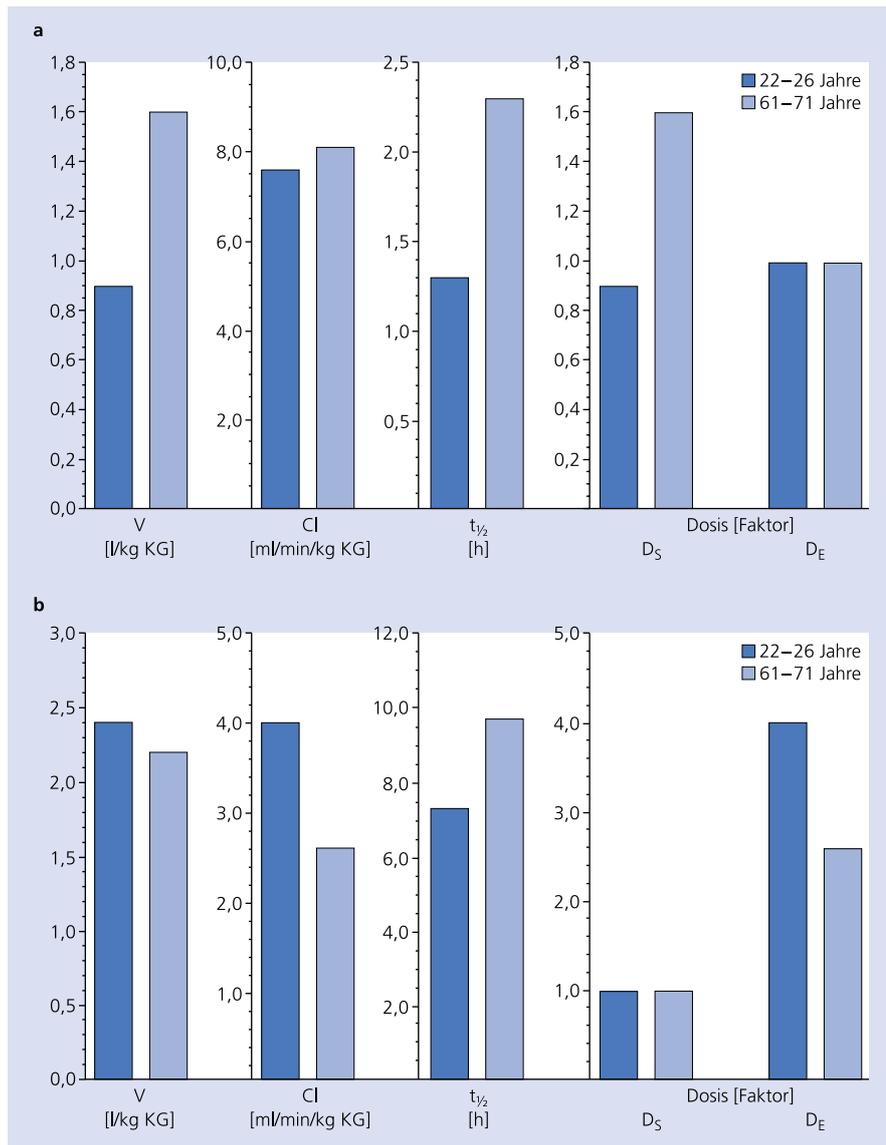


Abb. 1. Veränderung pharmakokinetischer Parameter im Alter, a) am Beispiel Lidocain, b) Am Beispiel Chinidin [nach Daten von Nation et al., Br J Clin Pharmacol 1977;4:439, und Ochs et al., Am J Cardiol 1978;42:481]

Ausscheidung wirklich repräsentierenden Parameter *Clearance* (*Cl*) ab. Das Verteilungsvolumen ist mathematisch als Proportionalitätsfaktor zu verstehen, der die Beziehung zwischen gegebener *Sättigungsdosis* (*D_S*) und im Körper erreichter *Wirkstoffkonzentration* (*c*) bestimmt ($D_S = c \times V$).

Die *Clearance* (*Cl*) ist andererseits der mathematische Proportionalitätsfaktor, der die Beziehung zwischen der *Erhaltungsdosis* (*D_E*) und der im Körper bestehenden *Wirkstoffkonzentration* beschreibt ($D_E = c \times Cl$).

Hieraus ergibt sich, dass für die Arzneimittelanwendung im Alter keineswegs generell die unreflektierte Regel „Dosis

senken“ zu gelten hat. Im Gegenteil sind sehr sorgfältig die Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter Verteilungsvolumen und *Clearance* für jeden einzelnen Wirkstoff zu betrachten.

Zum Beispiel kann bei Zunahme des Fettgewebsanteils die Eliminationshalbwertszeit durch eine Zunahme des Verteilungsvolumens größer werden; dies bedeutet, dass die *Sättigungsdosis* sogar höher gewählt werden muss, während die *Erhaltungsdosis* gleich zu bleiben hat. Andererseits kann die Eliminationshalbwertszeit auch durch eine Verringerung der Ausscheidungsgeschwindigkeit (d. h. der *Clearance*) zunehmen; in diesem Fall muss tatsäch-

lich die Erhaltungsdosis verringert werden, während die *Sättigungsdosis* gleich zu bleiben hat.

Abbildung 1 zeigt dies anschaulich am Beispiel der Antiarrhythmika Lidocain und Chinidin. In beiden Fällen nimmt die Eliminationshalbwertszeit im höheren Lebensalter zu, bei Lidocain aufgrund einer *Zunahme des Verteilungsvolumens* bei nahezu gleich bleibender *Clearance*, während bei Chinidin die *Abnahme der Clearance* für die Zunahme der Eliminationshalbwertszeit bei nahezu gleich bleibendem Verteilungsvolumen verantwortlich ist.

Zunahme der Empfindlichkeit des zentralen Nervensystems

Die Zunahme der ZNS-Empfindlichkeit für Medikamente im Alter ist für alle Medikamente relevant, die eine sedierende Wirkung haben (Tab. 4).

Besondere Vorsicht ist im Zusammenwirken mit Alkohol geboten, der die sedierende Wirkung zentral-wirksamer Medikamente verstärkt.

Die verstärkte Sedierung ist das vorherrschende medizinische Problem. Es muss aber umgekehrt berücksichtigt werden, dass die entsprechenden erwünschten Wirkungen der Medikamente bereits mit niedrigeren Dosen zu erreichen sind, das heißt, für die krampfverhindernde oder krampflösende Wirkung von Antiepileptika sind niedrigere Dosen notwendig, ebenso für die analgetische Wirkung von Opioiden, die narкотische Dosis von Kurzzeitnarkotika und die angstlösende oder beruhigende Wirkung von Benzodiazepinen und ähnlichem.

Tab. 4. Wirkstoffgruppen, bei denen vor allem bei alten Patienten eine Gefahr der Sedierung besteht

- Benzodiazepine
- Kurzzeit-Narkotika
- Antiepileptika
- Betablocker
- Neuroleptika
- Zentral-wirksame Antihypertensiva (Clonidin, Moxonidin, Alpha-Methylidopa)
- Opioide
- Antidepressiva

Abschwächung von Gegenregulationsmechanismen

Von praktischer Relevanz im höheren Lebensalter sind *orthostatische Kollaps* und *Hypoglykämien*. Der orthostatische Kollaps entwickelt sich häufig bei Personen, die zu wenig trinken und deshalb ein zu geringes Blutvolumen haben. Generell kann davon ausgegangen werden, dass ältere Menschen zu wenig Flüssigkeit zu sich nehmen. Dies ist an stehen bleibenden Hautfalten am Handrücken oder Unterarm zu erkennen. Worauf dieses Phänomen zurück zu führen ist, ist nicht bekannt. Offensichtlich ist das Durstgefühl bei älteren Menschen ungenügend. Kommt es im Sommer bei heißer Witterung zusätzlich zu verstärktem Schwitzen, kann die Organdurchblutung ungenügend werden. Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika und in geringerem Ausmaß auch Thiaziddiuretika führen darüber hinaus zu einer verstärkten Flüssigkeitsausscheidung. Durch direkten Angriff an der Gefäßmuskulatur führen sie jedoch auch zu einer Vasodilatation und einer blutdrucksenkenden Wirkung. Erhalten die Patienten zusätzlich weitere Medikamente, die entweder als Hauptwirkung (z. B. bei einer internistischen blutdrucksenkenden Therapie mit ACE-Hemmern oder Betablockern) oder als Nebenwirkung (z. B. bei zahlreichen Psychopharmaka, Opioiden und/oder Tranquillanzien) den Blutdruck senken, so kann es zum Kollaps aufgrund eines orthostatischen Phänomens kommen. Dieses Phänomen ist im höheren Lebensalter durchaus häufig, da wie geschildert auch die üblicherweise über den Barorezeptorenreflex laufenden Gegenregulationsmechanismen schwächer ausgeprägt sind.

Auch die Konstanzhaltung der Glucosekonzentration ist im Alter schwächer ausgeprägt. Mechanismen, die normalerweise beim Absinken der Blutglucosekonzentration für eine Ausschüttung von Glucose aus der Leber in die Blutbahn sorgen (wieder die Aktivität des sympathischen Systems, hier insbesondere des hormonellen Zweigs mit seiner Effektorsubstanz Adrenalin), sprechen

auf diesen Reiz unempfindlicher an. Im höheren Lebensalter ist auch die Glucose-Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt reduziert. Werden beispielsweise wegen der Behandlung eines Diabetes mellitus außerdem orale Antidiabetika verabreicht, so kann es zu einem Kollaps des Patienten kommen, ausgelöst durch eine Unterzuckerung (Hypoglykämie). Es ist aus diesem Grund besonders im höheren Lebensalter wichtig, den Patienten eine häufigere Nahrungsaufnahme in Form von kleinen Mahlzeiten zu empfehlen. Im Alltag unterbleibt dies oft, da ältere Menschen häufig allein leben, Essen in Gesellschaft aber deutlich mehr Spaß macht als allein.

Warnsymptome für Medikamentenunverträglichkeiten

Es gibt eine Reihe von Warnsymptomen, die typischerweise im höheren Lebensalter auf eine Medikamentenunverträglichkeit hindeuten. Sehr häufig werden sie jedoch als Symptom einer neuen Erkrankung angesehen und mit neuen Medikamenten behandelt. In erster Linie sei hier auf den drohenden *Flüssigkeitsmangel* hingewiesen, der per se eine Gefahr für ältere Menschen darstellt. In dieselbe Kategorie gehört eine *Appetitlosigkeit*, die sich, wie beschrieben, aus den individuellen Lebensumständen des Patienten entwickeln kann, andererseits aber auch eine direkte Folge von Medikamenten sein kann. Flüssigkeitsmangel und Unterernährung des Patienten können zur *Schwäche* führen, die aber als *Kraftlosigkeit* auch zum Beispiel auf die muskelrelaxierende Wirkung von Benzodiazepinen zurückgeführt werden kann. *Stürze* stellen immer ein Warnsymptom dar, das unbedingt ernst genommen werden sollte. Ein Sturz ist für den älteren Menschen aufgrund der geringeren Stabilität seiner Knochen immer eine besondere Gefahr. Wie geschildert kann er medikamentös ausgelöst werden, durch eine Blutdrucksenkung, eine Unterzuckerung oder einen gesenkten Muskeltonus. *Verwirrung*, zunehmende *Demenzerscheinungen*, aber auch *Depressionen* können ebenfalls ei-

ne Folge von Medikamentenwirkungen sein. In diesen Fällen kann es hilfreich sein – besonders bei Patienten, die sehr viele Medikamente bekommen – einmal alle Medikamente abzusetzen und die Therapie neu zusammenzustellen.

Begleiterkrankungen

Die Besonderheiten der Arzneimittelwirkung im höheren Lebensalter werden durch Komorbiditäten weiter kompliziert. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird dieser Punkt in der Regel als „Kontraindikation“ bezeichnet. In dem hier gebrauchten Zusammenhang stellen Komorbiditäten allerdings kein Verbot für die Anwendung bestimmter Arzneimittel dar. Vielmehr markieren Arzneimittel Erkrankungen, die im Alter möglicherweise besondere Probleme aufweisen. So werden zum Beispiel zur Behandlung einer Koronarinsuffizienz (koronare Herzerkrankungen, KHK) Betablocker und Calciumantagonisten eingesetzt. Zu ihrem Wirkungsspektrum gehört auch eine Blutdruckerniedrigung, die wegen der abgeschwächten Kreislaufregulationsmechanismen (Barorezeptorenreflex) eine verstärkte Blutdrucksenkung mit Neigung zu orthostatischem Kollaps bewirken kann.

Parasympatholytika, H₁-Antihistaminika, Antiarrhythmika, Neuroleptika und/oder Antidepressiva können aus einer Vielzahl von Gründen verschrieben werden; hierzu gehören Lungenerkrankungen wie die chronische Bronchitis, andere Atemwegserkrankungen wie Heuschnupfen, Rhythmusstörungen am Herzen und psychiatrische Erkrankungen. Allen diesen Substanzen gemeinsam sind ausgeprägte anticholinerge Wirkungen, die ihrerseits ein anticholinerges Delir, Glaukom, Obstipation und/oder Harnverhalt bewirken können.

Eine vorbestehende Niereninsuffizienz kann durch die Gabe von Schmerzmitteln aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika, daneben aber auch durch zahlreiche Wirkstoffe gegen bakterielle Infektionen, zum Beispiel Aminoglykoside, die stark wirksamen Schleifendiuretika und/oder Röntgen-

kontrastmittel verschlechtert werden. Eine Konsequenz dieser verschlechterten Nierenfunktion ist eine Retention von Kalium-Ionen im Körper. Da im höheren Lebensalter die Nierenfunktion ohnehin eingeschränkt ist und ältere Menschen aus diesem Grund zu höheren Kalium-Konzentrationen neigen, kann die Gabe von derartigen Medikamenten zusammen mit anderen die Kalium-Konzentration erhöhenden Wirkstoffen wie ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, die zur Blutdrucksenkung oder zur Behandlung einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden, eine Hyperkaliämie mit lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen auslösen.

Antihypertensiva, wie Alpha₁-Blocker, andere Vasodilatoren, Betablocker und Diuretika, können in ihrer Blutdrucksenkenden Wirkung durch Psychopharmaka verstärkt werden und durch einen orthostatischen Kollaps Stürze verursachen.

Die Polypharmazie im Alter

Eine Auswertung der AGATE-Datenbank (AGATE: Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) für das Jahr 2000 ergibt, dass die Patienten der angeschlossenen Häuser im Alter unter 65 Jahren durchschnittlich 2,9 Medikamente verordnet bekommen. Bei den über 65-Jährigen steigt diese Zahl auf durchschnittlich 5,3 Medikamente pro Patient. 3 % der über 65-jährigen Patienten bekommen zehn und mehr Medikamente. Diese Polypharmazie im höheren Lebensalter ist leider die Regel, nicht die Ausnahme (Fallbeispiel 1). Sie ergibt sich mehr oder weniger schleichend aus dem Bemühen der Ärzte, die zunehmende Multimorbidität der älteren Menschen mit immer mehr Medikamenten zu behandeln. Tragisch dabei ist, dass in der Regel die Nebenwirkungen eines Medikaments nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung erkannt werden, sondern als Symptom einer neuen Erkrankung eingestuft und ihrerseits mit neuen Medikamenten behandelt werden.

Aus Alters- und Pflegeheimen ist darüber hinaus eine überproportional häufige Verschreibung von Medikamenten bekannt. Hier muss man davon ausgehen, dass die Medikamentenverschreibung letztlich der Pflegeerleichterung dienen soll. Der ruhig gestellte Patient ist ein leicht zu pflegender Patient!

Sicher ist es in vielen Fällen unumgänglich, mehrere Medikamente zu verordnen. Man sollte sich jedoch stets darüber im Klaren sein,

- dass die Vielzahl von Medikamenten direkt proportional zum Auftreten von Einnahmefehlern ist,
- dass der Einsatz mehrerer Medikamente es unmöglich macht, eine aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung einem einzigen Wirkstoff zuzuordnen
- und dass durch miteinander kombinierte Medikamente neue unerwünschte Wirkungen auftreten können.

Leitsätze für die Pharmakotherapie im Alter

Eine erfolgreiche Arzneimitteltherapie im Alter sollte sich stets um Folgendes bemühen:

- Die Zahl der eingesetzten Pharmaka ist so weit wie möglich zu beschränken.
- Für jedes einzelne neu zu verordnende Medikament ist die Indikation und die mögliche Nutzen-Risiko-Bewertung kritisch zu hinterfragen.
- Bei den einzusetzenden Dosen ist zwischen der Sättigungsdosis und der Erhaltungsdosis zu unterscheiden, die Sättigungsdosis ist möglicherweise zu niedrig gewählt, die Erhaltungsdosis eher zu hoch.
- Im Interesse einer guten Compliance sind die Behandlungsschemata möglichst einfach und verständlich zu halten. Außerdem muss bei der Beurteilung des Verlaufs bestehender Krankheitsprozesse immer berücksichtigt werden, dass der Verlauf chronischer Erkrankungen durch Arzneimittelwirkungen verschlechtert werden kann.

Fallbeispiel 1

Meine Großmutter Ami

Ami war eine sehr rüstige, liebevolle Frau. Sie hatte großen Respekt vor weißen Kitteln. Im Alter von sechs Jahren hat ein „Herr Dr. Friederich“ bei ihr einen Herzfehler diagnostiziert. Ihre Lebenserwartung wurde mit zehn Jahren berechnet – was für mich fatal gewesen wäre! Sie wurde von ihren Eltern daraufhin grenzenlos verwöhnt. So musste sie nicht mehr in die Schule gehen, sondern bekam einen Hauslehrer. Trotz aller medizinischen Kunst wurde sie 93 Jahre alt. Wie viele „Dr. Friederichs“ sie überlebt hat, ist der Geschichtsschreibung nicht überliefert!

Seit ich denken kann, haben Amis hohe Blutdruckwerte die Familie in Angst und Schrecken versetzt. Systolische Werte über 220 mmHg waren die Regel. Mitte der siebten Lebensdekade trat ein „Altersdiabetes“ auf. Entsprechende Diätempfehlungen wurden von Ami nur sehr lückenhaft umgesetzt. Auf ihre Käse-Sahne-Torte konnte und wollte sie nicht verzichten. Tagsüber, wenn sie allein war, hat sie nichts gegessen, dafür abends zusammen mit ihrer Tochter Kartoffeln, die sie leidenschaftlich gern aß, in großen Mengen.

Mit 67 Jahren sollte sie wegen einer Otosklerose am Innenohr operiert werden. Nicht zuletzt aus Angst vor der Operation, aber auch aus Sparsamkeitsüberlegungen meinte die Familie damals, dass sich diese Operation bei Ami „nicht mehr lohnen würde“. Als sie mit Anfang 90 schließlich wegen der sich allmählich ausbildenden, Diabetesbedingten Blindheit nichts mehr sehen konnte, und wegen der nicht behandelten Otosklerose nahezu taub war, hatte sie kaum noch eine Möglichkeit, mit ihrer Umgebung zu kommunizieren. Dies allein mag der Grund für ihre zunehmende Beschränkung auf sich selbst, für das Nachlassen ihrer geistigen Fähigkeit und somit für ihren Tod an „Altersschwäche“ mit schließlich 93 Jahren gewesen sein.

Als Ami mit 88 Jahren zu Besuch kam, brachte sie in einer Schuhschachtel die aufgelisteten 14 Medikamente mit:

- Lanitop®
- Aldactone®-Saltucin®
- Encephabol® forte
- Glutril®
- Trental® 400
- Nolvadex®
- Gastrosil® Trpf.
- Valium®
- Catapresan®
- Ludiomil®
- Dipiperon® Saft
- Dihydergot®
- Vertigo-Vomex
- Nedolon®

Alle 14 sollte sie zum Frühstück nehmen. Nach etwa zwei bis drei meinte sie: „Jetzt hab ich keine Lust mehr, die anderen nehme ich später.“ Wie viel und vor allen Dingen was sie von ihren Medikamenten tatsächlich genommen hat, war nie festzustellen. Mein Bruder und ich, damals beide *Medizinstudenten*, haben ihr beizubringen versucht, dass das einzig wirklich wichtige Medikament das Digitalispräparat Lanitop wäre, da wir davon überzeugt waren, dass sie das Digitalispräparat wegen ihrer Herzfehler-bedingten Herzinsuffizienz unbedingt benötigte. Ami hatte das verstanden: „die kleine Gelbe“, wie sie das Lanitop® liebevoll nannte, war für sie lebensrettend. „Die kleine Gelbe“ nahm sie fortan regelmäßig, vor allen Dingen wenn es ihr schlecht ging; wenn es ihr nicht gleich besser ging, nahm sie schon auch mal eine zweite oder eine dritte hinterher.

Um das Chaos in ihrer Schuhschachtel zu sortieren, haben mein Bruder und ich ihr einen dieser handlichen Kästen besorgt, in die die Medikation einer ganzen Woche nach morgens, mittags, nachmittags und abends hineinsortiert werden kann. Ami war aber viel schlauer als wir: Sie hatte schnell herausbekommen, dass der Kasten 28 Felder besaß. Somit konnte man die Medikation eines ganzen Monats hineinsortieren, wenn man über die lästige Unterscheidung morgens, mittags, nachmittags und abends hinweg sah und in jedes Fach die Tabletten, Dragees etc. eines ganzen Tages sortierte. Zahllose der bunten Pillen

fanden sich übrigens regelmäßig nach diesen Sortierübungen unter dem Tisch, an dem sie vorgenommen wurden.

Fallbeispiel 2

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung aus der AGATE-Datenbank

Eine 63-jährige Patientin wurde in einem schwer komatösen Zustand in ihrem Bett aufgefunden, aus dem sie zunächst nicht erweckbar war. Ihre Medikation bestand aus 225 mg Quetiapin (Seroquel®) und 100 mg Promethazin (Atosil®), das heute überwiegend als Antihistaminikum eingesetzt wird, chemisch aber den Phenothiazin-Neuroleptika nahe steht. Beide Wirkstoffe besitzen als Wirkkomponente eine blockierende Wirkung auf die H₁-Histamin- und Alpha₁-Rezeptoren, Promethazin darüber hinaus auch eine antimuskarinerge Wirkung durch Blockierung von M₁-Cholinozeptoren. Das Koma war durch die Addition der gleichen sedierenden Wirkungen zu erklären. Es besserte sich spontan nach Absetzen der Medikamente und einer kurzfristigen intensivmedizinischen Versorgung.

Fallbeispiel 3

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung aus der AGATE-Datenbank

Bei einem 72-jährigen Patienten in einem Altenheim trat im Laufe des Tages ein zunehmender Verwirrheitszustand ein. Der Patient konnte sich in dem Heim nicht mehr zurecht finden, fand sein Zimmer nicht mehr. Darüber hinaus wusste er nicht mehr, welcher Wochentag war und konnte seinen Namen nicht mehr angeben. Er nestelte unentwegt an seiner Kleidung und knöpfte sein Hemd ständig auf und wieder zu. Er stand unter Therapie mit 10 mg Olanzapin (Zyprexa®) und 150 mg Amitriptylin (Saroten®), wegen extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen bekam er außerdem das Parasympatholytikum Biperiden (Akineton®). Alle drei Präparate verfügen über blockierende Wirkungen am Muscarin-Re-

zeptor vom Subtyp 1 (M₁-Blocker). Bei dem aufgetretenen Verwirrheitszustand handelte es sich um ein *anticholinerges Delir*, das durch das Zusammenwirken der drei Medikamente zu erklären war. Die Medikation wurde unterbrochen, worauf sich der Verwirrheitszustand spontan besserte. Die Therapie wurde anschließend mit einer Olanzapin-Monotherapie problemlos fortgesetzt.

Fallbeispiel 4

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung aus der AGATE-Datenbank

Eine 65-jährige Patientin konnte morgens trotz bestehendem Harndrang kein Wasser lassen. Die Patientin stand unter einer Therapie mit 15 mg Olanzapin (Zyprexa®) und 150 mg Amitriptylin (Saroten®). Der von der Patientin subjektiv als extrem unangenehm empfundene Zustand erklärte sich als Harnverhalt aufgrund der anticholinergen Wirkung der beiden Psychopharmaka. Die Medikation wurde sofort abgesetzt, die Patientin katheterisiert. Der Harnverhalt besserte sich nach und nach und verschwand schließlich vollständig.

AGATE-Mitglieder

BKH Ansbach: Dr. Birgit Mößner; BKH Augsburg: Dr. J. Weiss-Brummer; BKH Bamberg: Dr. Christiane Bauer; BKH Bayreuth: Dr. Christoph Franke; BKH Mainkofen: Dr. Groß; Frankenalb Klinik: CA Dr. Lotter; Klinikum am Europakanal: Dr. Martin Wening; BKH Gabersee: Dr. Martin Finzel; Waldkrankenhaus Köppern: Dr. Schweizer; BKH Haar: Dr. Pfeiffer; Psychiatrische Klinik am KH Agatharied: Dr. Thomas Leitz; Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum Ingolstadt: Dr. Irmgard Mußmächer, Dr. Raimund Schuler; BKH Kaufbeuren: Dr. Eckermann; Bezirksklinik Landsberg: Dr. Peter Lauer; BKH Landshut: Dr. Heinrich Haag; BKH Lohr: Dr. Wieland Gsell; Klinikum Nürnberg Nord, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie: Dr. Waimer; BKH Straubing: Dr. Rainer Müller; Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Schloss Werneck: Dr. Ostermeier; BZK Wöllershof: CA Dr. Fleischmann; BZK Regensburg: Dr. Michael Böhme; Bezirkskrankenhaus Taufkirchen: Dr. Apelt; NLK Hildesheim: Dr. Dagmar Gangnus, Dr. Andreas Töpperwien; Karl-Friedrich-Flemming-Klinik, Med. Zentrum Schwerin: Dr. Lutz Drach; SLK Arnsdorf: Dr. Petra Behnert

Arzneimittelinformation für Ärzte

Eine Aufgabe der klinischen Pharmakologie

Klaus Mörike, Tübingen*

Das eigene Wissen auf allen Gebieten der Arzneimitteltherapie aktuell zu halten, ist für den niedergelassenen Arzt angesichts des rapide zunehmenden medizinischen Wissens praktisch unmöglich. Klinische Pharmakologen sind aufgefordert, in dieser Situation Hilfestellung zu geben, indem sie einen Informationsdienst für Ärztinnen und Ärzte anbieten und Fragen zur Arzneimitteltherapie unabhängig, rasch und konkret beantworten.

Arzneimitteltherapie 2003;21:359-60.

Die Abteilung Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Tübingen hat im Oktober 2000 eine Pharmakotherapieinformation für Ärzte eingerichtet und betreibt diese in Zusammenarbeit mit den Kassenärztlichen Vereinigungen Südwürttemberg und Südbaden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt den Service im Rahmen des Förderprojekts Klinische Pharmakologie. Fragen können über eine Telefon-Hotline, Fax oder E-Mail gestellt werden. Für die Nutzer ist der Service kostenlos. Eine schriftliche Stellungnahme wird je nach Dringlichkeit innerhalb von zwei Tagen erstellt und geht dem Anfragenden zusammen mit Informationsmaterial (z. B. Fachartikel, Therapieleitlinien) zu.

Seit Einrichtung des Dienstes sind knapp 1000 Anfragen eingegangen und bearbeitet worden (1,7 Anfragen pro Arbeitstag). Das thematische Spektrum umfasst alle Bereiche der Pharmakotherapie: Arzneimittelanwendung in Schwangerschaft und Stillzeit (30 % der Anfragen), Nebenwirkungen (31 %), Wechselwirkungen (11 %), wissenschaftliche Grundlagen (Evidenz) bestimmter Therapien (20 %), Arzneimitteldosierung bei Begleiterkrankungen (7 %).

Die Erfahrung zeigt, dass ein unabhängiger Pharmakotherapie-Beratungsdienst für Ärzte von vielen Nutzern wiederholt in Anspruch genommen wird. Offensichtlich besteht ein entsprechender Bedarf.

Beispiel 1

„Mein 75-jähriger Patient mit Niereninsuffizienz soll Allopurinol erhalten. Muss die Dosis reduziert werden?“

Antwort: Ja. Oxipurinol, der aktive Metabolit von Allopurinol, wird renal eliminiert. Entsprechend der Creatinin-Clearance wurden Allopurinol-Dosen vorgeschlagen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind [1].

Beispiel 2

„Mein 80-jähriger Patient wurde wegen Schmerzen infolge einer Lendenwirbelkörperfraktur mit Rofecoxib 2 x 12,5 mg/Tag oral und Diclofenac 100 mg einmalig rektal behandelt. Die weitere Medikation bestand aus Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag, Metamizol, Omeprazol und Amitriptylin. Am fünften Tag der Rofecoxib-Behandlung kam es zu einer perianalen Blutung. Endoskopische Diagnose: ischämische Proktitis. Ist ein Zusammenhang zwischen der Medikation und der Proktitis anzunehmen?“

Tab. 1. Anpassung der Allopurinol-Dosis bei Niereninsuffizienz

Creatinin-Clearance [ml/min]	Allopurinol-Dosis
0	100 mg 3-mal/Woche
10	100 mg jeden 2. Tag
20	100 mg/Tag
40	150 mg/Tag
60	200 mg/Tag
≥100	300 mg/Tag

Antwort: Möglicherweise ja. Unter den unerwünschten Wirkungen (UAW) nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) sind die Läsionen im unteren

*Vortrag beim 3. Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie „Der multimorbide Patient“, geleitet von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Helmfried E. Klein)

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Otfried-Müller-Straße 45, 72076 Tübingen, E-Mail: klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

Gastrointestinaltrakt weniger bekannt als die im Magen und Duodenum. Fälle von Kolitiden wurden beschrieben [2]. Außerdem sind NSAID-haltige Suppositorien in einzelnen Fällen mit anorektalen Läsionen in Zusammenhang gebracht worden [3]. Bemerkenswerterweise wurde vor kurzem eine Patientin mit akuter hämorrhagischer Kolitis am fünften Tag nach Beginn einer Rofecoxib-Behandlung beschrieben [4]. Beim

hier vorliegenden Patienten erscheint eine Beteiligung von Rofecoxib, eventuell unter Mitwirkung der einmaligen rektalen Diclofenac-Anwendung, möglich. Eine UAW-Meldung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sollte erstattet werden.

Literatur

1. Cameron JS, Simmonds HA. Use and abuse of allopurinol. *Br Med J* 1987;294:1504-5.

2. Guller R. [Side effects of non-steroidal anti-rheumatic agents in the lower gastrointestinal tract.] *Schweiz Med Wochenschr* 1987;117:1527-33.
3. Gizzi G, Villani V, Brandi G, Paganelli GM, et al. Ano-rectal lesions in patients taking suppositories containing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Endoscopy* 1990;22:146-8.
4. Freitas J, Farricha V, Nascimento I, Borralho P, Parames A. Rofecoxib: A possible cause of acute colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:451-3.

AMT – Bücherforum

Arzneimittel

Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker. Von Helmut Helwig und Hans-Hartwig Otto, unter Mitarbeit von Peter Helwig und Mechthild Otto. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. 10. Auflage einschl. 1. Ergänzungslieferung. 1388 Seiten und 80 Seiten Register, zahlreiche Formeln und Tabellen, Loseblatt, 2 Ringordner. Fortsetzungswerk € 270,-.

Der Helwig/Otto: „Arzneimittel“, ein Handbuch für Ärzte und Apotheker ist in 10. Auflage 2002 erschienen und liegt inzwischen mit der ersten Ergänzungslieferung vor. Das Buch handelt systematisch alle Arzneimittel ab und gliedert die Stoffbeschreibungen nach chemischen Bezeichnungen, Wirkungen, Pharmakokinetik, Indikationen, unerwünschten Wirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen, Dosierung, Handelspräparaten. Zusätzlich wird die relevante Literatur entweder als Original- oder Sekundärliteratur aufgeführt.

Die Ergänzungslieferung des Jahres 2003 umfasst die Stoffgruppen Antiallergika, Antirheumatika und rekombinante Interleukin-1-Rezeptorantagonisten sowie neue COX-2-Hemmer und Urologika einschließlich der neuen PDE-Hemmer gegen erektile Dysfunktion.

Das Buch wird seinem Titel, nämlich ein Handbuch zu sein, gerecht, da es außerordentlich instruktiv und umfangreich ist.

Besonders hilfreich ist ein aktualisiertes und umfangreiches Stichwortverzeichnis. Da das Werk im Frühjahr 2003 fertig gestellt wurde, konnten die neuesten arzneimittelrechtlichen Änderungen bezüglich Nachzulassung von Medikamenten nicht mehr berücksichtigt werden. Daher werden noch eine Reihe von Medikamenten aufgeführt, die seit dem 1. Juli 2003 in Deutschland nicht mehr zugelassen sind.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen*

Arzneimitteltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Prinzipien – Spezielle Pharmakologie – Leitlinien. Von Michael Böhm und Thomas Eschenhagen (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. XXV, 360 Seiten, 66 Abbildungen, 116 Tabellen. Geb. € 78,-.

Die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen – medikamentös und nicht-medikamentös – hat in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte und Erweiterungen erfahren. Dabei haben zahlreiche innovative Substanzen innerhalb kurzer Zeit Eingang in die offiziellen Therapieempfehlungen und Leitlinien gefunden. Eine ständige Aktualisierung des therapeutischen Wissens ist deshalb dringend erforderlich.

Das vorliegende Buch ist ein Gemeinschaftswerk von Klinikern und Phar-

makologen. Es bietet eine detaillierte aktuelle Übersicht über den modernen Therapiestandard aller kardiovaskulären Erkrankungen, von Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit und peripherer arterieller Verschlusskrankheit über Hypertonie und metabolisches Syndrom bis hin zu Herzrhythmusstörungen und Lungenembolie. Im ersten Teil wird die Therapie der einzelnen Krankheitsbilder vorgestellt, wobei aber auch die Symptomatik und die Diagnostik zumindest in Grundzügen dargestellt werden, sodass das Buch mehr als ein Therapiehandbuch bietet.

Im zweiten Teil kommen die klinischen Pharmakologen zu Wort. Hier werden die einzelnen Substanzgruppen und Substanzen so beschrieben, wie es für den Nicht-Pharmakologen, also den praktisch tätigen Arzt verständlich und lesenswert ist. Insgesamt ist der Text gut strukturiert und durch entsprechende Abbildungen und Tabellen sinnvoll ergänzt. Ganz gleich, ob der behandelnde Arzt sich über die aktuelle Therapie eines bestimmten Krankheitsbildes oder über das klinische und pharmakologische Wirkprofil einer bestimmten Substanz informieren möchte, er findet zielsicher und schnell die gewünschte Information. Auch der Umfang und die Ausführlichkeit der Darstellungen wird den Bedürfnissen des praktisch tätigen Arztes voll gerecht. Somit kann dieses Buch jedem Arzt uneingeschränkt empfohlen werden, der, sei es in der Klinik oder in der Praxis, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen behandelt.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Klinische Studien

ON-TIME-Studie

Frühe Gabe von Tirofiban bei Herzinfarkt

Herzinfarkt-Patienten, die vor dem Transport in ein Katheterlabor mit Tirofiban behandelt wurden, hatten im ersten Angiogramm eine bessere Eröffnungsrate (TIMI-2- oder TIMI-3-Fluss), als Patienten, die den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erst kurz vor der perkutanen Katheterintervention erhielten. Der primäre Endpunkt TIMI-3-Fluss wurde allerdings durch die frühe Gabe nicht signifikant verbessert. Die frühe Behandlung mit Tirofiban senkte auch die Prävalenz von Thromben bei der initialen Angiographie signifikant stärker als die späte Applikation. Dies ergab die multizentrisch durchgeführte ON-TIME-Studie (Ongoing Tirofiban in myocardial infarction evaluation).

Verschiedene Studien wie die DANA-MI-2- (Danish trial in acute myocardial infarction) und die PRAGUE-2-Studie (Primary angioplasty in acute myocardial infarction patients from general community hospitals transported for percutaneous transluminal coronary angioplasty units versus emergency thrombolysis) hatten gezeigt, dass Patienten mit Herzinfarkt von einer primären Angioplastie eher profitieren als von einer Fibrinolyse, obwohl hierzu häufig ein Transport in ein entsprechendes Zentrum erforderlich ist. Da noch nicht bekannt ist, ob das Ergebnis der Intervention dadurch verbessert werden kann, wenn der Patient möglichst frühzeitig vorbehandelt wird, also während oder vor dem Transport in das Zentrum, wurde die ON-TIME-Studie initiiert.

In der multizentrischen, doppelblind, Plazebo-kontrolliert und randomisiert durchgeführten Studie wurde bei Patienten mit Herzinfarkt, die für eine perkutane Intervention (PTCA) in Frage kamen, entweder sofort vor dem Transport eine Behandlung mit Tirofiban begonnen oder sie erhielten Tirofiban im Katheterlabor vor Beginn der PTCA. Tirofiban wurde in einer Dosierung von 10 µg/kg Körpergewicht als Bolus, dann in einer Dosierung von 0,15 µg/kg/min über 24 Stunden infundiert.

Zwischen Juni 2001 und November 2002 wurden 507 Patienten mit Herzinfarkt mit Hebung der ST-Strecke und weniger als sechs Stunden nach Einsetzen der Brustschmerzen in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen waren Patienten älter als 80 Jahre, Frauen unter 50 Jahren, Patienten, die eine Fibrinolyse innerhalb der letzten 24 Stunden erhalten hatten oder die in den letzten sieben Tagen mit Acenocoumarol behandelt worden waren. Auch Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonis-

ten oder mit fortgeschrittenen Formen der Herzinsuffizienz wurden nicht aufgenommen. Die Patienten erhielten vor dem Transport zusätzlich 5 000 I. E. unfraktioniertes Heparin intravenös und 500 mg Acetylsalicylsäure intravenös. Nach der PTCA erhielten sie gewichtsadaptiert niedermolekulares Heparin über 48 Stunden, 300 mg Clopidogrel als Startdosis, dann 75 mg über 30 Tage, ferner Acetylsalicylsäure, Betablocker, ACE-Hemmer und CSE-Hemmer. Die Studie wurde in 15 Zentren und zwei Ambulanz-Servicezentren durchgeführt. 41 % der Patienten wurden von der Ambulanz in die Studie eingebracht.

Primärer Endpunkt war der TIMI-3-Fluss im initialen Angiogramm. Sekundäre Endpunkte waren TIMI-0,1,2,3-Fluss beim initialen Angiogramm, Thromben beim initialen Angiogramm und der Erfolg der perkutanen Intervention.

In die früh behandelte Gruppe wurden 251 Patienten, in die spät behandelte Gruppe 256 Patienten aufgenommen, rund 80 % waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei etwa 63 Jahren.

Tab. 1. Ergebnisse in der ON-TIME-Studie beim ersten Angiogramm nach früher und nach später Gabe von Tirofiban

	Frühe Gabe (n = 243)	Späte Gabe (n = 244)	p-Wert
Primärer Endpunkt			
TIMI-3	46 (19 %)	36 (15 %)	0,22
Sekundäre Endpunkte			
TIMI-2 oder -3	104 (43 %)	82 (34 %)	0,04
TIMI-0	107 (44 %)	143 (59 %)	
TIMI-1	32 (13 %)	19 (8 %)	
TIMI-2	58 (24 %)	46 (19 %)	
TIMI-3	46 (19 %)	36 (15 %)	
Thrombus			
Ja	25 %	32 %	0,06
Frischer Verschluss	35 %	41 %	0,20
Kombination	60 %	73 %	0,002

Tab. 2. Für die Versorgung der Patienten in der ON-TIME-Studie benötigte Zeit

Vorgang	Zeit [min]
Symptombeginn bis Notruf	94
Diagnose bis Randomisierung	25
Transportzeit	33
Tür bis Angiographie	25
Angiographie bis Ballondilatation	15

Knapp 30 % litten an einer Hypertonie, etwa 65 % waren Raucher. Bei 92 % der Patienten wurde die Behandlung in einem Zentrum ohne Katheterlabor oder im ambulanten Bereich begonnen. Im Mittel betrug der Unterschied zwischen früher und später Tirofiban-Gabe 59 Minuten.

Wie Tabelle 1 zeigt, bestand im TIMI-3-Fluss zwischen früher und später Gabe kein signifikanter Unterschied, wurden TIMI-2- und -3-Flussrate zusammen-

genommen, ergab sich ein signifikanter Vorteil für die frühe Gabe.

Nach der initialen Angiographie wurde bei 89 % der Patienten eine PTCA durchgeführt, diese war bei 89 % der frühen und bei 91 % der Patienten der späten Tirofiban-Gruppe erfolgreich. Die Sterblichkeit der Patienten nach 30 Tagen lag bei 2,2 % (n = 11), die Reinfarktquote bei 1,0 % (n = 5). Ein Patient (0,2 %) hatte einen Schlaganfall erlitten. Schwere Blutungen wurden bei 3,7 % (n = 19) der Patienten registriert.

Die frühe Gabe von Tirofiban (vor oder während des Transports) verbessert also den epikardialen Blutfluss nur mäßig im Vergleich zur späten Gabe, das Ergebnis der Koronarintervention ist bei früher und später Gabe vergleichbar. Der durch Gabe von Tirofiban erzielte TIMI-3-Fluss ist mit 15 bis 19 % ähnlich dem, der in der ADMIRAL-Studie mit Abciximab erreicht wurde, nämlich 17 %. Er liegt jedoch unter dem TIMI-3-Fluss, der in der PACT-Studie mit Alteplase erzielt werden konnte, dort betrug der

TIMI-3-Fluss 33 %. Aufgrund der guten Organisation in den Niederlanden, wo die Studie hauptsächlich durchgeführt wurde, war der Zeitverlust zwischen Symptombeginn und Aufnahme im Katheterlabor relativ gering (Tab. 2). Die Koronarintervention wurde zudem von hoch qualifiziertem Personal ausgeführt. Dies spiegelt sich in der niedrigen Gesamtsterblichkeit von 2,2 % nach 30 Tagen wieder. Klar ist, dass eine die PTCA unterstützende pharmakologische Therapie möglichst frühzeitig einsetzen sollte, unklar ist nach wie vor, welches hierfür die optimale Substanz und das optimale Schema ist.

Quellen

Van-t Hof AWJ. Does pre-transportation treatment with tirofiban improve patency in acute myocardial infarction patients who are referred for percutaneous coronary intervention (ON-TIME)? ESC-Kongress 2003, Wien, 1. September 2003.
 Ribichini FL. Diskussion. ESC-Kongress 2003, Wien, 1. September 2003.

sh

Thromboseprophylaxe

Fondaparinux gleich wirksam wie Dalteparin nach Eingriffen im Bauchraum

Die Wirksamkeit des Faktor-Xa-Inhibitors Fondaparinux (Arixtra®) zur Thromboseprophylaxe nach abdominalchirurgischen Eingriffen wurde in einer großen klinischen Studie belegt. Eine einwöchige Gabe ab 6 Stunden nach der Operation war mindestens ebenso wirksam wie präoperativ gegebenes Dalteparin, bei Krebspatienten war Fondaparinux signifikant wirksamer. Größere Blutungen traten mit Fondaparinux nicht wesentlich häufiger auf.

Ohne Thromboseprophylaxe entwickelt ein Viertel der Patienten nach Eingriffen im Bauchraum eine tiefe Venenthrombose, das Risiko für eine Lungenembolie liegt bei 1 %. Bei Krebspatienten ist dies 2- bis 4mal so häufig. Auch mit Heparin-Prophylaxe (unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin) treten venöse Thromboembolien noch zu 10 bis 15 % auf. Bei Krebspatienten reduzierte eine verlängerte 4wöchige Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin die Häufigkeit venöser Thromboembolien

von 15 % auf 5 %, die beste Prophylaxedauer ist noch unklar.

Das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux wurde in der PEGASUS-Studie (Pentasaccharide in general surgery study) direkt mit dem niedermolekularen Heparin Dalteparin (Fragmin®) zur Thromboseprophylaxe nach größeren abdominalchirurgischen Eingriffen verglichen. Eingeschlossen wurden 2 858 Patienten mit einer Operation unter Vollnarkose von länger als 45 min. Die Patienten waren entweder älter als

PEGASUS-Studie

Indikation: Thromboseprophylaxe bei Abdominalchirurgie
Patienten: n = 2 858, > 60 Jahre oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien
Medikation: Fondaparinux vs. Dalteparin
Primärer Endpunkt: Kombination venöser Thromboembolien
Nebenwirkungen: Größere Blutungen, Tod

60 Jahre oder älter als 40 Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren (BMI > 30, Thrombose in der Anamnese, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung). Etwa 70 % hatten eine Krebserkrankung. Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind über 7 Tage entweder 2,5 mg Fondaparinux täglich beginnend 6 Stunden postoperativ oder 2 500 I. E. Dalteparin 2 Stunden präoperativ gefolgt von 5 000 I. E. täglich postoperativ. Es wurde bis zum Tag 32 nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus tiefer Venenthrombose bei bilateraler Venographie, sympto-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Ergebnisse der PEGASUS-Studie

	Fondaparinux (n = 1433, n _{Krebs} = 954)	Dalteparin (n = 1425, n _{Krebs} = 987)	p-Wert
Wirksamkeit (Tag 10)			
Kombinierter primärer Endpunkt			
Bei allen Patienten	4,6 % (47/1 027)	6,1 % (62/1 021)	0,14
Bei Krebspatienten	4,7 % (33/696)	7,7 % (55/712)	0,02
Sicherheit (während Therapie)			
Größere Blutungen	3,4 %	2,4 %	0,12
Tod	1,0 %	1,4 %	0,40

matischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie bis zum Tag 10 nach der Operation.

Etwas weniger Patienten mit Fondaparinux erlitten eine venöse *Thromboembolie* (Tab. 1). Bei den *Krebspatienten*

waren venöse Thromboembolien mit Fondaparinux signifikant seltener. Größere *Blutungen* und Tod traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

Fondaparinux ist bisher zur Prophylaxe bei größeren orthopädischen Eingriffen

zugelassen. Die Zulassung zur Prävention von venösen Thromboembolien bei abdominalchirurgischen Eingriffen wird beantragt.

Quellen

Alexander GG Turpie, Hamilton, Ola E Dahl, Oslo, Harry Büller, Amsterdam, Bengt I Eriksson, Göteborg, Louis M Kwong, Los Angeles, Ander Cohen, London, Giancarlo Agnelli, Perugia. Satellitensymposium „New standards of care in thrombosis management: Arixtra, a major advance in antithrombotic therapy“, im Rahmen des XIX. Kongresses der International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, 18. Juli 2003.

Harry Büller, Amsterdam, Ola E Dahl, Oslo, Giancarlo Agnelli, Perugia, Alexander Graham Turpie, Hamilton, Pressekonferenz „New perspectives in VTE prevention. The role of the new, synthetic factor Xa inhibitor Arixtra (Fondaparinux)“, im Rahmen des XIX. Kongresses der International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, 18. Juli 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Parkinson-Krankheit

Ropinirol schützt dopaminerge Neuronen

Der D₂/D₃-Dopaminagonist Ropinirol verlangsamt im Vergleich zu Levodopa den Untergang dopaminerger Neuronen im Putamen von Parkinson-Patienten. Welche Bedeutung das für den klinischen Verlauf hat, bleibt noch zu klären.

Die Parkinson-Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen übermäßigen Neuronenuntergang in der Substantia nigra und einen damit verbundenen Dopamin-Mangel. Oxidativer Stress spielt eine zentrale Rolle in diesem neurodegenerativen Prozess. Deshalb wurde untersucht, ob sich durch den antioxidativ wirksamen D₂/D₃-Dopaminagonisten *Ropinirol* (Requip®) der Neuronenuntergang verlangsamen lässt.

Einbezogen in die prospektive, multi-zentrische REAL-PET-Studie (Requip as early therapy versus L-dopa-PET) waren 186 neu diagnostizierte Parkinson-Patienten. Sie erhielten doppelblind und randomisiert in der Double-Dummy-Technik über zwei Jahre entweder Ropinirol oder Levodopa. Primäres Zielkriterium war die Reduktion der ¹⁸F-Dopa-Aufnahme im Putamen, die

mit der dreidimensionalen Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessen und als Aufnahmekonstante Ki ausgedrückt wurde. Diese Messung diente als Surrogatmarker für die Zahl noch Dopamin synthetisierender Neuronen im nigrostriatalen System.

Die PET-Daten wurden zentral und verblindet ausgewertet. Die Region-of-Interest-Analyse ergab eine signifikant geringere Reduktion (p = 0,022) der ¹⁸F-Dopa-Aufnahme im Putamen unter der zweijährigen Ropinirol-Therapie (-13,4 %, n = 68) im Vergleich zu Levodopa (-20,3 %, n = 59). Dies entspricht einem um 35 % verringerten Neuronenuntergang unter Ropinirol verglichen mit Levodopa.

Die Auswertung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), eines Parameters für den klinischen

Verlauf, ergab unter beiden Arzneistoffen zunächst eine *Besserung* der motorischen Beeinträchtigungen. Diese blieb allerdings nur unter *Levodopa* über die zwei Jahre erhalten. Bei der Einschätzung auf der CGI-Skala (Clinical Global Impression) schnitten beide Therapien gleich gut ab. Dyskinesien waren unter Ropinirol seltener, andere Nebenwirkungen zahlenmäßig in etwa vergleichbar.

Demnach kann Ropinirol bei frühzeitiger Gabe den zentralen Pathomechanismus der Parkinson-Erkrankung, den Untergang dopaminerger Neuronen, verlangsamen. Weitere Studien, eventuell von längerer Dauer, müssen nun die klinische Relevanz dieser Beobachtung klären – zumal in dieser Studie die Patienten motorisch gesehen eher von der Levodopa-Gabe profitierten.

Quelle

Whone AL, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirol versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54:93-101.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Antiestrogene

Fulvestrant als Second-Line-Therapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom

Das Antiestrogen Fulvestrant wurde parallel in einer offenen und einer Doppelblindstudie bei postmenopausalen Frauen eingesetzt, deren Mammakarzinom trotz Hormontherapie (meist Tamoxifen) fortgeschritten war. 250 mg Fulvestrant, einmal monatlich i. m. injiziert, waren mindestens so wirksam wie 1 mg Anastrozol, einmal täglich oral eingenommen. Das Antiestrogen wurde ähnlich gut vertragen wie der Aromatasehemmer.

Mammakarzinom-Patientinnen, deren Erkrankung unter Tamoxifen (z. B. Nolvadex®) fortschreitet, können eine weitere Hormontherapie erhalten. Als Second-Line-Therapien wurden bisher die Aromatasehemmer *Anastrozol* (Arimidex®), *Letrozol* (Femara®) und *Exemestan* (Aromasin®) eingesetzt.

Mit *Fulvestrant* (Faslodex®; Abb. 1) wurde 2002 in den USA ein reines Antiestrogen zugelassen. Wie Tamoxifen bindet Fulvestrant kompetitiv an Estrogen-Rezeptoren, wirkt aber anders als Tamoxifen hier nicht partialagonistisch. Die Bindung von Fulvestrant an den Rezeptor führt dazu, dass das Rezeptor-

protein rasch abgebaut wird. Daher wird Fulvestrant auch als *Estrogenrezeptor-Downregulator* bezeichnet. Auch die Progesteron-Rezeptoren im Tumor werden dosisabhängig herunterreguliert.

Präklinische und erste klinische Untersuchungen wiesen auf eine Anti-Tumor-Aktivität beim Mammakarzinom, auch bei Tamoxifen-Resistenz, hin. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fulvestrant im Vergleich zu Anastrozol bei postmenopausalen Frauen, deren hormonempfindliches Mammakarzinom trotz Hormontherapie lokal fortgeschritten oder metastasiert war, wurde in zwei parallel geplanten Stu-

dien untersucht, einer *offenen Studie*, die in Europa, Australien und Südafrika durchgeführt wurde (Studie 0020), und einer *Doppelblindstudie* in den USA (Studie 0021).

Die Frauen bekamen randomisiert entweder einmal monatlich (alle 28 ± 3 Tage) 250 mg Fulvestrant intramuskulär oder nahmen einmal täglich eine 1-mg-Anastrozol-Filmtablette ein, in der Doppelblindstudie ergänzt durch entsprechende Einnahme oder Injektion von Placebo. Fulvestrant wurde als 5%ige Lösung auf Rizinusöl-Basis langsam injiziert, in der offenen Studie 5 ml in eine Gesäßhälfte, in der Doppelblindstudie 2,5 ml in jede Gesäßhälfte. Ursprünglich war eine dritte Behandlungsgruppe mit 125 mg Fulvestrant vorgesehen. Sie wurde abgebrochen, als bei einer gemeinsamen Interimsanalyse beider Studien von den ersten 30 Patientinnen keine auf die Behandlung angesprochen hatte.

Die Behandlung dauerte, bis das Fortschreiten der Tumorerkrankung oder andere Ereignisse zum Therapieabbruch zwangen. Die Patientinnen wurden anschließend mit einer Standardtherapie behandelt und weiter beobachtet. Primärer Endpunkt war die *Zeit bis zur Krankheitsprogression*. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zum Therapieversagen, die objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Verträglichkeit.

An der offenen Studie nahmen 451 Patientinnen teil, die zu 97 % (Fulvestrant-Gruppe) bzw. 98 % (Anastrozol-Gruppe) mit Tamoxifen vorbehandelt waren. Die Frauen wurden im Median 14,4 Monate lang beobachtet. An der Doppelblindstudie nahmen 400 Patientinnen teil, die in beiden Gruppen zu 95 % mit Tamoxifen vorbehandelt waren. Die mediane Beobachtungsdauer betrug hier 16,8 Monate.

Bis zur Auswertung kam es in allen Gruppen bei über 80 % der Patientin-

Tab. 1. Ergebnisse der Studien 0020 und 0021 zu Fulvestrant in der Second-Line-Therapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom [Howell et al., Osborne et al.]

	Studie 0020 (offen)		Studie 0021 (doppelblind)	
	Fulvestrant (n = 222)	Anastrozol (n = 229)	Fulvestrant (n = 206)	Anastrozol (n = 194)
Progression bei Studienende	183 (82,4 %)	191 (83,4 %)	83,5 %	86,1 %
Zeit bis zur Progression (Median)	5,5 Monate	5,1 Monate	5,4 Monate	3,4 Monate
Zeit bis zum Therapieversagen (Median)	4,6 Monate	4,1 Monate	4,6 Monate	3,3 Monate
Objektive Ansprechrates	20,7 %	15,7 %	17,5 %	17,5 %
– Komplettes Ansprechen [n]	10	4	10	7
– Partielles Ansprechen [n]	36	32	26	27
Tod	82 (36,9 %)	83 (36,2 %)	73 (35,4 %)	65 (33,5 %)
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	7 (3,2 %)	3 (1,3 %)	5 (2,5 %)	5 (2,6 %)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nen zur Progression (Tab. 1). In der Zeit bis zur Progression gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Das Risiko für eine Progression unter Fulvestrant im Vergleich zu Anastrozol (Hazard-Ratio) betrug in der offenen Studie 0,98, in der Doppelblindstudie 0,92. Damit wurde die Nicht-Unterlegenheit von Fulvestrant beim primären Endpunkt gezeigt.

Bei der Zeit bis zum Therapieversagen (Krankheitsprogression, Tod oder Therapieabbruch) gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1). Dasselbe gilt für die objektive Ansprechrate, also den Anteil der Frauen, die vollständig oder teilweise auf die Behandlung ansprachen (Tab. 1).

Um vollständigere Information über die Dauer des Ansprechens zu gewinnen, wurden die Patientinnen noch weiter beobachtet, in der offenen Studie im Median 22,6 Monate, in der Doppelblindstudie 21,3 Monate. Das objektive Ansprechen auf Fulvestrant bzw. Anastrozol hielt in der offenen Studie im Median 15,0 bzw. 14,5 Monate an, in der Doppelblindstudie 19,0 bzw. 10,8 Monate. Bezogen auf alle Patientinnen – auch die Nonresponderinnen mit einer Ansprechdauer = 0 – war das objektive Ansprechen in beiden Studien in der Fulvestrant-Gruppe signifikant länger als in der Anastrozol-Gruppe: in der offenen Studie 1,27fach (95%-Konfidenzintervall 1,05–1,55, $p = 0,01$), in der

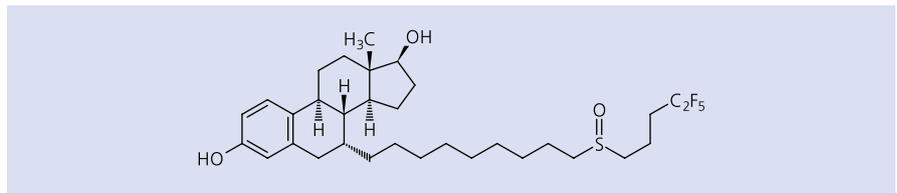


Abb. 1. Fulvestrant

Doppelblindstudie 1,35fach (1,10–1,67, $p < 0,01$).

In der Doppelblindstudie wurde zusätzlich der klinische Nutzen berechnet, definiert als vollständiges oder teilweises Ansprechen oder eine über mindestens 24 Wochen stabile Erkrankung. Einen klinischen Nutzen hatten 87 Patientinnen mit Fulvestrant (42,2 %) und 70 mit Anastrozol (36,1 %).

Bis zur Auswertung war in allen Gruppen etwa ein Drittel der Patientinnen gestorben (Tab. 1).

Die Nebenwirkungen unter beiden Medikationen ähnelten sich in Häufigkeit und Schweregrad. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht, Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen relativ selten (Tab. 1). Zu den häufigsten Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen gehörten Vasodilatation, Übelkeit und Asthenie. Typische Nebenwirkungen unter Hormontherapien wie Gewichtszunahme, thromboembolische Ereignisse und Vaginitis waren in beiden Behandlungsgruppen selten. Die Lebensqualität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Das eigentliche Studienziel, eine überlegene Wirksamkeit von Fulvestrant zu zeigen, wurde in beiden Studien nicht erreicht. In einer retrospektiven Analyse konnte jedoch die Nicht-Unterlegenheit von Fulvestrant gegenüber Anastrozol in Bezug auf die Zeit bis zur Krankheitsprogression, die Zeit bis zum Therapieversagen und die objektive Ansprechrate demonstriert werden. Fulvestrant ist demnach als Second-Line-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem hormonabhängigem Mammakarzinom mindestens ebenso wirksam wie Anastrozol.

Quellen

- Howell A, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396-403.
- Osborne CK, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20: 3386-95.

Susanne Wasielewski, Münster

Thrombin-Hemmer

Ximelagatran verhindert Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern

Der orale Thrombin-Hemmer Ximelagatran verhindert bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle mindestens genauso gut wie die bisherige Standardbehandlung mit Warfarin. Dies ergab die SPORTIF-III-Studie (Stroke prevention by oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation).

Die SPORTIF-III-Studie ist eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Parallelgruppenstudie mit verblinderter Auswertung. Ziel war der Vergleich von Sicherheit und Verträglichkeit des

oralen Thrombin-Hemmers Ximelagatran und des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin in der Prävention von Schlaganfall und systemischen embolischen Ereignissen bei Patienten mit Vorhof-

flimmern. Nachgewiesen werden sollte die Nichtunterlegenheit des neuen Therapieprinzips im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie.

In die Studie wurden 3 407 Patienten in 259 Zentren in Europa, Australien und Asien aufgenommen, die an Vorhofflimmern ohne Herzklappenbeteiligung litten und mindestens einen weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall aufwiesen. Randomisiert wurden sie entweder mit 36 mg Ximelagatran zweimal täglich oder mit Warfarin (Ziel-INR 2,0 bis 3,0) behandelt.

Primärer Endpunkt war die Verringerung ischämischer und hämorrhagischer

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schlaganfälle sowie von systemischen embolischen Ereignissen. Die primären Endpunkte wurden bei 40 Patienten der Ximelagatran- und bei 56 Patienten der Warfarin-Gruppe beobachtet. Dies zeigt, dass der Thrombin-Hemmer der bisherigen Standardtherapie keineswegs unterlegen ist. Die Daten waren in allen Subgruppen konsistent, und auch die sekundären Endpunkte ergaben eine mindestens gleich gute Wirkung von Ximelagatran wie von Warfarin. Ein signifikanter Unterschied konnte dann gesehen werden, wenn die Zahlen von Tod, primären Ereignissen und großen Blutungen kombiniert wurden. Diese Kom-

bination trat bei 104 (4,6 %) der Ximelagatran-Patienten und bei 143 (6,1 %) Patienten der Warfarin-Gruppe auf ($p = 0,022$).

Die Zahl aller Blutungen war in der Ximelagatran-Gruppe signifikant geringer mit 25,5 vs. 29,5 % der Patienten ($p = 0,007$) als in der Warfarin-Gruppe. In der Ximelagatran-Gruppe wurden vorübergehende Erhöhungen der *Leberenzymwerte* (Alanin-Aminotransferase) bei 6,3 % der Patienten beobachtet. Erhöhte Bilirubin- plus erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte wurden bei 0,4 % der Ximelagatran-Patienten und bei 0,1 % der Warfarin-Patienten

registriert. Die erhöhten Aminotransferase-Spiegel normalisierten sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Behandlungsende und waren nicht mit typischen spezifischen klinischen Symptomen verknüpft. Diese Befunde werden zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Ximelagatran sorgfältig analysiert.

Quelle

Olsson SB. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with dose-adjusted warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF-III). ESC 2003, Wien, 2. September 2003.

sh

Therapiehinweise

Kritisch kranke Patienten

Kolonisationsraten antiseptisch beschichteter und reiner Polymer-Venenkatheter

Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen gehören neben Beatmungspneumonien und Harnwegsinfektionen zu den häufigsten nosokomialen Infektionsarten auf der Intensivstation. Neue epidemiologische Studien aus den USA und Deutschland belegen, dass es bereits bei einer Liegedauer von einer Woche bei etwa 25 % der Venenkatheter zur Kolonisation der Katheterspitze mit Bakterien kommt. Die Rate der Katheter-assoziierten Septikämien liegt in den USA derzeit bei 3,3 Episoden pro 1000 Kathetertage, in Deutschland bei 1,6 Episoden pro 1000 Kathetertage.

Bei besonders hohen Infektionsraten, die nicht durch konventionelle Hygienemaßnahmen beherrscht werden können, wird die Verwendung antiseptisch beschichteter Katheter empfohlen. In Deutschland befindet sich der „Arrowgard Blue® Katheter“ auf dem Markt (Fa. Arrow International), der mit Silber-Sulfadiazin und Chlorhexidin behandelt ist. Durch seine hellblaue Farbe ist dieser Katheter äußerlich von anderen Kathetern unterscheidbar. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse ergab, dass der Effekt dieses Katheters vor allem dann gegeben ist, wenn die Liege-

dauer bis zu 7 Tagen beträgt. In diesem Zeitraum betrug die Reduktion der Septikämierate im Vergleich zu unbehandelten Kontrollkathetern 52 %.

In einer weiterführenden Analyse auf der Intensivstation des Chelsea und Westminster Krankenhauses in London, England, wurden der Arrowgard Blue® Katheter mit einem besonderen, oberflächenbehandelten Katheter, dem Infectguard™ (Firma Medex Ltd.) verglichen. Dieser aus reinem Polymer (Tecoflex) hergestellte Katheter besitzt eine glatte, hydrophile Oberfläche, die den Infektionserregern das Anhaften er-

schwert. In der klinischen Studie wurden 232 Vier-Lumen-Katheter (131 Infectguard™ und 101 Arrowgard Blue®) bei 181 schwerkranken Intensivpatienten gelegt.

Beim Ziehen der Katheter wurde jeweils ein 2 cm großes Stück der Spitze steril abgeschnitten und in Bouillonkultur untersucht. Eine Erregerzahl von ≥ 1000 Kolonien/Katheterspitze galt als signifikante Kolonisation. Nach einer Liegedauer von durchschnittlich 7,3 Tagen wurden die Katheter aus klinischen Gründen oder aufgrund von Infektionszeichen entfernt.

Im Ergebnis zeigte sich bei 12/131 (9,2 %) Infectguard™-Kathetern und 12/101 (11,9 %) Arrowgard-Blue®-Kathetern eine Katheter-assoziierte Infektion entsprechend der Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Weitere Ergebnisse der Studie stehen in Tabelle 1.

Die Kolonisationsraten der beiden Kathetertypen waren nicht signifikant unterschiedlich, ebenso die Rate der Katheter-assoziierten Infektionen. Auffallend war in dieser Studie eine sehr hohe Kolonisationsrate um die 40 % nach einer Liegedauer von im Mittel nur

einer Woche. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass es sich um schwerkranke Intensivpatienten mit einem mittleren APACHE-II-Score von 23 handelte, und dass der gelegte Katheter in den meisten Fällen nicht der erste Venenkatheter dieser Patienten war. Bei beiden Kathetern handelte es sich um Vierlumenkatheter, die möglicherweise ein erhöhtes Kolonisationsrisiko bergen. Mangels eines direkten Vergleichs mit Einzellumenkathetern konnte dies jedoch nicht belegt werden.

In der Studie wurde eine sehr spezielle Krankenpopulation untersucht. Diese wies eine sehr hohe, mit anderen Studien kaum vergleichbare Kolonisationsrate der Katheter auf. Offenbar kamen in beiden Gruppen keine durch positive Blutkultur bewiesenen Katheter-assoziierten Septikämien vor, sodass ein Rückschluss auf die klinische Relevanz der Kolonisation nicht möglich war. Die Rate der Katheter, die wegen Fieber gezogen wurden (48,5 % in der Arrowg⁺ard-Blue[®]- und 44,3 % in der Infectguard[™]-Gruppe) war ebenfalls extrem hoch. Dies weist auf erhebliche klinische Probleme der Patienten hin. Die Ergebnisse der Studie können keinen guten antibakteriellen Effekt des Infectguard[™]-Katheters belegen. Vielmehr war die Wirkung beider Katheter in dieser speziellen Hochrisikogruppe nicht optimal, wobei eine Kontrollgruppe mit unbeschichteten, konventionellen Kathetern fehlte. Zum Arrowg⁺ard

Tab. 1. Gründe für die Entfernung der Katheter und Kolonisationsrate

Variable	Antiseptisch beschichtet (Arrowg ⁺ ard Blue [®])	Reines Polymermaterial (Infectguard [™])
Zahl der gelegten Katheter	101	131
Kolonisation zum Zeitpunkt des Ziehens	40/101 (39,6 %)	55/131 (42,0 %)
Katheter-assoziierte Infektion zum Zeitpunkt des Ziehens	12 (11,9 %)	12 (9,2 %)
Gezogen wegen Lokalinfektion	7/101 (6,9 %)	10/131 (7,6 %)
Gezogen wegen klinischer Sepsiszeichen	49/101 (48,5 %)	58/131 (44,3 %)
Gezogen, weil nicht mehr benötigt	43/101 (42,6 %)	53/131 (40,5 %)
Patient verstorben	2/101 (2,0 %)	10 (7,6 %)
Kolonisationsrate bei Eintrittsstelle V. jugularis	29/76 (38,2 %)	45/110 (40,9 %)
Kolonisationsrate bei Eintrittsstelle V. subclavia	1/5 (20 %)	1/5 (20 %)
Kolonisationsrate bei Eintrittsstelle V. femoralis	10/20 (50 %)	9/16 (56,3 %)

Blue[®] Katheter liegen aufgrund der langjährigen Erfahrungen im klinischen Einsatz weitere Studien vor, die die Reduktion von Katheter-assoziierten Infektionen um bis zu 80 % belegen. Durch den Einsatz von Arrowg⁺ard Blue[®] Kathetern lässt sich somit eine Kostenersparnis erzielen.

Als Nebenbefund zeigte die Studie – wie bereits aus anderen Studien bekannt – eine deutlich höhere Kolonisationsrate bei Insertion der Katheter in die V. jugularis und V. femoralis im Vergleich zur V. subclavia. Diese Tatsache hat zur Empfehlung des Robert-Koch-Instituts geführt, zentrale Venenkatheter nach Möglichkeit in die V. subclavia zu legen, wenn dies medizinisch vertretbar ist.

Quellen

Walder B et al. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:748-56.

Theaker C et al. Comparison of bacterial colonization rates of antiseptic impregnated and pure polymer central venous catheters in the critically ill. J Hosp Infect 2002;52:310-2.

Maki DG et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic impregnated catheter: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997;127:257-66.

Veenstra DL et al. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. JAMA 1999;282:554-60.

Hardy-Thorsten Panknin,
Berlin

Prof. Dr. med. Matthias Trautmann,
Stuttgart

Gramnegative Erreger

Zunehmende Resistenzen gegen Fluorchinolone

Auf amerikanischen Intensivstationen wurde bei vermehrtem Einsatz von Fluorchinolonen eine zunehmende Resistenzentwicklung gramnegativer Erreger gegenüber Ciprofloxacin beobachtet. Um diesen Trend aufzuhalten, sollten Fluorchinolone nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Zwischen 1994 und 2000 wurden 35 790 Isolate von Intensivpatienten in 43 Staaten in den USA und dem Distrikt Columbia gesammelt. Die Mehrzahl

der teilnehmenden Institutionen waren Lehrkrankenhäuser (85 %) und Einrichtungen mit mittlerer bis großer Bettenzahl (200–500 Betten: 59 %, > 500

Betten: 38 %). Jede Klinik untersuchte ungefähr 100 aufeinander folgende gramnegative aerobe Isolate.

Folgende Erreger wurden isoliert:

- Pseudomonas aeruginosa (23 %),
- Enterobacter spp. (14,0 %)
- Klebsiella pneumoniae (13,6 %)
- Escherichia coli (11,3 %)

Zu den restlichen 38,1 % der Isolate gehörten Acinetobacter spp. (5,8 %), Serratia marcescens (5,4 %), Stenotrophomonas maltophilia (4,3 %), Proteus mirabilis (3,6 %), Citrobacter spp.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

(2,9%) sowie *Morganella morganii* (0,9%).

Die meisten Isolate wurden aus

- Atemwegen (51,5%),
- Urin (16,0%),
- Blut (13,8%) oder
- Wunden (11,8%)

kultiviert. Dabei wurde aus Atemwegen und Wunden am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa* isoliert (31,6% bzw. 24,9%). Im Blut waren *Klebsiella pneumoniae* (20,8%) und im Urin *Escherichia coli* (35,5%) am häufigsten.

Wie in früheren Untersuchungen erwiesen sich das Aminoglykosid Amikacin (z. B. Biklin[®], 90%) und das Carba-penem Imipenem (Zienam[®], 89%) als wirksamste Antibiotika. Ein alarmierender Trend in dieser Studie war die *abnehmende Aktivität des Fluorchinolons Ciprofloxacin* (z. B. Ciprobay[®]). Während die Aktivität der meisten antimikrobiellen Wirkstoffe während des Untersuchungszeitraums bis zu 6% abnahm, verringerte sich die Empfindlichkeit von Ciprofloxacin von 86% im Jahr 1994 auf 76% im Jahr 2000. Die In-vitro-Aktivität von Ciprofloxacin gegenüber *E. coli* blieb beständig hoch, dagegen war die Wirksamkeit gegenüber anderen Erregern, insbesondere *P. aeruginosa*, deutlich rückläufig. Diese Resistenzentwicklung gegenüber dem Fluorchinolon verlief in allen teilnehmenden Krankenhäusern vergleichbar, wesentliche Unterschiede zwischen größeren und kleineren oder lehrenden und nicht

lehrenden Einrichtungen wurden nicht gefunden. Ein signifikanter Zusammenhang des Aktivitätsverlusts von Ciprofloxacin ergab sich mit der *gestiegenen Verordnungshäufigkeit* von Fluorchinolonen während der Studienperiode. In den letzten zehn Jahren nahm die Verschreibung von Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) um mehr als das 2,5-fache zu. Die Substanzen sind beliebte Wirkstoffe zur Behandlung von Pneumonien und Harnwegsinfekten bei der ambulanten und stationären Versorgung. Eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin ging in dieser Studie mit einer Kreuzresistenz gegenüber anderen Breitspektrum-Antibiotika einher.

Um die Fluorchinolone als Wirkstoffklasse zu erhalten, müssen neue Verbindungen entwickelt werden, die an den derzeitigen Resistenzmechanismen nicht beteiligt sind. In der Zwischenzeit sollte der Einsatz von Fluorchinolonen sorgfältig überwacht und nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen, um den Abwärtstrend bei der Wirksamkeit aufzuhalten.

Quelle

Neuhauser MM, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. JAMA 2003;289: 85-8.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
Tel. (07 11) 25 82-2 42

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“: jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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