

verlagdermediziner

Ausgabe 4/2010

facharzt

INNERE MEDIZIN/PULMOLOGIE

ph.b. • 04Z035829 M • Verlagspostamt: 9300 St. Veit/Glan • 19. Jahrgang



Lipidsenkung bei
Patienten mit
chronischer Niereninsuffizienz

Seite 4

100

COVERSTORY

4 Lipidsenkung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
Mag. Dominik Lautsch



Impressum

Verleger: Verlag der Mediziner gmbh. **Herausgeber und Geschäftsführer:** Peter Hübler. **Projektleitung:** Peter Abromeit. **Redaktion:** Elisabeth Abromeit-Wagner, Dr. Csilla Putz-Bankuti, Jutta Gruber. **Anschrift von Verlag und Herausgeber:** A-9375 Hüttenberg, Steirer Straße 24, Telefon: 04263/ 200 34, Fax: 04263/200 74. **Produktion:** Richard Schmidt, A-8020 Graz, Payer-Weyprecht-Straße 33–35, Telefon: 0316/26 29 88, Fax: 0316/26 29 93,. **Druck:** Zeichner, Druck- und Medienagentur. **E-Mail:** office@mediziner.at. **Homepage:** www.mediziner.at. **Einzelpreis:** € 3,-. **Erscheinungsweise:** periodisch.

FORTBILDUNG

Antihypertensive Kombinationstherapie – neue Optionen? 6
Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer

Diabetes mellitus Typ 2 – ein Update 12
Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Diabetiker sind Hochrisikopatienten von Anfang an 18
OA Dr. Lucas Kleemann

**Die gastroösophageale Refluxkrankheit
Ein Überblick von der Epidemiologie bis zur Therapie 22**
OA. Priv.-Doz. Dr. Ruxandra Ciovica, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gadenstätter MSc

Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen 28
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler

FORUM MEDICUM

Neu von Gerot Lannach 11
Neu von Bayer

Bayers A1CNow+ – für schnelle und einfache HbA_{1c}-Messungen 16

Contour TS Blutzuckermessgerät von Bayer – für einfache und sichere Blutzuckermessungen! 16

GlucoMen LX von A. Menarini: Ohne Codieren – mit patentiertem Goldstreifen für höchste Messgenauigkeit 20

Clopidogrel – pharmakologische Tatsachen 21

Magenschutz leicht gemacht 27

Fachkurzinformationen 10, 27, 30

Offenlegung nach § 25 Mediengesetz: Medieninhaber: Verlag der Mediziner gmbh. **Richtung der Zeitschrift:** Medizinisch-pharmazeutisches Informationsjournal für österreichische Ärztinnen und Ärzte. Soweit in diesem Journal eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Ausgabe dem Wissenstand bei Fertigstellung des Journals entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Heft abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die mit FB (Firmenbeitrag) gekennzeichneten bzw. als Produktbeschreibung erkenntlichen Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen und geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Es handelt sich somit um „entgeltliche Einschaltungen“ im Sinne § 26 Mediengesetz.

Sehr geehrte Leserinnen und Leser! Auf vielfachen Wunsch verzichten wir für eine bessere Lesbarkeit auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form bei Begriffen wie Patient oder Arzt. Wir hoffen auf Ihr Verständnis und Ihre Zustimmung!

Einladung in den Goldenen Club

und

&

gratis für die Dauer des Abos

Wer für ein Jahres-Abo € 39,- investiert, wird mit „Goodies“ nahezu überschüttet.

Siehe www.dinersclub.at

Nähere Informationen auf Seite 31 und www.mediziner.at

Anzeige Plus 31

Lipidsenkung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Mag. Dominik Lautsch

Kardiovaskuläre Ereignisse bei/versus Nierenerkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen heute nicht nur zu den häufigsten Diagnosen in der ärztlichen Praxis, sondern auch zu den häufigsten Todesursachen in Österreich¹. Das Risiko eines Patienten, an einem schwerwiegenden atherosklerotischen Ereignis wie Herzinfarkt oder Schlaganfall zu versterben, ist im wesentlichen durch Geschlecht, Alter und genetische Risikofaktoren geprägt. Zu den durch medikamentöse Behandlung und Lifestyle veränderbaren Faktoren zählen in diesem Zusammenhang erhöhte Cholesterinwerte, Hypertonie, Adipositas, Diabetes und Rauchen².

Wie in vielen großen epidemiologischen Studien gezeigt werden konnte, kommt gerade der Hyper-, bzw. Dyslipidämie, gepaart mit Hypertonie und Diabetes, in der Ätiologie des kardiovaskulären Ereignisses eine besondere Rolle zu^{2,3}. Derzeit werden in diesem Zusammenhang die Rolle geringgradiger Entzündungen in der Entstehung oder als eine Folge der Atherosklerose diskutiert⁴. Insgesamt dürften diese weiter zum atherosklerotischen Geschehen beitragen, was sich letztendlich nicht nur in Plaques sondern insgesamt einer progressiven Insuffizienz lebenswichtiger Organe manifestieren kann. Als Beispiele sei hier die nicht-alkoholische Fettleber genannt⁵.

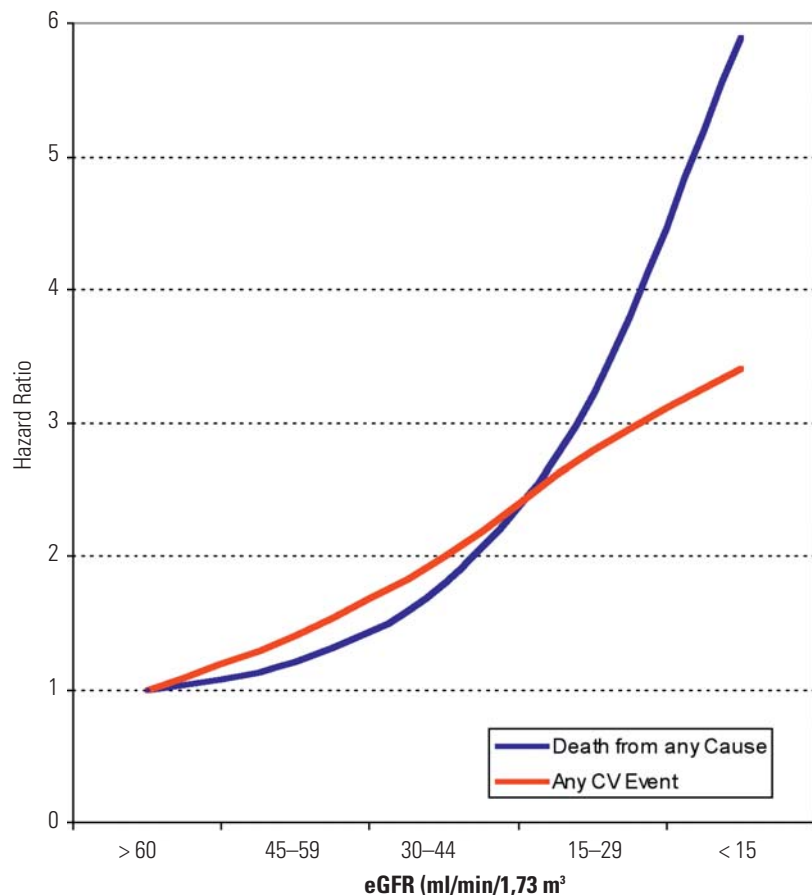
Dem gegenüber steht die chronische Nierenerkrankung, die in weitaus geringerem Maße in ihrer Entstehung von erhöhten Lipidspiegeln beeinflusst wird. Diabetes mellitus, der nicht nur durch

Freisetzung von Cytokinen, sondern vor allem auch durch die mechanische Belastung durch glykosilierte Moleküle die renalen Gewebe schädigt sowie erhöhtes Aldosteron, das zu Fibrosen führen kann, über Jahre bestehender hoher

Kochsalzkonsum, sowie erhöhter Blutdruck (oft erst durch Hypervolämien infolge Hyponatriämie ausgelöst) und Rauchen als Lifestyle Faktor sind führende Ursachen in der Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD,

Abbildung 1

Adjustierte Hazard Ratios für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse in der Population US-amerikanischer Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.



Berechnet nach den Angaben aus New Engl J Med 2004; 351: 1296-305.

chronic kidney disease)⁶⁻⁹. Lipidhaltige Plaques können in der Niere genauso wie in den anderen Organen existieren, nehmen hier jedoch keine prädominante Stellung ein.

Das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nimmt aber linear in dem Maße zu¹⁰, wie die Nierenfunktion abnimmt. Parallel kommt es zu einem starken Anstieg der Gesamtmortalität (siehe Abbildung 1).

Diese Überlegungen sind wichtig in der Bewertung der medikamentösen, lipidsenkenden Therapie in der Population der Patienten mit Nierenerkrankung, die heute etwa 10% der westlichen Bevölkerung ausmacht⁹.

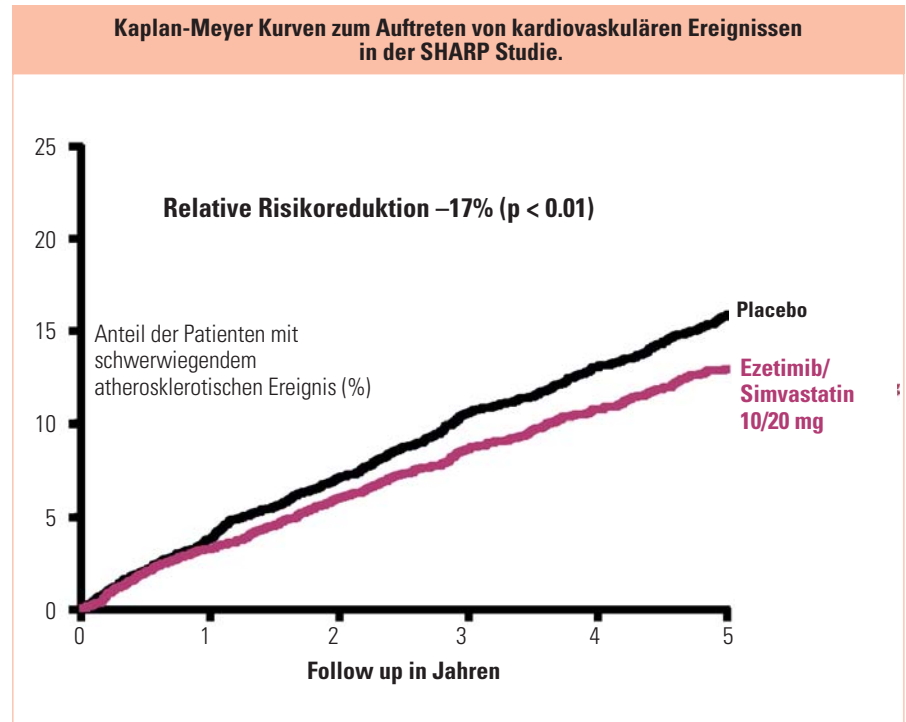
Studienlage zu Lipidtherapie und CKD

Zwei randomisierte, Placebo kontrollierte, prospektive Endpunktstudien^{11,12} wurden zu Statintherapie bei dialysepflichtigen Patienten durchgeführt. Zu den Stadien 1–3 der Chronischen Nierenerkrankung liegen Subgruppenauswertungen großer Studien mit Statinen vor^{13,14}.

Die Ergebnisse dieser Studien sind auf den ersten Blick inhomogen. Während die Subgruppenanalysen in den frühen Stadien eine äquivalente bis sogar größere Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse unter Lipidtherapie zeigt, haben weder Atorvastatin 20 mg, noch Rosuvastatin 10 mg gegenüber Placebo zur signifikanten Reduktion bei Patienten an der Dialyse geführt^{11,12}. Diesem Umstand wird auch in der Publikation der Subgruppenergebnisse der JUPITER Studie in der Diskussion Rechnung getragen¹⁴.

Study of Heart and Renal Protection

Rezert, am 20. November 2010, ist auf der Jahrestagung der Amerikanischen Nephrologischen Gesellschaft (ASN) in Denver die SHARP Studie präsentiert worden¹⁵. SHARP wurde von der Studiengruppe der Universität Oxford initiiert und durchgeführt. 9500 Patienten mit Nierenerkrankung der Stadien 4–5 (davon 1/3 an der Dialyse) wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Unter der Therapie mit Simvastatin/Ezetimib 10/20 mg kam es zu signifikant weniger ischämischen Schlaganfällen,



Herzinfarkten, sowie weiteren schwerwiegenden atherosklerotischen Ereignissen (Abbildung 2).

Die Risikoreduktion betrug –17% (p < 0,01). Die für die Therapieentscheidung oft ausschlaggebende Number Needed to Treat lag bei 37 über fünf Jahre.

Colin Baigent, Lead investigator, führte aus, dass die LDL-Cholesterin Senkung in dem Ausmaß mit der erzielten Risikoreduktion korreliert, wie es durch Statintherapie zu erwarten wäre. Als Basis hierfür wird die erst Mitte November 2010 aktualisierte CTT Metaanalyse¹⁶ herangezogen.

SHARP zeigte zum ersten Mal, dass Lipidtherapie – die Kombination Simvastatin/Ezetimib 10/20 mg – bei chronisch nierenkranken Patienten der späten Stadien mit positivem Outcome assoziiert war. In der Population der Prädialysepatienten war die Reduktion signifikant, bei jenen, die bereits bei Einschluss in die Studie dialysepflichtig waren, zeigte sich ein positiver Trend. Hier ist anzumerken, dass eine durchgeführte Heterogenitätsanalyse keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt hat und die Daten, wie viel Prozent der Patienten im Verlauf der Studie dialysepflichtig wurden, noch nicht vorliegen.

Zusammenfassung

SHARP hat gezeigt, dass der Einsatz der cholesterinsenkenden Kombinationstherapie Simvastatin/Ezetimib 10/20 mg zur signifikanten Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Gruppe der Patienten mit Chronischer Nierenerkrankung (durchschnittliche GFR 27 mg/dl/1,73 m²) führte.

Referenzen

1. Statistik Austria, Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2008.
2. European Heart Journal 2008;29:932-940.
3. Lancet 2009; 373:929-940.
4. N Engl J Med 2008; 359:1953.
5. Int J Pediatr Obes. 2010 Oct 15. [epub ahead of print]
6. Kidney Int. 2009; 75(5):475-81.
7. J. Am. Soc. Nephrol. 2003;14: 2934-2941.
8. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5(6): 1132-40.
9. Pharmacol. Ther. 2010; 128(1):61-81.
10. N Engl J Med 2004;351:1296-305.
11. N Engl J Med 2005;353:238-48.
12. N Engl J Med 2009;360:1395-407.
13. J Am Coll Cardiol 2008;51:1448-54.
14. J Am Coll Cardiol 2010;55:1266-73.
15. Baigent C, Landray M. Mündliche Präsentation ASN 2010. www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/
16. Lancet 2010; epub November 9, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

Antihypertensive Kombinationstherapie – neue Optionen?



Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer

Aktuelle Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften haben aufgrund rezenter klinischer Studien den Zielblutdruck für spezielle Patientenkollektive weiter spezifiziert. Für Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurden relativ klare Blutdruckgrenzen eingeführt. Gleiches gilt für Patienten mit Niereninsuffizienz, bei denen eine konsequente Blutdrucksenkung (insbesondere bei Patienten mit Proteinurie) zu einer bedeutsamen Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt.

Die aktuellen Richtlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sehen vor, dass die antihypertensive Therapie sowohl mit einer Monosubstanz als auch mit einer Kombinationstherapie begonnen werden kann. Bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten und/oder deutlich erhöhtem Gesamttrisi-

ko wird einer initialen antihypertensiven Kombinationstherapie der Vorzug gegeben.

Letztendlich müssen für das Erreichen von Zielblutdruckwerten sehr häufig mehrere Medikamente kombiniert verabreicht werden. Bis zu 80% der Hypertoniepatienten benötigen mehrere Medikamente, um die individuellen Blutdruckzielwerte zu erreichen (Dahlof B. et al. Lancet 2005; 366:895-906). Grundsätzlich können alle Substanzen kombiniert werden, vorausgesetzt man wählt dafür Medikamente aus den verschiedenen Wirkstoffklassen. Mehr oder weniger sinnvolle Kombinationstherapien werden von den Richtlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften explizit formuliert.

Die Wahl des Antihypertensivums oder der entsprechenden Kombination

sollte jedoch individuell erfolgen und zusätzliche Erkrankungen oder Zustände berücksichtigen (z.B. Übergewicht, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, höheres Alter, Schwangerschaft).

Durch eine möglichst einfache Kombinationstherapie – so die aktuellen Guidelines – kann die Compliance der Patienten verbessert werden, wobei langwirksamen Medikamenten der Vorzug zu geben ist.

ACCOMPLISH-Studie

Fragestellung

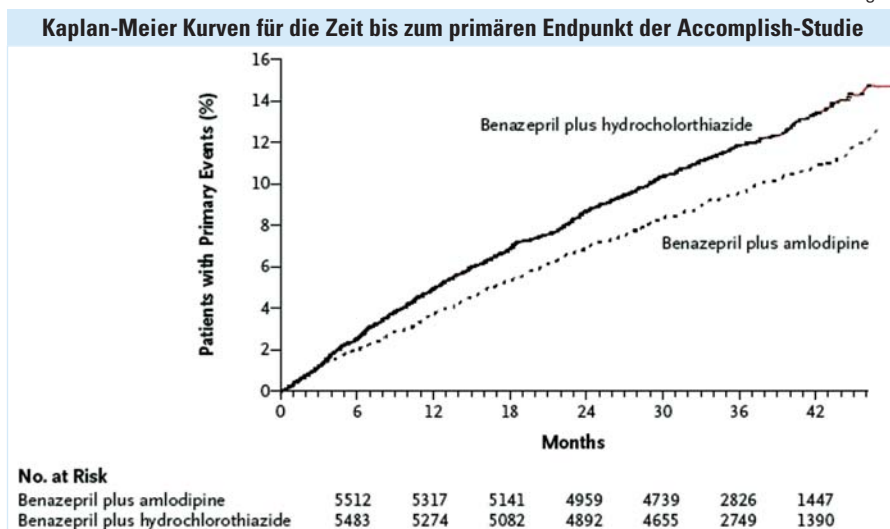
Welche Kombinationstherapie ist bei Hypertonikern mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko in Bezug auf nichttödliche und tödliche kardiovaskuläre Endpunkte günstig?

Patienten und Methodik

Die Hypothese der ACCOMPLISH-Studie (Avoiding Cardiovascular Events in COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) lautete: Eine Kombinationstherapie von Benazepril mit Amlodipin reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität um 15% stärker als eine Kombination von Benazepril mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid.

Dies ist die erste Endpunktstudie, in der die initiale Therapie mit zwei antihypertensiv wirksamen Fix-Kombinationen verglichen wird.

Abbildung 1



Bei der ACCOMPLISH-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte („event-driven“), multinationale, multizentrische Studie, an der über 11.506 Patienten in rund 550 Studienzentren in den USA und Skandinavien teilnahmen.

Der primäre Endpunkt war kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, definiert als kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, koronare Revascularisierung und plötzlicher Herztod mit Reanimation¹. Die Zielpopulation bestand aus Männern und Frauen über 55 Jahren, mit systolischem Blutdruck ≥ 160 mmHg oder antihypertensiver Therapie, Nachweis von Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen oder sonstiger Endorganschädigung.

Insgesamt wurden 11.506 Hypertoniker mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgenommen; 60% waren Diabetiker, 46% der Patienten hatten bereits bei Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom, eine Bypass-Operation oder eine Angioplastie in der Anamnese. Bei 13% war ein Schlaganfall vorausgegangen.

38% der Patienten waren vor der Randomisierung mit drei oder mehr Antihypertensiva behandelt und nur bei 37% lag der Blutdruck vor Studienbeginn unter 140/90 mmHg. Daraus kann abgeleitet werden, dass die meisten Studienpa-

tienten wahrscheinlich an einer schweren arteriellen Hypertonie litten.

Die beiden Behandlungsarme bestanden entweder aus ACE-Hemmer und Diuretikum (Benazepril 20–40 mg und Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5–25 mg) oder ACE-Hemmer und Kalziumantagonist (Benazepril 20–40 mg und Amlodipin, [AMLO; 5–10 mg]). Die Blutdruckzielwerte waren $< 140/90$, bzw. $< 130/80$ mmHg für Diabetiker oder Nierenkranke. Bei Bedarf konnten weitere Antihypertensiva einer anderen Substanzklasse gegeben werden. Nach einer Dosistitration über drei Monate war die Studie auf eine Beobachtungszeit von fünf Jahren angelegt.

Alter (68,3 vs. 68,4 Jahre) und Geschlechtsverteilung (Männer 61,1 vs. 60,1%) waren in beiden Studienarmen (HCT/ACE-H vs. Amlodipin/ACE-H) vergleichbar.

Ergebnisse

Die systolischen Blutdruckwerte wurden durch beide Kombinationen in gleicher Weise gesenkt (131,6/73,3 mmHg in der Amlodipin/ACE-H-Gruppe versus 132,5/74,4 mmHg in der HCT/ACE-H-Gruppe; Abb.1). In der Amlodipin-Gruppe erreichten 75,4% der Patienten ihr Blutdruckziel und in der HCT-Gruppe waren 72,4% gut eingestellt. Der präspezifizierte Grenzwert für einen Unterschied im primären Endpunkt wurde bei Vorliegen

von 60% der erwarteten Endpunkte überschritten. Die Studie wurde deshalb zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.

Trotz vergleichbarer Blutdrucksenkung in beiden Studienarmen erzielte die fixe Kombination Benazepril und Amlodipin eine Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität um 19,6% im Vergleich zur ACE-Hemmer/Diuretikum-Kombination $p < 0,001$, Abb. 2). Die kardiovaskuläre Mortalität allein lag um 19% und die Rate nichttödlicher Herzinfarkte ebenfalls um 19% niedriger mit der Kombination ACE-Hemmer/Kalziumantagonist. Der harte Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt lag um 20% niedriger unter ACE-Hemmer/Kalziumantagonist ($p < 0,01$; Abb. 3).

Beide Kombinationen wurden gut vertragen. Die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, war niedrig und lag bei 17,6% (ACE-Hemmer/Kalziumantagonist) und 18,4% (ACE-Hemmer/Diuretikum-Kombination), wobei bei nur 0,5 % (HCT-Kombination) bzw. 0,4 % (Amlodipin-Kombination) eine Hypotonie als schweres unerwünschtes Ereignis auftrat.

Kommentar – potentielle Auswirkungen der ACCOMPLISH-Studie auf die Praxis

ACCOMPLISH ist die erste Studie, die kardiovaskuläre Endpunkte in einer Population von älteren Hypertonikern (mittleres Alter 68 Jahre) mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko untersucht, bei der nach ihrer individuellen Vortherapie bereits zu Beginn der Studie alle Patienten mit einer Kombinationsbehandlung behandelt wurden (im Gegensatz zu einer stufenweisen Titration – Monotherapie/Dosissteigerung/Kombinationstherapie). Die Patienten erhielten eine Kombination aus Benazepril und Amlodipinbesilat bzw. aus Benazepril und HCT. Während der ersten zwei Monate der Studie wurde die Dosis des Prüfpräparats erhöht: Benazepril wurde bis 40 mg auftitriert und dann wurde bei Patienten, die den Zielblutdruck nicht erreicht hatten, HCT bis auf 25 mg bzw. Amlodipin bis auf 10 mg auftitriert.

Es kann festgehalten werden, dass in der ACCOMPLISH-Studie zwei zeitgemäße Behandlungsschemata miteinander verglichen wurden.

Abbildung 2

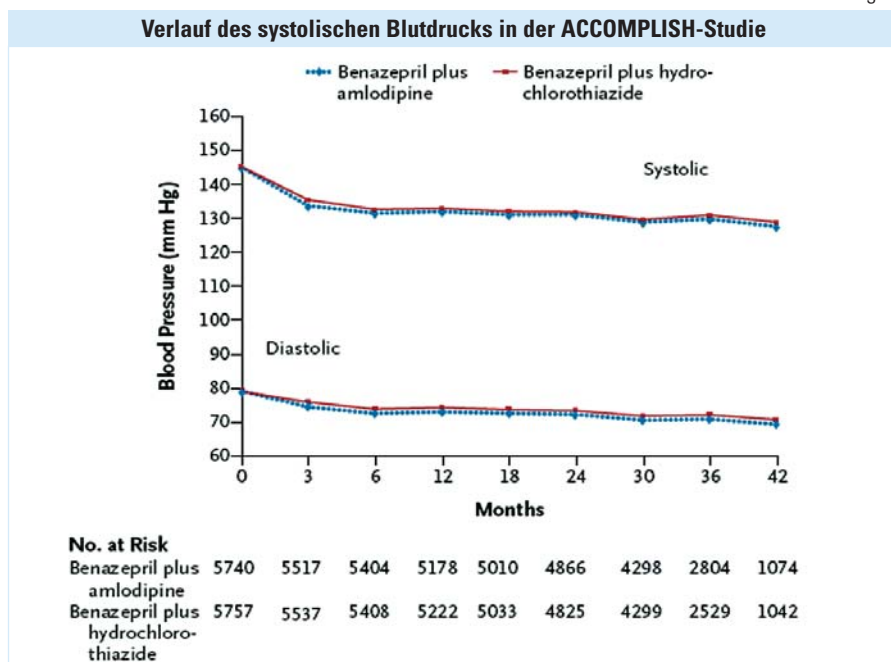
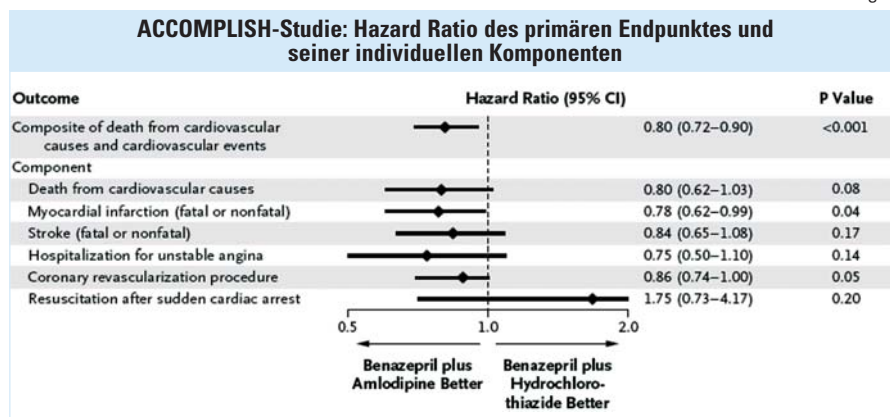


Abbildung 3

Bemerkenswert ist, dass erstmals in einer großen Outcome-Studie zur Hypertoniebehandlung ein so niedriger mittlerer systolischer Blutdruckwert erreicht werden konnte. Das unterstreicht die hohe Effektivität der verwendeten Kombinationen und kommt der Forderung der Richtlinien nach strenger Blutdruckeinstellung für kardiovaskuläre Risikopatienten sehr entgegen. In diesem Zusammenhang muss festgehalten werden, dass die Amlodipin-Kombination in der ACCOMPLISH-Studie zu einer stärkeren Blutdrucksenkung geführt hat (0,9 mmHg systolisch und 1,1 mmHg diastolisch). Es muss vermutet werden, dass diese Blutdruckdifferenz in der punktuellen Ordinationsmessung die tatsächlichen Unterschiede im 24-Stunden-Verlauf aufgrund der kurzen Wirksamkeit von Hydrochlorothiazid und der relativ niedrigen Dosis (im Durchschnitt 19 mg in ACCOMPLISH) deut-



lich unterschätzt. Daten zur 24-Stunden-Blutdruckkontrolle aus der ACCOMPLISH-Studie werden zukünftig diesbezüglich weitere Klarheit bringen (wurde bislang aber noch nicht publiziert).

Aus den Daten der CAFE-Studie (Substudie der ASCOT-Studie – Vergleich einer Atenolol-basierten [+ Thiazid] mit einer Amlodipin-basierten Therapie [+ Perindopril]) kann abgeleitet

werden, dass der Kombination aus Amlodipin und RAS-Hemmer günstige Effekte auf die Pulswellengeschwindigkeit und den zentralen Blutdruck (Blutdruck in den herznahen Gefäßen) zuzuschreiben sind.

In der ACCOMPLISH-Studie konnte eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse in der mit der Amlodipin-Kombination behandelten Patienten dokumentiert werden. Die kann zum Teil auf eine stärkere Blutdrucksenkung in der Amlodipin/ACE-Hemmer-Gruppe zurückzuführen sein (siehe auch nächster Absatz – unterschiedliche Effektivität und Wirkdauer verschiedener Diuretika). Allerdings kommen Zusatzeffekte wie Stoffwechseleigenschaften, direkte vasoprotektive Effekte und Einflüsse auf Pulswellengeschwindigkeit und den zentralen Blutdruck (RAS-Hemmer, Amlodipin) der verwendeten Substanzen als potentielle Erklärung für dieses Studienergebnis in Betracht.

Die Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie bestätigten die von vielen Fachgesellschaften bereits weit verbreitete Haltung, dass Diuretika keine Vormachtstellung, weder in der initialen Monotherapie noch in der Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie, einnehmen sollten. Diese aktuellen Daten der ACCOMPLISH-Studie stehen damit im Gegensatz zu den aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen (JNC VII, 2003), die in erster Linie die Ergebnisse der ALLHAT-Studie als Grundlage für ihre diesbezüglich sehr dogmatische Haltung (zugunsten der Diuretika als „First-line“-Therapie – insofern keine zwingende Indikation für eine andere Substanz besteht) – verwendet hat. Es muss einschränkend allerdings festgehalten werden, dass man die in ACCOMPLISH und in ALLHAT verwendeten Diuretika nicht direkt vergleichen kann, da Chlorthalidon (ALLHAT) etwa doppelt so stark und viel länger wirkt, als HCT (ACCOMPLISH). Die verwendeten Dosen der beiden unterschiedlichen Diuretika

lagen aber in den beiden Studien in einem vergleichbaren Bereich (zwischen 25 mg und 50 mg). Es sind daher unterschiedliche Blutdruckwerte im 24-Stunden-Verlauf zu erwarten.

Die ACCOMPLISH-Studie liefert die Grundlage dafür, dem verordnenden Arzt eine höhere Flexibilität in der Auswahl der initialen Pharmakotherapie einzuräumen.

Zahlreiche Daten weisen darauf hin, dass eine Verbesserung der Therapiecompliance dann erreicht werden kann, wenn eine Tablette anstelle von zwei getrennten Tabletten eingenommen werden muss (Arshad S et al. J Human Hypertens 2008;22:S1-S12.).

Die Ergebnisse weisen stark darauf hin, dass die frühzeitige (möglichst schon initiale) Verwendung eines Kombinationspräparats in der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei älteren Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko und deutlich über die Norm erhöhten Blutdruckwerten eine neue bevorzugte Strategie sein könnte.

Für einen großen Anteil der Hypertoniker mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist für das Erreichen von Blutdruckzielwerten die Verwendung aller in der ACCOMPLISH-Studie getesteten Substanzen (RAS-Hemmer plus Kalzium-Antagonist plus niedrig-dosiertes Diuretikum) erforderlich. Für diese Patientengruppe ist Verbesserung der Compliance sogar eine Strategie mit einer Single-Pill-Kombination aus allen drei Substanzen zu diskutieren.

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass aus meiner Sicht die wesentlichste Botschaft der ACCOMPLISH-Studie (ähnlich wie die der HYVET-Studie) ist, die beeindruckende Evidenz dafür zu erhärten, dass eine adäquate Blutdruckkontrolle (Absenken auf individuelle Zielwerte) den wichtigsten Aspekt der pharmakologischen Blutdrucktherapie im Hinblick auf

eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos darstellt. Es bleibt zu hoffen, dass diese Studie dazu beitragen wird, dass der Anteil an effektiv therapierten Hypertoniepatienten mit tatsächlich im Normbereich befindlichen Blutdruckwerten zunehmen wird.

Literatur beim Verfasser

*Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer
Europaklinikum Braunau/Simbach
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Paracelsus Medizinischen Universität
Salzburg
1. Interne Abteilung mit Kardiologie,
Internistische Intensivmedizin, Stoff-
wechselkrankheiten und Akutgeriatrie
Ringstraße 60, A-5280 Braunau
Tel.: +43/7722/804
johann.auer@khbr.at
johann.auer@khsim.de*

Nebilan. Anwendungsgebiete: Behandlung von essentieller Hypertonie. Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz zusätzlich zu Standardtherapien bei älteren Patienten \geq 70 Jahre. **Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 5 mg Nebivolol entsprechend 5,45 mg Nebivololhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** 143,48 mg Lactose-Monohydrat/Tablette, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Magnesiumstearat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen; akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die einer i.v. inotropen Therapie bedürfen; Sick Sinus-Syndrom, einschließlich sinuatrialer Block; kardialer Block 2. und 3. Grades; Bronchospasmen und Asthma bronchiale in der Anamnese; unbehandeltes Phäochromozytom; metabolische Azidose; Bradykardie (Herzfrequenz unter 60/Minute vor Beginn der Therapie); Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg); schwere periphere Durchblutungsstörungen. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv. ATC-Code: C07AB12 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 10, 30 Stück. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H., 8502 Lannach. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Neu von Gerot Lannach

Gerot Lannach erweitert das Portfolio im Herz – Kreislauf – Bereich um einen modernen kardio-selektiven Betablocker mit zusätzlichen vasodilatierenden Eigenschaften.

Ab 1. September 2010 sind Nebilan® 5 mg-Tabletten mit dem Wirkstoff Nebivolol aus der Grünen Box frei verschreibbar. Nebilan® ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie sowie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu Standardtherapien bei älteren Patienten über 70 Jahren.

Nebilan® auf den ersten Blick

Nebilan® ist ein selektiver kardialer Betarezeptorenblocker, der zusätzlich die Freisetzung von endothelalem Stickoxid (NO) fördert und eine protektive Wirkung auf das Gefäßsystem und die Organe ausübt.

Nebilan® verbessert die endotheliale Dysfunktion und senkt die Herzfrequenz: aufgrund des dualen Wirkmechanismus werden bei einer großen Zahl von Patienten die Zielblutdruckwerte erreicht. Zusätzlich wird die Herzfunktion auch bei älteren herzinsuffizienten Patienten positiv beeinflusst.

Nebilan® ist gut verträglich und hat ein hohes Sicherheitsprofil.

Nebilan® auf den zweiten Blick

Nebilan® 5 mg-Tabletten sind ab September 2010 als Kleinpackung zu 10 Stück und als Monatspackung zu 30 Stück kassenfrei verfügbar.

Nebilan® 5 mg-Tabletten sind ganz einfach und schnell in gleiche Viertel zu teilen

Besonders bei der Behandlung von stabiler chronischer Herzinsuffizienz muss mit einem stufenweisen Steigern der Dosis zum Erreichen der optimalen individuellen Erhaltungsdosis begonnen werden. Hier sollte mit 1,25 mg Nebivolol gestartet werden, was einem Viertel einer 5 mg-Tablette entspricht.

Aber auch sogenannte „langsame Metabolisierer“ und alte Patienten benötigen oftmals eine niedrigere Dosierung, sodass eine exakte Teilbarkeit gewährleistet werden sollte.



Nebilan® 5 mg ist eine runde, bikonvexe Tablette mit einer Kreuzbruchkerbe auf der einen Seite, glatt auf der anderen Seite. Durch Auflegen der glatten Tablettenseite auf einen festen Untergrund lässt sich die Tablette durch leichten Fingerdruck auf die eingekerbte Seite problemlos in gleiche Viertel teilen.

FB

Weitere Informationen:

G.L. Pharma GmbH
Dr. med. Hugo LEODOLTER
Arnethgasse 3, A-1160 Wien
hugo.leodolter@gl-pharma.at

Quellen

Brockes C, et al. Nebivolol: selektiver b₁ – Rezeptorblocker mit NO – modulierender Vasodilatation. *Kardiologische Medizin* 2005; 8: 190 – 203



Diabetes mellitus Typ 2 – ein Update



Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Im folgenden Artikel möchte ich einen kurzen Zwischenbericht über die aktuelle Situation des Diabetes mellitus Typ 2 geben.

In den letzten zwei Jahren wurden allein unter dem Stichwort Diabetes mellitus 26.163 Publikationen in internationalen, peer reviewed Journals veröffentlicht. Diese, jährlich steigende Zahl verdeutlicht, welches Interesse in der Erforschung der Ätiologie, der Komplikationen und in den Möglichkeiten der Therapie bei Diabetes mellitus vorhanden ist.

Die internationalen Daten zeigen, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus von 150 Millionen im Jahr 2000 auf 300 Millionen im Jahr 2025 rasant ansteigt. Erwähnenswert ist, dass der Großteil des Anstiegs auf die Entwicklungsländer fällt (King H et al Diabetes 1998; 21:1440-31).

Mitzubeachten ist natürlich auch die Bevölkerungsentwicklung in den industrialisierten Nachkriegsländern. So verschiebt sich die Bevölkerungspyramide in Österreich dahingehend, dass im Jahr 2030 ca. 130.000 Personen pro Jahrgang zwischen 60 und 65 Jahre alt sein werden (2004: 90.000/Jahrgang).

Im Vergleich dazu ist die Geburtenrate in den letzten Jahrzehnten stetig sinkend (dzt. ca. 75.000 Kinder/Jahr). Was bedeutet die Verschiebung der Bevölkerungsstruktur für die Glukosehomöostase? Untersucht man 65-jährige Personen so stellt man fest, dass 10% einen bekannten Diabetes mellitus haben, weitere 10% an einem nichtdiagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 leiden und weitere 30% eine gestörte Glukosetoleranz haben.

Diagnosekriterien Diabetes mellitus Typ 2

Als Normalwert für die Nüchternblutglukose ist derzeit ein BZ < 100 mg/dl im Plasma bzw. kapillär definiert. Als gestörte Nüchternblutglukose gilt ein Wert zwischen 100 mg/dl und 125 mg/dl. Dieser Wert wird ebenfalls im venösen Plasma bzw. kapillär gemessen. Diabetes mellitus Typ 2 wird ab einem Wert > 126 mg/dl (venöses oder kapilläres Plasma) diagnostiziert. Im oralen Zwei-Stunden-Glukosetoleranztest (75 g) steht die Diagnose Diabetes mellitus bei einem Wert im venösen Plasma > 200 mg/dl, im kapillären Plasma > 220 mg/dl.

Stellenwert des HbA1c

Der Wert für das HbA1c gibt an, wie viel des Hämoglobins irreversibel mit Glukose gebunden ist. Das HbA1c stellt einen idealen Verlaufsparmeter dar. Ein HbA1c von 6% bedeutet eine mittlere Plasmaglukose von durchschnittlich 135 mg/dl, ein HbA1c von 10% eine durchschnittlich mittlere Plasmaglukose von 275 mg/dl. Die Bestimmungen des HbA1c sollten intraindividuell immer im selben Labor erfolgen. Rezent wurde die Implementierung des HbA1c als diagnostischer Parameter diskutiert. Ein internationales Expertenkomitee hat im Rahmen des ADA-Kongresses 2009 vorerst, einen Cut off von 6,5% festgelegt.

Pathophysiologie von Typ-2-Diabetes

Es gibt beim Typ-2-Diabetes grundsätzlich drei pathophysiologisch zugrunde liegende Störungen:

- Insulinmangel und überhöhte, postprandiale, pankreatische Glukagonproduktion.
- Übermäßige Glukoseproduktion in der Leber.
- Insulinresistenz im insulinempfindlichen Gewebe, Muskel und Fett.

Schon 1984 konnte dargestellt werden, dass die Insulinsekretion bei Diabetes mellitus Typ 2 gestört ist. Diese Insulinsekretionsstörung besteht bereits Jahre vor dem Manifestwerden der Erkrankung. De Fronzo demonstrierte, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine deutlich überhöhte Glukoseproduktion der Leber sowie eine deutlich reduzierte Aufnahme der Glukose im insulinempfindlichen Gewebe (Muskel und Fett) vorliegen.

Abdominelles (viszerales) Fettgewebe als einer der Hauptfaktoren

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass das viszerale Fettgewebe durch überhöhte Bildung von Fettgewebscytokinen, wie z.B. Visfatin, Resistin, Angiotensinogen, PAI-1 und TNF-alpha, und verminderte Produktion von positiven Adipozytokinen wie Adiponektin wesentlich zur Entwicklung des Diabetes mellitus beiträgt. All diese Zytokine sind an pathophysiologischen Vorgängen beteiligt. Man ging daher in den letzten Jahren über anstatt des Body-Mass-Index den Bauchumfang als Maß für das erhöhte Risiko zu nehmen. So ist für Männer ein Bauchumfang über 102 cm mit einem stark erhöhten Risiko verbunden, bei Frauen gilt hier der Wert 88 cm.

Konsequenzen des Diabetes mellitus Typ 2

Die Diagnose Diabetes mellitus bedeutet für einen 50-Jährigen den Verlust von sieben Jahren Lebenserwartung (wie Rauchen), und die altersspezifische Mortalität verdoppelt sich. Diabetes ist weiterhin die häufigste Ursache für eine erworbene Blindheit, es besteht eine achtfach erhöhte Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit, eine 17-fach erhöhte Vorkommen von Nierenerkrankungen und ein 15-fach erhöhtes Amputationsrisiko. Ebenso sind Bluthochdruck und Schlaganfall mit Diabetes vergesellschaftet.

Sekundärkomplikationen

Die Sekundärkomplikationen bei Diabetes mellitus bestehen aus mikrovaskulären Schäden (Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie) sowie makroangiopathischen Komplikationen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK). Daten aus der UKPDS bzw. aus anderen großen epidemiologischen Studien zeigen, dass zehn Jahre nach Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ II 20% der Patienten an makrovaskulären und 10% an mikrovaskulären Komplikationen leiden. Zu beachten ist, dass im Durchschnitt die Erkrankung fünf bis zehn Jahre vor Diagnosestellung bereits manifest ist. Daher ist eine multifaktorielle, therapeutische Intervention im Sinne von optimalem Lipid-, Blutdruck- und Glukosemanagement so rasch als möglich anzustreben.

Ätiologie der Schäden

Aus heutiger Sicht ist die Hyperglykämie für den Großteil der Zellschäden bei Diabetes mellitus Typ 2 verantwortlich. Wiederholte, schnelle Änderungen im Zellmetabolismus sind ebenso schädlich wie Langzeitschäden durch permanente Hyperglykämie. Akzellerierende Faktoren sind Hypertonie und Hyperlipidämie. Die genetische Komponente der Einzelpersonen komplettiert schlussendlich das Gesamtbild. So konnte gezeigt werden, dass die Koinzidenz einer schlechten Glukoseeinstellung mit dem rs-2383206-Polymorphismus am 9p21-Allel ein signifikant erhöhtes Risiko für die frühzeitige Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bedeutet.

Prof. Braun, einer der bekanntesten Diabetesforscher aus den USA und selbst Betroffener, demonstrierte, dass Hyper-

glykämie zu einer Überproduktion von Superoxiden in den Mitochondrien führt. Dies wiederum aktiviert vier pathophysiologische Wege: Diese sind der Polyol-, Hexosamin-, Proteinkinase-C- und der AGE-Weg.

Beweisen konnte er diese Hypothese durch Endothelzellen, denen die mitochondriale DNA entnommen wurde. Hier führt Hyperglykämie zu keiner Aktivierung der vorbeschriebenen Wege. Diese reaktiven Sauerstoffsubstrate induzieren DNA-Brüche, welche wiederum PARP aktivieren und somit GAPDH beeinflussen. Eine Arbeit im International Journal of Biochemistry & Cell Biology konnte den oxidativen DNA-Schaden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroangiopathie ganz klar nachweisen. Auch in makrovaskulären Endothelzellen führt die Insulinresistenz zur mitochondrialen Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS). Ein möglicher Therapieansatz könnte hier die Hemmung der (ADP-Release) Polymerase sein.

Diabetestherapie

Das erste Ziel der aktuellen Diabetestherapie ist die Lebensstilmodifikation mit körperlicher Aktivität und Optimierung der Ernährungssituation sowie Gewichtsreduktion.

Für die Gewichtsreduktion gilt als ausreichendes Ziel ein Body-Mass-Index $< 27 \text{ kg/m}^2$ (optimal $< 25 \text{ kg/m}^2$). Der Bauchumfang sollte $< 102 \text{ cm}$ bei Männern und $< 88 \text{ cm}$ bei Frauen betragen. Nikotin sollte beendet werden und dreibis siebenmal pro Woche sollten 30–60 Minuten körperliche Aktivität (insgesamt mindestens 150 Minuten) angestrebt werden. Als Ziel für die Lipidsenkung gilt ein LDL $< 70 \text{ mg/dl}$ als optimal (70–100 mg/dl ausreichend), das HDL-Cholesterin sollte optimal $> 60 \text{ mg/dl}$ sein ($> 40 \text{ mg/dl}$ ist ausreichend). Die Triglyzeride $< 150 \text{ mg/dl}$. Der Zielblutdruck liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus unter 130/80 mmHg.

Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie unter 125/75 mmHg. Als Ziel für die antihyperglykämische Therapie ist derzeit nach wie vor ein HbA_{1c}-Wert unter 6,5% anzustreben. Die Blutglukose nüchtern sollte unter 110 mg/dl sein und die postprandiale Blutglukose sollte 135 mg/dl in der kapillären Selbstmessung nicht überschreiten.

Aktueller Stufenplan der antidiabetischen Therapie des Typ-2-Diabetes 2009

Ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das HbA_{1c} $< 6,5\%$, so sollten als Basistherapie Gewichtsreduktion und Bewegung angeraten werden, weiters ist eine Schulung vor allem diätetischer Natur von Nöten. Bei HbA_{1c}-Werten zwischen 6,5% und 9,0% wird zusätzlich der Beginn mit Metformin als Monotherapie empfohlen. Eine initiale Kombinationstherapie wird bei HbA_{1c}-Werten $> 9\%$ erforderlich. Hierfür sollten zu Metformin eine zusätzliche Substanz kombiniert werden. Generell sollte das HbA_{1c} alle drei Monate reevaluiert werden, sind die Werte nicht im Zielbereich, so ist im weiteren eine Tripeltherapie vorgesehen. Kommt es zu einem Versagen der Tripletherapie, sollte die Substitution von basalem und prandialem Insulin erfolgen bzw. eine Insulintherapie eingeleitet werden. Die neuen Therapeutika (Gliptine und GLP-1 Analoga) können zu verschiedenen Phasen begonnen werden.

Ganz wesentlich in der Therapie des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist jedoch die medikamentöse Vier-Säulen-Therapie: d.h. die Verbesserung des HbA_{1c}, des Blutdrucks, der Lipidsituation und die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers. Neueren Daten zu Folge sollte die Verabreichung von Aspirin in der Primärprävention allerdings nicht unkritisch gesehen werden. In mehreren Studien kam es zu keiner signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos unter laufender Aspirintherapie.

Antihyperglykämische medikamentöse Therapie

Der Haupteffekt einer antihyperglykämischen Therapie, d.h. Optimierung der Blutzuckerwerte, besteht in der Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen. Dies konnte in vielen Studien gezeigt werden. Eine Verbesserung der Glukosesituation kann das Auftreten von mikrovaskulären Sekundärkomplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) um 70% reduzieren. Die makrovaskulären Komplikationen, wie auch die Mortalität, werden durch die Therapie der Blutglukosesituation weniger optimal beeinflusst. Dieses Erkenntnis konnte mit einigen großen Studien (ACCORD, ADVANCE und VADT) belegt werden.

Ganz allgemein zeigt sich, dass ein Beginn der intensivierten Therapie nach längerer Diabetesdauer (> acht Jahre) offensichtlich keine raschen Effekte auf makrovaskuläre Komplikationen hat. Allerdings treffen die Ergebnisse dieser Studien nicht auf Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus zu. Dieses Patientenkollektiv profitiert hinsichtlich makrovaskulärer Komplikationen sicherlich von einer optimalen Stoffwechseleinstellung.

Welche medikamentöse Therapieoptionen gibt es derzeit?

Biguanide (Metformin)

Metformin hat als Hauptwirkung die Hemmung der überhöhten hepatischen Glukoseproduktion. Es aktiviert die Adenosinmonophosphatproteinkinase (AMPK) in Leber und Muskel und führt so über verringerte Glukoneogenese in der Leber und vermehrter Glukoseaufnahme in den Muskeln zu einer Besserung der Glukosehomöostase. Metformin sollte wegen der Gefahr der Laktatazidose ab einem Serum-Kreatinin von 1,4 mg/dl abgesetzt werden. Ist der Patient älter als 65 Jahre, sollte das Serum-Kreatinin im Rahmen einer Metformintherapie 1,2 mg/dl nicht übersteigen. Von Vorteil wäre jedoch die Messung der Kreatinin-Clearance, wobei ab einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min Metformin kontraindiziert ist.

Alpha-Glukosidase-Hemmer

Die Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose und Miglitol) hemmen die Spaltung von Oligosacchariden im Intestinum. Dadurch wird die Bildung und Resorption von einfachen Kohlenhydraten verlangsamt. Acarbose wird nicht renal eliminiert und kann daher bei Niereninsuffizienz eingenommen werden. Ab einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte man auf den Einsatz von Acarbose verzichten.

Glinide

Glinide sind prandiale Insulinreleaser mit einer kürzeren Wirkdauer als Sulfonylharnstoffderivate. Ihr Vorteil liegt in der größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Repaglinid hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 0,5 bis zwei Stunden und wird nach hepatischer Metabolisierung biliär ausgeschieden.

Die Elimination ist bei reduzierter Nierenfunktion zwar verzögert, eine Dosisreduktion ist allerdings erst ab einer GFR < 30 ml/min nötig.

Glitazone

Glitazone sind potente Insulinsensitizer und in Form von Rosiglitazon und Pioglitazon am Markt erhältlich. Sie entfalten ihre Wirkung nach Bindung an nukleäre PPAR-Gammarezeptoren und Regulation von ca. 100 verschiedenen Effektorsubstanzen. Durch diese Substanzgruppe wird die Insulinwirkung in der Leber, am Skelettmuskel und im Fettgewebe verbessert. Es erfolgt eine Differenzierung des Fettgewebes, was in einer Änderung der metabolen und endokrinen Aktivität resultiert. Innerhalb der letzten Jahre hat eine heftige Diskussion über die Nebenwirkungsrate der Glitazone eingesetzt.

Eine Metaanalyse von Prof. Nissen ergab ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Rosiglitazon. In der vorzeitig durchgeführten Interimsanalyse des Record Trials, der den Einfluss von Rosiglitazon auf kardiovaskulären Tod und kardiovaskuläre Hospitalisierung an über 4.000 Patienten untersucht hatte, konnte jedoch kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Unter Rosiglitazon erreichten allerdings mehr Patienten den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod und kardiovaskuläre Hospitalisierung) als in der Kontrollgruppe.

Für Pioglitazon hingegen gibt es mit der Proactive-Studie eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Diese untersuchte an mehr als 5.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bereits makrovaskulären Erkrankungen (St.p. Myokardinfarkt, Apoplex, Koronarintervention, koronare Herzkrankheit, pAVK) die Effekte von Pioglitazon. Hier hat sich nach drei Jahren beim kombinierten sekundären Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Apoplex eine signifikante Risikoreduktion in der Pioglitazongruppe gezeigt. Dies bestätigte sich auch in Subgruppenanalysen für Myokardinfarkt und Insultreduktion.

In der PERISCOPE-Studie zeigte sich unter der Therapie mit Pioglitazon verglichen mit Glimperid eine signifikante Reduktion des Atheromvolumens in den Koronargefäßen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist daher Pioglitazon

(auf jeden Fall in der Sekundärprävention) der Vorzug zu geben.

Zu den Nebenwirkungen der Glitazonthherapie zählen Gewichtszunahme und verstärkte Ödemneigung. Kontraindikationen für die Glitazonthherapie sind Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen. Zusätzlich besteht für beide Glitazone eine erhöhte Knochenfrakturrate. Die Ursachen dafür sind bisher noch nicht ganz geklärt. Pioglitazon und Rosiglitazon werden exklusiv über die Leber metabolisiert und können daher bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden (Dosisreduktion ab einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min).

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinsekretion über eine ATP-abhängigen Kaliumkanal. Die relevanteste Nebenwirkung stellt ein gesteigertes Hypoglykämierisiko dar. Eine neue Studie hat gezeigt, dass die Einnahme von Sulfonylharnstoffen vor dem ersten Schlaganfall und das Bestehen einer Sulfonylharnstofftherapie während der akuten Infarktphase einen positiven Effekt auf die Kurzzeitprognose von Patienten mit Typ-2-Diabetes haben.

Bei den meisten Sulfonylharnstoffen beträgt die renale Elimination 50–85%. Aufgrund der Gefahr einer Kumulation biologisch aktiver Metabolite sollte spätestens ab einer GFR < 30 ml/min auf 50% der Höchstdosis reduziert werden. Gliquidon wird hepatisch zu mehreren inaktiven Metaboliten abgebaut und nur zu ca. 5% renal eliminiert. Gliquidon kann daher bei eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung gegeben werden.

Inkretine (Inkretinmimetika und DPP-4-Hemmer)

Eine neue Substanzgruppe in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 stellen die Inkretine dar. Glukagon Like Peptide 1 (GLP-1), und Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) sind die derzeit bekannten Vertreter dieser Gruppe. Beide werden im Darm produziert und sezerniert (GLP-1 im Ileum und Colon und GIP im Duodenum). Gemeinsam bedingen die Inkretine eine Stimulation der Insulinsekretion in den Beta-Zellen des Pankreas und eine Reduktion der Glukagonproduktion aus den Alpha-Zellen bei erhöhten

Glukosespiegeln. Schon seit 1970 ist bekannt, dass Typ-2-Diabetiker eine verzögerte und unterdrückte Insulinsekretion postprandial aufweisen. Ebenso bestehen postprandial überhöhte Glukagonspiegel.

Man geht davon aus, dass die Inkretine für 60% der Insulinsekretion nach Nahrungsaufnahme verantwortlich sind. Die Wirkung von GLP-1 auf die Insulinsekretion ist abhängig von der Höhe des Blutzuckers und hört bei normalem Blutzucker praktisch auf. Das Hypoglykämierisiko im Rahmen einer Therapie mit GLP-1 ist daher als gering einzustufen. Weiters unterdrücken GLP-1 die Produktion von Glukagon, welches ein Antagonist des Insulins ist und die Glukoneogenese in der Leber stimuliert.

Die derzeit, zugelassenen Medikamente dieser Klasse sind Exenatide mit dem Wirkstoff Exendin-4 und Liraglutid. Exendin wurde erstmalig aus dem Speichel der amerikanischen Krustenechse (Gila Lissert) isoliert, während Liraglutid dem humanen GLP bis auf wenige Aminosäuren genau nachempfunden ist.

Exenatide hat eine GLP-1 ähnliche Wirkung, muss allerdings subkutan zweimal täglich verabreicht werden. Liraglutid hingegen muss nur einmal täglich verabreicht werden. Länger wirksame Darreichungsformen, welche nur einmal pro Woche appliziert werden müssen, befinden sich derzeit in klinischer Erprobung. GLP-1 wird von Dipeptidyl-1-Peptidase-4 (DPP-4) gespalten und dadurch unwirksam gemacht. Die Halbwertszeit des endogenen GLP-1 beträgt nur wenige Minuten. Exenatide kann durch die DPP-4 nicht abgebaut werden und entfaltet dadurch eine längere Wirkung.

Die zweite Medikamentklasse sind Inhibitoren der oben beschriebenen Dipeptidyl-Peptidase-4 und können oral verabreicht werden. In Europa am Markt sind derzeit Sitagliptin (Januvia®), Vildagliptin (Galvus®) und Saxagliptin (Onglyza®). Der DPP-4-Hemmer Sitagliptin (Januvia®) hat wie Vildagliptin mit Stand August 2007 bis zu einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min keine Einschränkung in der Dosierung. Für Exenatide sollte bis zu einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min eine Dosisreduktion erfolgen. Unter 30 ml/min wird der Einsatz nicht empfohlen.

Neue Insuline

Insulinanaloga

Alle bekannten Insulin produzierenden Pharmafirmen brachten in den letzten Jahren Insulinanaloga auf den Markt. Bei den meisten Insulinanaloga wird durch Ersetzen einzelner Aminosäuren die Kinetik deutlich verändert. D.h. kurzwirksame Insulinanaloga haben einen rascheren Wirkbeginn (meist ca. 15 Minuten) nach Injektion und eine kürzere Wirkdauer. Die langwirksamen Insulinanaloga haben im Vergleich zu den herkömmlichen langwirksamen Insulinen einen späteren Wirkungsbeginn und eine deutlich verlängerte Wirkdauer (bis 24 Stunden).

Derzeit am Markt befindliche Insulinanaloga sind kurzwirksam: Aspart (NovoRapid®), Humalog (Lispro®), Glulisine (Apidra®); langwirksam: Insulin Glargin (Lantus®) und Insulindetemir (Levemir®). Auch in den erhältlichen Mischinsulinen werden die herkömmlichen Insuline zunehmend durch Insulinanaloga ersetzt. So besteht z.B. NovoMix 30 aus einem schnell wirksamen Insulinanalogon (Aspart) und Protamin-verzögertem Insulinaspart. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass die einmal tägliche Gabe von Glargin gleich effektiv ist wie die dreimal tägliche Verabreichung eines präprandialen, kurzwirksamen Insulins.

Diabetes und Herzinsuffizienz

Große Studien zeigen ganz klar, dass Diabetes mellitus mit Herzinsuffizienz assoziiert ist. So haben 60–80% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach zehn Jahren Diabetesdauer eine diastolische Dysfunktion. Bei Diabetes korrelieren das HbA_{1c}, die Diabetesdauer, Komorbiditäten (koronare Herzkrankheit und Hypertonie), zusätzliche Nierenerkrankungen, BMI und das Alter mit dem Grad der Herzinsuffizienz. In Untersuchungen an der Univ.-Klinik für Endokrinologie und Kardiologie der Universität Wien fanden sich bei 44% der Patienten mit Diabetes erhöhte NT-proBNP-Werte und umgekehrt bei 97% der herzinsuffizienten Patienten der Herzinsuffizienzambulanz eine Glukosestoffwechselstörung. Die therapeutischen Konsequenzen aus diesen Befunden sind immer interdisziplinär zu sehen.

Generell eignet sich NT-proBNP hervorragend zur kardiovaskulären Risikostratifizierung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Liegen die NT-proBNP-Werte unter 125 pg/ml, können kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb des nächsten Jahres mit einem negativen prädiktiven Wert von 98% ausgeschlossen werden. Grundsätzlich ist zu sagen, dass keines der für Herzinsuffizienz zugelassenen Medikamente bei Diabetes kontraindiziert ist. Die neueren Beta-Blocker (Nebivolol, Bisoprolol, Carvedilol) scheinen jedoch aufgrund ihrer Stoffwechselneutralität besser zu sein.

Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Abt. für Endokrinologie und STW
Tel.: +43/699/10 10 7425
martin.clodi@meduniwien.ac.at
www.clodi.at

Neu von Bayer

Bayers A1CNow⁺ – für schnelle und einfache HbA_{1c}-Messungen

Das vor kurzem in Österreich eingeführte A1CNow⁺ von Bayer bietet schnellste HbA_{1c} Messungen für verbesserte Patientenkommunikation am Point-of-Care. Durch den minimalen Trainingsaufwand, dem Wegfall jeglicher Art von Codierung und routinemäßigen Kontrollen ist mit dem A1CNow⁺ die HbA_{1c}-Messung jetzt einfach, schnell

und genau in der Praxis möglich. Studien bestätigen die Genauigkeit des A1CNow⁺ – darüber hinaus wird dieses neuartige Messsystem jährlich nach NGSP¹ und IFCC rezertifiziert und unterliegt somit strengsten Qualitätskriterien.

Für die Messung sind nur 5 µl Blut notwendig (Blut von der Fingerbeere ausreichend), das Messergebnis wird nach fünf Minuten auf dem Display angezeigt.

Mit A1CNow⁺ ist es jetzt möglich, Messergebnisse sofort mit dem Patienten besprechen zu können. Dies kann zu

einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um bis zu einem Prozentpunkt im Zeitverlauf führen².

A1CNow⁺ von Bayer im Überblick

- Zertifiziert nach NGSP¹ und IFCC
- Keine Kühlung bei Verwendung innerhalb von vier Monaten notwendig
- Messergebnisse in nur fünf Minuten – für effiziente Patientenkommunikation
- Tragbares, platzsparendes System
- Einfacher Messvorgang

Das A1CNow⁺ ist in Kits zu 10 oder 20 Tests / Kit erhältlich und kann ab sofort direkt bei Bayer Austria angefordert werden.

Gerne stehen wir für Fragen unter der kostenlosen Bayer Diabetes Care Infohotline 0800/ 220 110 zur Verfügung.

FB



Literatur

1. NGSP = National Glycohemoglobin Standardization Program // www.ngsp.org
2. Ferenczi, Reddy, Lorber (2001). Effect of Immediate Hemoglobin A1C Results on Treatment Decisions in Office Practice. Endocrine Practice, 7(2).

Contour TS Blutzuckermessgerät von Bayer – für einfache und sichere Blutzuckermessungen!

Bayer gilt seit jeher als Innovationsführer und hat mit der Einführung der „No Coding“ Technologie die Blutzuckermessung revolutioniert! Der innovative Contour TS Teststreifen verfügt neben der „No Coding“ Technologie über verschiedenste zusätzliche Sicherheitsfunktionen wie zB der breitesten Hämatokritkorrektur von 0 bis 70%. Durch das chemische Testverfahren unter Verwendung des hoch glukosespezifischen Enzyms FAD-GDH wird der Contour TS Teststreifen nicht durch eventuell im Blut vorhandene Maltose oder Galaktose beeinflusst. Ebenfalls besteht keine Beeinflussungsgefahr des Messergebnisses durch den

im Blut gelösten Sauerstoff. Weiters verfügt das Contour TS über einen automatischen Ausgleich beeinflussender Substanzen wie z.B. Harnsäure, Paracetamol oder Vitamin C in normalen therapeutischen Konzentrationen.

Einfach zu bedienen, einfach zu erklären – das Contour TS im Kurzüberblick:

- Blutprobenvolumen von nur 0,6 µl
- Gut sichtbarer, orangefarbener Teststreifenschlitz
- Großes, leicht abzulesendes LCD Display
- Einfache 2-Tastenbedienung
- No Coding Technologie

Bayer bietet für die Messungen in Ihrer Ordination sowie zur einfachen Ver-

sorgung Ihrer Patienten die Möglichkeit kostenlos Contour TS Messgeräte anzufordern.

Nähere Informationen und Bestellmöglichkeit unter der kostenlosen Diabetes Care Hotline 0800 / 220 110.

FB



Ansprechpartner:
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Diabetes Care
Mag. (FH) Yuri Vlasak
Marketing Manager
Tel.: +43/1/711 46-24 20
yuri.vlasak@bayer.at



Diabetiker sind Hochrisikopatienten von Anfang an



OA Dr. Lucas Kleemann

Bedingt durch die zugrundeliegende Erkrankung sind Diabetiker einem deutlich erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Risiko ausgesetzt und nicht-diabetischen Post-Myokardinfarkt- bzw. Insult-Patienten gleichzusetzen. Somit sollte so früh wie möglich ein Screening hinsichtlich seiner Risikofaktoren erfolgen und diese auch nach den Leitlinien behandelt werden.

Leider wird in Österreich die Möglichkeit der Vorsorge nur beschränkt in Anspruch genommen. Aus einer Statistik (Statistik Austria) liegt der Prozentsatz der über 18-Jährigen, welche die Vorsorgeuntersuchung der GKK in Anspruch genommen haben unter 15%.

Ich glaube, dass es einerseits die Aufgabe der Hausärzte, andererseits aber auch der Krankenhäuser ist, die Patienten zur Vorsorge zu motivieren bzw. heranzuziehen, welche augenscheinlich der höheren Risikogruppe zugehörig sind; der klassische Patient mit metabolischem Syndrom (Adipositas mit mangelnder Bewegung, Raucher – diese Faktoren sind ohne jeglichen Laborwert schon klar ersichtlich – und bei pathologischem Labor – erhöhte Lipide und Nüchternblutzucker sowie erhöhtem Blutdruck).

Würde bei jedem Österreicher einmal jährlich die Vorsorgeuntersuchung stattfinden, könnten wir diese Patienten gezielt über ihr hohes kardiovaskuläres Risiko aufklären und wenn nötig schon präventiv therapieren.

Einige Faktoren hat der Patient selbst in der Hand oder kann sie im Wesentli-

chen nur selbst beeinflussen – Gewicht/Ernährung, Rauchen, Bewegung. Diabetes, Lipide und Blutdruck sind nebst dem richtigen Verhalten des Patienten die Domäne des Arztes.

Diabetes mellitus

Uns steht derzeit eine breite Palette gut evaluierter Substanzen (Metformin, Acarbose, Sulfonylharnstoffe, Insulin) in der Therapie zur Verfügung. Gerade in der Therapie des Diabetes hat sich in den letzten Jahren einiges bewegt. Es sind einige neue Substanzen (Glitazone, Inkretine, Gliptine und Glinide) nun schon am Markt etabliert und bei richtiger Indikation gut verschreibbar. Wobei trotz aller Euphorie diese noch mit Vorsicht und genauer Indikationsstellung verordnet werden sollten.

Dies gilt insbesondere für die Gruppe der Thiazolidindione = Glitazone. Die zwei derzeit am Markt befindlichen Präparate Rosiglitazon und Pioglitazon sind in der letzten Zeit durch einige Nebenwirkungen in die negativen Schlagzeilen geraten. Hierbei scheint Rosiglitazon eindeutig die schlechteren Karten zu besitzen – Frakturrisiko, Herzinsuffizienz und erhöhte Myokardinfarktrate scheinen die Verschreibbarkeit des Präparates nahezu unmöglich zu machen. Zwar sind die Prozentsätze für die jeweiligen Nebenwirkungen gering aber doch statistisch signifikant (siehe ADOPT-Studie und Metaanalyse von Prof. Dr. Nissen im NEJM 2007). Dies schaut bei Pioglitazon besser aus. Bezüglich der erhöhten Myokardinfarktrate bei Pioglitazon gibt es eine Analyse mit einer signifikanten Reduktion (PROactive Studie).

Die Herzinsuffizienz ist sicherlich beim diabetischen Herz, welches durch mehrere Faktoren (Mikroangiopathie, diastolische Funktionsstörung etc.) in Mitleidenschaft gezogen wird, ein relevantes Thema. Daher sollte der Einsatz der Glitazone unter genauer klinischer Kontrolle und strenger Indikationsstellung erfolgen. Für Patienten mit Herzinsuffizienz, nicht nur der Linksherzinsuffizienz, sondern auch mit höhergradiger diastolischer Funktionsstörung – d.h. erhöhte Füllungsdrücke – sind die Glitazone nur bedingt einsetzbar. Wenn sie schon verwendet werden, sollte die Herzinsuffizienz gut und engmaschig überwacht werden (mittels proBNP).

Was über die ganz neuen Substanzen aus der Gruppe der Gliptine (DPP-4-Inhibitor) und der Inkretine berichtet wird, klingt vielversprechend: ausreichende BZ-Senkung, Reduktion des HbA_{1c} – mit der Senkung der Insuline vergleichbar – und dabei fehlende Gewichtszunahme. Es sollten aber angesichts der Causa Glitazone Langzeit-Mortalitätsstudien erfolgen, um die eindeutige Sicherheit und Wirksamkeit zu dokumentieren. Bei den Gliptinen sind die Firmen sehr fortschrittlich gewesen und haben Kombinationspräparate mit Metformin auf den Markt gebracht, was die Compliance bei den Patienten auf Grund der geringeren Tablettenanzahl erhöhen wird. Aus eigener Erfahrung kann ich nur sagen, dass die Gliptine halten, was sie versprochen haben.

Somit besteht nach den neuen diabetischen Guidelines ein klares Stufenkonzept in der Therapie mit oralen Antidiabetika (siehe Leitlinien für die Praxis

der ÖDG, auch unter www.oedg.org abrufbar).

Cholesterin

Nebst der Wichtigkeit Diabetes zu verhindern bzw. therapeutisch optimal zu führen, stellt die Fettstoffwechselstörung weiterhin ein großes Problem für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar.

Das Lipidthema unterliegt ständiger Observanz und Diskussion. Das LDL-Cholesterin war lange Zeit der Hauptfokus aller Studien mit genauen Richtwerten in der Primär- und Sekundärprävention für Nicht- und Diabetiker, aber mehr und mehr treten auch die anderen Lipidfraktionen – HDL-Cholesterin und LDL-reiche Triglyceride – in den Mittelpunkt des Interesses. Diese sind ganz besonders beim Diabetiker von großer Bedeutung, da insbesondere beim metabolischen Syndrom (= Diabetiker) das HDL-Cholesterin erniedrigt und die TG erhöht sind.

Erhöhtes Cholesterin verursacht rund 4,4 Millionen Todesfälle pro Jahr (= 7,9% aller Todesfälle). In Kombination mit Bluthochdruck ist erhöhtes Cholesterin für 18% aller Schlaganfälle und 56% aller ischämischen Herzerkrankungen verantwortlich. Die 25-Jahr-Follow-up-Daten der Seven Countries Study zeigten, dass kulturunabhängig eine eindeutige lineare Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterin und kardiovaskulärer Mortalität besteht. Dies wurde zusätzlich durch die Multiple Risk Intervention Study bestätigt. Viele schon bestbekannte Studien wie CARE, LIPID, WOSCOPS, AF/TEXCAPS, 4S, TNT und HPS haben den eindeutigen Vorteil einer Cholesterin- und LDL-Senkung in der Primär- und Sekundärprävention bewiesen.

Angesichts der durch Herz-Kreislauf-erkrankungen steigenden Todesfälle in den westlichen Ländern existieren Studien (REVERSAL, AVERT und PROVE-IT), die eine noch aggressivere LDL-Senkung bei ausgeprägtem koronarem Risikoprofil (z.B. Diabetiker) als sinnvoll erachten. Dann sollte ein LDL-Wert < 70 mg/dl angestrebt werden. In der PROVE-IT-Studie zeigte sich weiters, dass Patienten über 70 Jahre noch deutlicher von der aggressiven LDL-Senkung profitierten als jene unter 70. Dies wiederum lässt es sehr sinnvoll erscheinen, Patienten höheren Alters ebenfalls Zielwert gerecht zu

therapieren. Die Reversal Study und die Gain Study zeigten auch, dass eine aggressive Lipidsenkung eine Plaquestabilisierung herbeiführen kann (dies wurde mittels intravaskulärem Ultraschall kontrolliert) und somit zu einem Stopp des Plaquewachstums, noch deutlicher hat dies die ASTEROID-Studie gezeigt, wo es zu einer Plaqueregression unter 40 mg Rosuvastatin gekommen ist.

Wie kann ich diese neuen Richtwerte erreichen?

Es steht uns seit geraumer Zeit eine Vielfalt an lipidsenkenden Medikamenten zur Verfügung. Sicherlich ist die Gruppe der Statine (Rosuva-, Atorva-, Simva-, Prava- und Fluvastatin), die derzeit am besten wirkende Substanzgruppe, um die LDL-Ziele zu erreichen. Sehr oft genügt es aber nicht, ein Statin alleine zu verordnen, sondern bedarf einer Kombinationstherapie mit Ezetimibe (Inegy® oder mit anderen Statinen in Form von Ezetrol®) oder Nikotinsäureamid bzw. in gesonderten Fällen auch unter strengster Observanz mit einem Fibrat. (die fünf goldenen Regeln des 2. Österreichischen Cholesterin-Konsensus 2002). Um bei Diabetikern die Richtwerte erreichen zu können, muss wohl auf die Gruppe der potenten Statine zurückgegriffen werden; d.h. entweder Atorvastatin, Simvastatin plus Ezetimibe oder noch besser Rosuvastatin, welches das derzeit am stärksten wirkende Statin zur LDL-Senkung darstellt.

Ezetimibe ist derzeit unter scharfer Beobachtung, da es in einer Studie (SEAS) und in einer Nachevaluierung zu einer erhöhten, aber nicht signifikanten, Anzahl an Krebserkrankungen gekommen ist, aber mittlerweile von der FDA als bedenkenlos klassifiziert wurde, da es zu keiner spezifischen Häufung einer Krebsart gekommen ist. Bezüglich der Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen zeigt sich in der SEAS-Studie eine deutlich signifikante Reduktion, obwohl dies kein primärer Endpunkt der Studie war.

Nikotinsäureamid (Niaspan®) könnte insbesondere beim Diabetiker mit erhöhten Triglyceriden und niedrigem HDL als Mittel der Wahl gelten, zumal auch hier mit Statinen gut kombiniert werden kann. Leider stellen die Nebenwirkungen wie Flush und gastrointestinale Symptome eine bedeutende Limitierung dar. Neuerdings ist aber eine Kombination mit Laropiprant am Markt (Tredaptive®), welches den Flush auf nahezu Placeboniveau senken soll.

Als Alternative könnte aber die Kombination Fibrat mit Ezetimibe eine Option darstellen. Diese Kombination ist aber leider nicht durch Studien untermauert. Aber aus eigener Erfahrung in meiner Fettstoffwechselambulanz kann ich bei regelmäßiger Überwachung der nötigen Parameter (Niere, Leber) keine Gefahr für den Einsatz dieser Kombination erkennen.

Hypertonie

Der erhöhte Blutdruck stellt ebenfalls eine große Gefahr für die Entwicklung kardio-, aber noch mehr zerebrovaskulärer Erkrankungen dar. Immerhin haben laut der Tiroler Apothekenstudie 2002 jeder dritte Österreicher eine Prähypertonie und jeder fünfte eine Hypertonie.

Nach den neuen Guidelines der amerikanischen Gesellschaft für Hypertonie (JNC VII aus 2003) stellen Blutdruckwerte über 120/80 schon eine Prähypertonie dar.

Nach den europäischen Richtlinien ist der Cut-off-Wert noch immer 135/85 mmHg (beim Diabetiker 130/80). Bei Werten > 140/90 mmHg wird von behandlungswürdiger Hypertonie gesprochen. Wobei in jedem Fall als erster Schritt eine Lebensstilmodifikation stattfinden sollte – Salzrestriktion, Ausdauerbewegung und Gewichtsreduktion über zwei Monate. Sollten aber Werte > 160/90 mmHg vorliegen ist nebst diesen Maßnahmen eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Bisher gültige Richtlinien		Die neuen US-Richtlinien (JN7/21-5-2003)		
Normal	bis 135/85 mmHg	Normal	bis 120/80 mmHg	0
Noch normal	bis 140/90 mmHg	Prähypertonie	bis 140/90 mmHg	Lebensstil!
Hypertonie 1	bis 160/100 mmHg	Hypertonie 1	bis 160/100 mmHg	Lebensstil + Medikament
Hypertonie 2	bis 180/110 mmHg	Hypertonie 2	> 160/100 mmHg	Lebensstil + 2 Medikamente
Hypertonie 3	> 180/110 mmHg			

Beim Diabetiker sollte schon aber dem Grenzwert eine Therapie begonnen werden und hierbei stellt die Gruppe der ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit AT-II-Blocker in Kombination mit einem Kalziumkanalantagonisten das Mittel der Wahl dar. Erst in zweiter Linie sollten Betablocker, sofern nicht schon ein kardiovaskuläres Ereignis stattgefunden hat, oder Alphablocker eingesetzt werden, obwohl die neue Generation der Betablocker (Nebivolol) schon sehr kardioselektiv und stoffwechselneutral sind. In den letzten Daten hat sich eine frühzeitige Kombinationstherapie als effektiver gegenüber der hoch dosierten Monotherapie gezeigt.

Wie viele Tabletten muss ein Diabetiker schlucken?

Angesichts der nötigen Polypharmazie, welche Diabetikern droht, ist es sinnvoll Kombinationspräparate, soweit

es möglich ist, einzusetzen. Zum Beispiel existieren fixe Kombinationen für ACE-Hemmer (Cenipres®, Zanafрил® oder Veracapt®) und AT-II-Blocker (Exforge®, Sevikar® oder Amelior®) mit einem Kalziumkanalblocker. Als einzige wirklich hinderliche Nebenwirkung sind die Knöchel- bzw. Unterschenkelödeme zu erwähnen, die eine Kombinationstherapie scheitern lässt.

In der Lipidsenkung kann Simvastatin mit Ezetimibe (als Inegy®) und in der Diabetes-Therapie Kombinationen von einem Sulfonylharnstoff (Avaglim®) oder Metformin (Competact®) mit einem Glitazon bzw. (Janumet® oder Eukreas®) mit einem Gliptin verwendet werden.

Denn nur durch Vereinfachung der Medikation ist eine Compliancesteigerung bei den Patienten zu erwarten. Je mehr Tabletten der Patient einnehmen

soll oder muss, desto größer ist die Gefahr der patienteneigenen Reduktion der Tabletten ohne Wissen um die Wichtigkeit der Substanz.

Es wird auch schon länger an der „Polypill“ gearbeitet, wobei die Anzahl der Tabletten eine Schwierigkeit darstellt – ob nur drei (ASS, Betablocker und Statin) oder doch vier (+ ACE-Hemmer) enthalten sein sollen.

Literatur beim Verfasser

OA Dr. Lucas Kleemann
LKH Krems, Interne Abteilung
Kasernenstraße 16, A3500 Krems
Tel.: +43/2732/701-01
<http://www.dr-kleemann.at>
kleemann@utanet.at

GlucoMen LX von A. Menarini: Ohne Codieren – mit patentiertem Goldstreifen für höchste Messgenauigkeit

Die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit des gemessenen Blutzuckerwertes bestimmt unter anderem den Therapieerfolg eines Diabetikers. Immerhin ist von diesem Wert die Dosis des Insulins und der verordneten Medikamente abhängig. Umso wichtiger ist die Qualität des verwendeten Messinstruments.

Patienten erwarten

Für die optimale Blutzuckerselbstkontrolle erwarten Patienten Messgenauigkeit, reproduzierbare Ergebnisse, einfache Handhabung, großes Display, kurze Messzeit und attraktives, modernes Design.

Das Blutzuckermessgerät GlucoMen LX von A. Menarini muss nicht mehr vom Anwender codiert werden. Dadurch fällt eine der häufigsten Fehlerquellen in der Blutzuckerselbstkontrolle weg. Der einzigartige patentierte Goldstreifen sorgt außerdem durch die herausragenden Eigenschaften des Edelmetalls für höchste Messgenauigkeit bei jeder Messung.

Die wichtigsten Vorteile vereint in einem Gerät

- Ohne Codieren – höchste Sicherheit ohne Codes und Chips.
- Kleinste Blutprobe – winziger Tropfen von nur 0,3 µl.
- Kurze Messzeit – Ergebnis bereits in vier Sekunden.
- Blutvolumenkontrolle – garantierte Messung nur mit ausreichender Blutprobe – keine falsch negativen Ergebnisse.
- Hohe Speicherkapazität – automatische Speicherung von 400 Ergebnissen; Berechnung von Mittelwerten über 1, 7, 14 und 30 Tage.
- PC Schnittstelle – Datenübertragung auf PC für perfektes Blutzuckermanagement.

- Alternative Messstellen – Probengewinnung auch an alternativen Stellen.

Passend für alle Menarini Blutzuckermessgeräte steht für Patienten die neue GlucoLog Software zum Download auf www.menariniagnostics.at kostenlos bereit. Die Version für Ihre Praxis können Sie direkt bei A. Menarini anfordern. Die GlucoLog Software stellt ein weiteres sehr gutes Hilfsmittel in der Diabetesbehandlung dar.

GlucoMen LX ist bei allen Kassen gelistet. Verzichten Sie nicht auf das modernste Blutzuckermessgerät im Markt und fordern Sie noch heute kostenlos GlucoMen LX Messgeräte für Ihre Patienten an!

FB

Mehr Information unter:
A. Menarini GmbH,
Pottendorfer Str. 25–27/ 3/1
A-1120 Wien
Service-Telefon 01/804 15 76
diabetes@menarini-diagnostics.at



Clopidogrel – pharmakologische Tatsachen

Der Mediziner:

Sehr geehrter Herr Univ.-Prof. Dr. Müller seit 2010 sind in Österreich Arzneimittel mit dem Wirkstoff Clopidogrel als Generica (in Ergänzung zum Originalprodukt Plavix®) zur Vorbeugung von atherothrombotischen Ereignissen, auf dem Markt. Es wird jedoch von einzelnen Stellen die Sicherheit und Wirksamkeit der neu auf den Markt gekommenen Generica, angezweifelt. Sehr geehrter Herr Univ.-Prof. Dr. Müller, wie sehen Sie diese Zweifel?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

Generica sind – wie auch Innovatorprodukte – von den Zulassungsbehörden vor Zulassung sehr streng geprüfte Arzneimittel. Man kann daher, wie für alle zugelassenen Arzneimittel, davon ausgehen, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis positiv ist und auch insbesondere Austauschbarkeit gegenüber dem Originator gegeben ist.

Der Mediziner:

Das Originalpräparat enthält als Wirkstoff Clopidogrelhydrogensulfat. Es werden jedoch von Kritikern Stimmen laut, dass durch das Vorhandensein von unterschiedlichen Clopidogrel-Salzen bei den Generica-Präparaten, die Vergleichbarkeit mit dem Originator nicht gegeben ist. Sehr geehrter Herr Prof. Müller wie entkräftigt der Pharmakologie diese Zweifel?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

Clopidogrel kann sich im Blut nicht mehr daran erinnern aus welchem Salz es gekommen ist.

Der Mediziner:

Kann man also daraus schließen, dass unterschiedliche Salzformen von generischen Clopidogrelen keinen Einfluss sowohl auf die pharmakodynamische Wirkung, als auch auf die pharmakokinetischen Eigenschaften haben?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

Sofern Bioäquivalenz gegeben ist – JA.

Der Mediziner:

Weiters wurde von Kritikern argumentiert, dass für die Genericasalze keine klinischen Daten vorliegen und daher

eine gleiche Wirksamkeit nicht gegeben sein muss.

Univ.-Prof. Dr. Müller:

Diese Argumentation ergibt sich möglicherweise aus einer mangelhaften Informationsbasis über den Zulassungsprozess von Generica und die Kriterien von Bioäquivalenz.

Der Mediziner:

Bioäquivalenzkonzept. Wie sieht das auch aus regulatorischer Sicht Ihrer Meinung nach aus?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

Basis des Konzeptes ist die pharmakologische Annahme, dass eine gleiche Konzentration zum gleichen Effekt führt. Auf der Annahme dieser Konzentration-Wirkungsbeziehung beruht die gesamte pharmakologische Therapie.

Der Mediziner:

Sind Ihrer Meinung nach weitere zusätzliche klinische Studien als Beleg für die Wirksamkeit der Clopidogrel-Generica-Präparate notwendig und vor allem auch Bedingung für eine Zulassung?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

NEIN – das wäre vollkommen unsinnig. Man könnte sogar argumentieren, dass es aus Gründen der Ressourcenvergeudung und der Offensichtlichkeit des Ergebnisses unethisch wäre.

Der Mediziner:

Herr Univ.-Prof. Dr. Müller, wenn aus Ihrer Sicht die Bioäquivalenz und die Vergleichbarkeit der Wirkung und Sicherheit zwischen den Generica-Präparaten mit dem Originator gegeben sind, kann man Ihrer Meinung nach daraus auf eine therapeutische Äquivalenz schließen, bzw. ist eine klinische Prüfung zur Beurteilung notwendig?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

Austauschbarkeit ist bei nachgewiesener Bioäquivalenz gegeben, eine klinische Studie ist nicht notwendig und auch nicht sinnvoll.

Der Mediziner: Seit kurzer Zeit sind in Österreich auch generische Clopidogrel

in der Indikation des ACS (Aktuelles Koronarsyndrom) zugelassen. Entspricht diese Indikation 1:1 dem Originator „Plavix®“?

Univ.-Prof. Dr. Müller:

JA.

Der Mediziner: Sehr geehrter Herr Univ.-Prof. Dr. Müller, ich bedanke mich für das aufschlussreiche Gespräch!

*Univ.-Prof. Dr. Markus Müller
FA für Innere Medizin und Klinische Pharmakologie
Vorstand der Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie Leiter, Forschungssupport
Medizinische Universität Wien,
Allgemeines Krankenhaus (AKH)
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Tel.: 43-1-40400-2980, Fax: -2998
www.meduniwien.ac.at/klpharm/*

Die gastroösophageale Refluxkrankheit

Ein Überblick von der Epidemiologie bis zur Therapie

OA. Priv.-Doz. Dr. Ruxandra Ciovica
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gadenstätter MSc



Epidemiologie

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease; GERD) ist die häufigste gutartige Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes in der westlichen Welt mit einer Häufigkeit von 7–14%. Verschiedene Faktoren führen zum Auftreten einer therapiebedürftigen Refluxösophagitis, ein Teil der Patienten entwickelt im Laufe der Jahre eine so genannte Barrett-Metaplasie, welche als potentielle Präkanzerose (Krebsvorstufe) anzusehen ist. Das Entartungsrisiko eines Barrettösophagus wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, dürfte aber im einstelligen Prozentbereich liegen und ist im Zunehmen begriffen. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung und der hohen medikamentösen Therapiekosten stellt sie sowohl medizinisch als auch volkswirtschaftlich ein bedeutendes Problem dar.

Pathophysiologie

Das Wissen um die Pathophysiologie dieser Erkrankung hat sich in der letz-

ten Dekade des 20. Jahrhunderts wesentlich geändert. Während die gastroösophageale Refluxkrankheit früher als eine rein peptische Erkrankung mit pathologischem, gastroösophagealem Säurereflux definiert war, ist nun klar geworden, dass es sich vielmehr um eine generalisierte Motilitätsstörung des oberen Gastrointestinaltraktes multifaktorieller Genese handelt.

Die Faktoren, die an der Entstehung der gastroösophagealen Refluxkrankheit beteiligt sind, lassen sich in sechs Gruppen zusammenfassen.

1. Der **Antirefluxmechanismus**: Dieser besteht aus dem unteren Ösophagussphinkter (Speiseröhrenschließmuskel), den Zwerchfellschenkeln, der phrenoösophagealen Membran und dem His'schen Winkel. Das Auftreten einer axialen Hiatushernie zerstört diesen Verschlussmechanismus (bei über 90% aller Refluxpatienten findet man eine axiale Hiatushernie). Eine weitere wesentliche Rolle spielen neurohormonelle Veränderungen, die zu einem permanenten oder transienten Absinken

des Tonus der glatten Muskulatur im Sphinkterbereich führen.

2. Die **intakte Peristaltik des tubulären Ösophagus**: Diese ist Voraussetzung für eine geordnete Clearancefunktion (Entleerung) der Speiseröhre. Während bei der so genannten Volumenclearance mit der ersten peristaltischen Welle ein Großteil des Refluates wieder in den Magen transportiert wird, trägt die Säureclearance (Pufferung der Magensäure durch Bicarbonat) nur etwa 10% zur Gesamtclearancefunktion des Ösophagus bei. Bei lang andauernder gastroösophagealer Refluxkrankheit kommt es bei bis zu 50% der Patienten zu einer Beeinträchtigung der Motilität (Beweglichkeit) der Speiseröhre.

Als Ursache hierfür sind chronisch entzündliche Veränderungen der Ösophaguskulatur mit Abnahme der Muskeldicke und Zunahme des submukösen Kollagens, die Hiatushernie per se (verhindert die Tonisierung der Längsmuskulatur der Speiseröhre) und pathologische Neuropeptidplasmaspiegel zu nennen.

3. Die **Magenentleerung und die antroduodenale Motilität**: Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass Refluxpatienten in bis zu 40% der Fälle eine verzögerte Magenentleerung aufweisen. Hier sei vor allem auf die Phase III der antroduodenalen Motilität hingewiesen, die für die Clearancefunktion des Magens von großer Bedeutung ist. Eine Beeinträchtigung der antroduodenalen Motilität führt zu einer gestörten Clearancefunktion des Magens mit konsekutivem Auftreten von pathologischem, duodenogastralem Reflux.

Abbildung 1

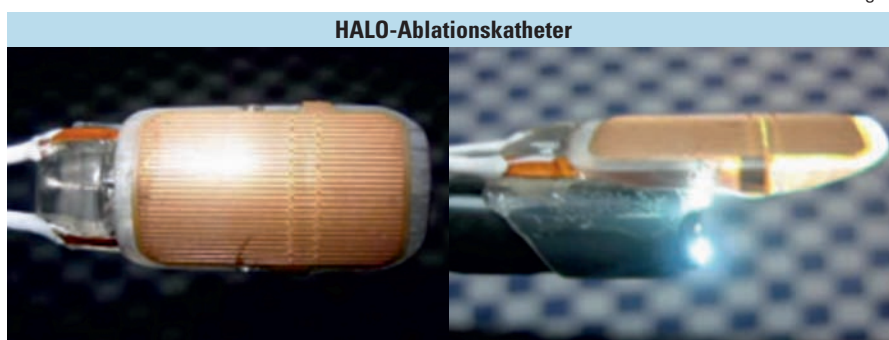


Abbildung 2

4. Die **Zusammensetzung des Refluats**: Nicht nur die Magensäure als einziger medikamentös beeinflussbarer Faktor, sondern auch das proteolytische Enzym Pepsin, Duodenalsaftbestandteile wie die verschiedenen Gallen- und Bauchspeicheldrüsenenzyme sowie Wachstumsfaktoren sind in der Pathogenese der Refluxkrankheit von Bedeutung. Dieser gemischte Reflux ist oft nicht sauer und kann daher eine falsch-negative pH-Metrie nach sich ziehen.

5. **Schleimhautresistenzmechanismen** und 6. **Exogene Faktoren** spielen in der Pathophysiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit eine eher untergeordnete Rolle.

Symptome

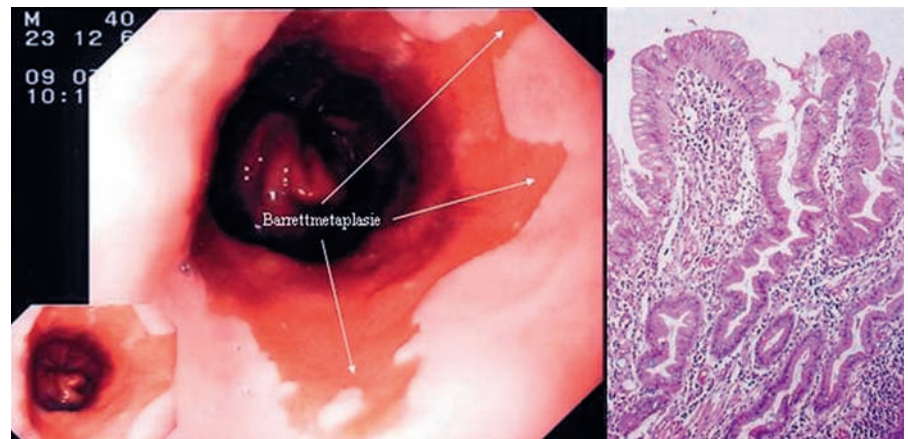
Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist durch ein breites Spektrum verschiedenster Beschwerden charakterisiert. Sodbrennen und Regurgitation (Aufstoßen von Mageninhalt) werden am häufigsten angegeben. Retrosternale und epigastrische Schmerzen sowie Völlegefühl werden gefolgt von Dysphagie (Schluckbeschwerden), Nausea (Übelkeit) und Erbrechen. Aber auch pulmonologische Symptome (obere und untere Atemwege) werden anfänglich mitunter falsch interpretiert.

Symptome der gastroösophagealen Refluxkrankheit	
Sodbrennen	Globusgefühl
Regurgitation	epigastrische Schmerzen
Dysphagie, Odynophagie	Völlegefühl
Asthma, Bronchitis, Pneumonie	Nausea, Erbrechen
Laryngitis	Schlafapnoe
Zahnfleisch-/ Zahnschmelzdefekte	„Non-cardiac chest pain“

Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist bei schweren Formen der Erkrankung meist massiv eingeschränkt, mehr als bei vielen anderen chronischen Erkrankungen. Eines der hauptsächlichen Therapieziele ist daher die Normalisierung der Lebensqualität der Patienten, unabhängig davon, ob dies durch eine medikamentöse oder chirurgische Therapie erreicht wird.

Komplikationen

Durch regelmäßige, immer wiederkehrende Beschwerden (verursacht durch wiederholte Entzündungsschübe in der



Endoskopisches und mikroskopisches Bild einer Barrett-Metaplasie.

Speiseröhre) kann es im Laufe des Krankheitsverlaufes zum Auftreten von Komplikationen kommen. Blutung, narbige Stenosierung (Verengung der Speiseröhre) und schließlich die Entstehung eines Barrettösophagus, einer gefürchteten Veränderung der Speiseröhrenschleimhaut, auf deren Boden sich ein Speiseröhrenkrebs (Barrett-Karzinom) entwickeln kann, sind Komplikationen, die vor allem bei Patienten anzutreffen sind, die einen lang andauernden duodeno-gastroösophagealen („gemischten“) Reflux aufweisen.

In diesen Fällen ist eine konsequente Abklärung und Behandlung erforderlich, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und gegebenenfalls eine Heilung zu erzielen.

Angst vor Krebs

Durch die chronische Irritation der Speiseröhrenschleimhaut infolge einer Refluxösophagitis kann die innere Auskleidung des Ösophagus durch abnormale Zellen (Barrett-Gewebe) ersetzt werden. Die Entwicklung von einer Barrett-Erkrankung zu einer Krebserkrankung geht im Normalfall schrittweise von staten, angefangen beim Frühstadium der Barrett-Erkrankung, über leichte oder schwerwiegende Dysplasie bis letztlich zur Bildung des Krebsgeschwürs.

Eine neue und hocheffektive endoskopische Therapieoption für die vollständige Entfernung einer präkanzerösen Erkrankung des Ösophagus ist die Ablation mit Hilfe des HALO-Systems (Radiofrequenz-Ablation). Bei diesem Katheterverfahren wirkt eine Wärmeenergie über den HALO-Ablationskatheter (Abbildung 1) in einem Umfang von 90° oder 360° auf das Barrett-Gewebe ein, sodass

bei der Mehrzahl der Patienten die normale Auskleidung des Ösophagus wiederhergestellt wird. Das Instrument erlaubt eine vorgegebene, gleichförmige und kontrollierte Wärmebehandlung, durch die die dünne, erkrankte Gewebeschicht abgetragen wird ohne das darunter liegende Gewebe zu beschädigen. Die Behandlung erfolgt endoskopisch in Sedierung. Das Risiko einer Krebserkrankung in der am meisten gefährdeten Patientengruppe konnte in den bisherigen Studien von 19,0% auf 2,4% gesenkt werden.

Diagnostik

„Obligate“ Untersuchungen

Endoskopie mit Biopsien: Eine Ösophagogastroduodenoskopie (Magen- und Duodenoskopie) dient der Bestätigung der Verdachtsdiagnose und dem Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen (z.B. Magengeschwüre, Gastritis etc.). Entnahmen von Gewebeproben aus dem unteren Teil der Speiseröhre bestätigen die makroskopische Diagnose und können mittels Spezialfärbung den Verdacht auf Barrettösophagus mit oder ohne Dysplasie absichern. (Abbildung 2).

Ösophagusmanometrie: Die Speiseröhrendruckmessung mit einem wasserperfundierten oder piezoelektrischen Katheter ist der nächste Schritt. Es wird der Sphinkterdruck, die intraabdominelle und die Gesamtlänge des unteren Speiseröhrenschließmuskels sowie seine Entspannungsfähigkeit gemessen. In der gleichen Sitzung wird die Peristaltik (Bewegungsablauf) der Speiseröhre beurteilt (Ausschluss einer Achalasie, Sklerodermie etc.).

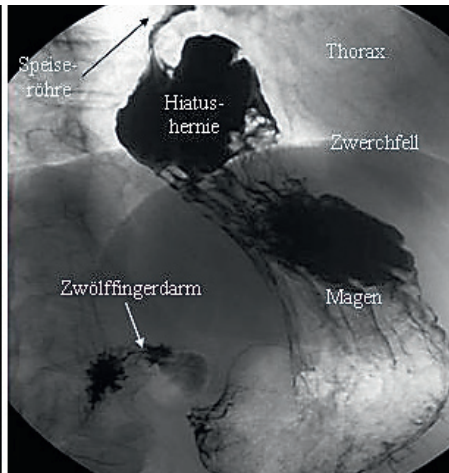
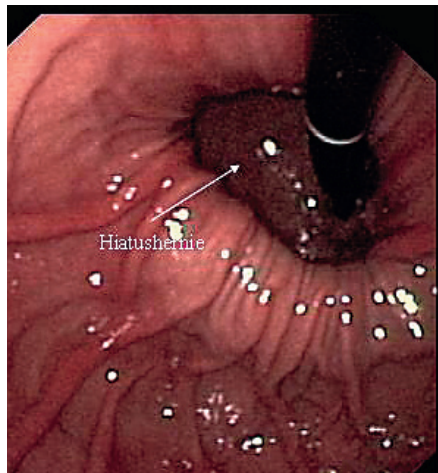


Abbildung 3

Endoskopisches und radiologisches Bild einer axialen Hiatushernie.

Impedanzmanometrie: Mittels der Manometrie (Druckmessung) werden die Schluckbewegungen der Speiseröhre gemessen. Durch die Kombination der bewährten Druckmessung mit der Impedanzmessung kann jetzt auch genau beurteilt werden, ob die Speiseröhre in der Lage ist, einen Bolus (Bissen) auch wirklich weiter in den Magen zu befördern. Damit lassen sich Funktionsstörungen der Speiseröhre erkennen.

Was heißt Impedanz-Messung? Durch das Schlucken eines Bissens kommt es in der Speiseröhre zu einer Impedanzänderung, das heißt zu einer Änderung der elektrischen Leitfähigkeit des Organs und damit zu einer messbaren elektrischen Spannung. Impedanz-Messungen sind so sensibel, dass sogar zwischen gasförmigen Bewegungen („Rülpsen“), flüssigen (Schlucken von Wasser) und festen Stoffen (Essen) unterschieden werden kann.

24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus: Die pH-Metrie dient zur Quantifizierung einer endoskopisch nachgewiesenen GERD, kann aber eine Refluxerkrankung auch bei fehlenden endoskopisch sichtbaren Läsionen diagnostizieren. Vor-

aussetzung ist die ösophageal-manometrische Bestimmung des unteren Speiseröhrenschließmuskels, um die pH-Sonde 5 cm oberhalb desselben für 24 Stunden zu positionieren. Während eines normalen Tages- und Nachtablaufs wird an dieser Stelle kontinuierlich der pH-Wert gemessen. Abhängig von der Sondenart kann auch bei Weißpunktsonden mittels eines zweiten Messensors (z.B. 20 cm oberhalb des unteren Speiseröhrenschließmuskels) das Ausmaß (bzw. die Höhe) des sauren Refluxes aufgezeichnet werden. Ein Protokoll wird zusätzlich über Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, körperliche Aktivität, Rauchen und Ruheliegezeiten vom Patienten geführt.

Ein Software-Programm errechnet aus der Kombination dieser Daten mit den gemessenen pH-Werten den sogenannten DeMeester-Score, sollte dieser über 14,96 sein, gilt das als pathologisch – also ein Zeichen für krankhafte saure Refluxaktivität. Ein negatives Ergebnis schließt allerdings eine gastroösophageale Refluxerkrankung nicht aus, da ein zusätzlich auftretender, nichtsaurer duodenogastraler Reflux das Gesamtrefluat neutralisieren kann.

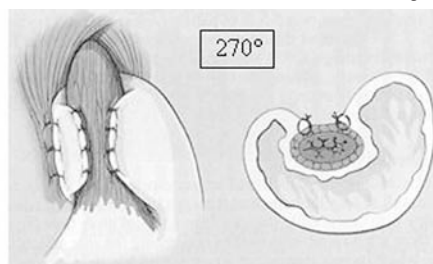
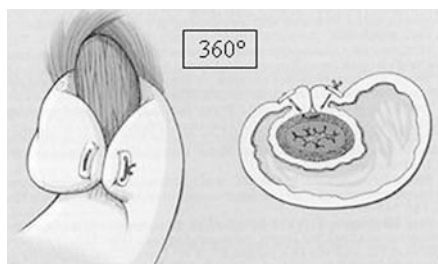


Abbildung 4

Schematische Darstellung der 360°-Fundoplikation (nach Nissen) und der 270°-Fundoplikation (partielle hintere; modifiziert nach Toupet).

Impedanz/pH-Metrie-Messung: Diese Methode bietet Möglichkeiten zur Evaluation der Quantität und Qualität von nicht- bzw. schwach-sauren Refluxepisodes im Ösophagus und deren Korrelation mit Symptomen und zeigt eine hohe Sensitivität bezüglich der Detektion aller Typen von Reflux. Dabei handelt es sich um eine neue Untersuchung, die eine Kombination von Säuremessung mit Messung des elektrischen Widerstands am Mageneingang ermöglicht. Durch die Impedanzmessung können alle Arten von Bolusbewegungen – unabhängig von Flussrichtung, Konsistenz und pH-Wert – im Ösophagus bestimmt und eine Unterscheidung bezüglich der Azidität des Refluxes ermöglicht werden. Es ist dies die einzige Untersuchung, mit der eindeutig beurteilt werden kann, ob die Symptome auch wirklich durch Reflux verursacht sind. Von der Impedanz-Messung profitieren besonders jene Patienten, die bei unauffälliger 24h-pH-Metrie trotz medikamentöser Therapie oder nach einem operativen Eingriff noch Beschwerden haben.

An der Sonde selbst gibt es zwei pH-Messpositionen und sechs Impedanz-Mess-Punkte mit jeweils zwei Elektroden, zwischen denen elektrische Spannung aufgebaut wird. Flüssigkeit in der Speiseröhre verändert die Spannung und die Impedanzänderung kann so gemessen werden. Durch die sechs Messpunkte kann zwischen Schlucken und Rückfluss von Magensaft unterschieden und die Höhe, bis zu der ein Reflux steigt, festgestellt werden. Durch die Kombination der pH-Metrie mit der Impedanzmessung wird das Spektrum der Möglichkeiten zur Diagnostik der GERD bzw. zum Refluxmonitoring um folgende Bereiche erweitert:

1. Qualifizierung der Säure-Expositionszeiten und Korrelation von saurem Reflux zu Symptomen;
2. Korrelation von nicht-, schwach- und stark-sauren Refluxepisodes zu Symptomen;
3. Qualifizierung des Refluats – gemischter-, flüssiger- oder gashaltiger Reflux;
4. Bestimmung der Häufigkeit des Versagens der Antireflux-Barriere.

Weitere Untersuchungen

Die oben genannten Untersuchungen haben einen hohen Stellenwert in der Abklärung der gastroösophagealen Refluxerkrankung. Die Ergebnisse sind wesentlich an der Entscheidungsfindung

Abbildung 5

über das weitere therapeutische Vorgehen beteiligt: medikamentöse Therapie oder chirurgische Therapie durch eine Antirefluxoperation. In unklaren Fällen bzw. zur weiteren Abklärung stehen noch eine Reihe weiterer Untersuchungen zur Verfügung, die zusätzliche Informationen und differenzierte Aussagen über die Erkrankung ermöglichen:

- Bilitec-Messung (quantitative Bestimmung des Gallerefluxes in die Speiseröhre);
- Barium-Videoschluck (Speiseröhren-Magen-Röntgen zur genauen Beurteilung der anatomischen Situation, insbesondere bei großen Hiatushernien; Abbildung 3);
- antroduodenale Manometrie und Magen- bzw. Ösophagusszintigraphie (Bestimmung der Entleerungsgeschwindigkeit von Magen und Speiseröhre).

Therapeutische Richtlinien

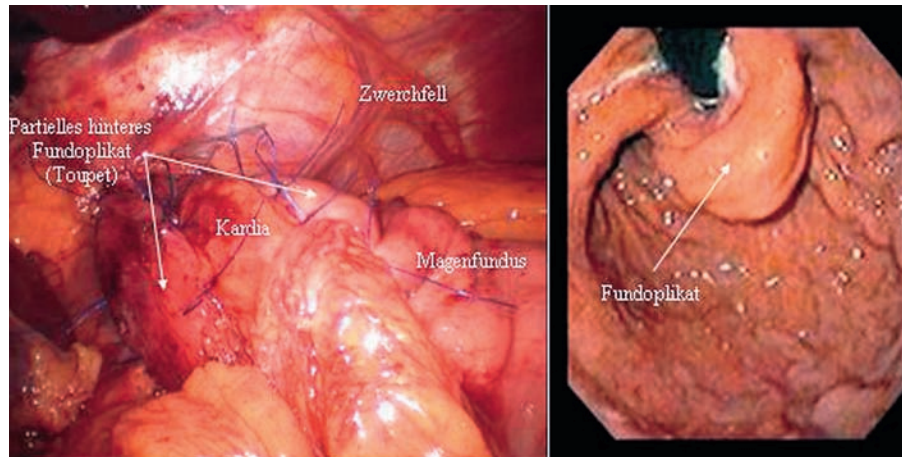
Konservative Therapie

Refluxbeschwerden und Refluxösophagitis treten bei der Mehrzahl der Patienten nur einmalig oder wenige Male im Leben auf und haben daher in vielen Fällen nur geringen Krankheitswert. Zudem neigt die Refluxösophagitis in mehr als 50% der Fälle zur Spontanheilung. Wenn die Refluxkrankheit chronisch rezidivierend auftritt (ca. 10% aller Patienten), stehen drei Therapieziele im Vordergrund:

1. Beseitigung der akuten Ösophagitis,
2. Vermeiden eines Rezidivs und
3. Verhinderung von Komplikationen inklusive der malignen Entartung (Entstehung von Speiseröhrenkrebs).

Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion, fettarme Diät, Nikotinkarenz, das Vermeiden später Abendmahlzeiten und das Höherstellen des Kopfendes des Bettes haben bestenfalls unterstützenden Charakter.

Das Prinzip der medikamentösen Therapie besteht in einer dauerhaften Reduktion der Magensäureproduktion. Am besten wird dieses Ziel mit sogenannten „Säureblockern“ (Protonenpumpenhemmer, PPI) erreicht, welche bei bis zu 90% der Patienten innerhalb von zwei Monaten zu einer Abheilung der Ösophagitis führen. Andere Medikamente können die Symptome lindern, führen



Laparoskopische Ansicht einer fertigen hinteren 270°-Fundoplikation (modifiziert nach Toupet) und typisches endoskopisches Bild einer Nissen-Fundoplikation.

jedoch nicht in ausreichendem Ausmaß zu einer entsprechenden Beherrschung der Ösophagitis.

Protonenpumpenhemmer sind in der Behandlung des Sodbrennens erfolgreich – Regurgitation, Dysphagie, Globusgefühl und respiratorische Beschwerden werden durch diese Therapie jedoch nicht zufriedenstellend behandelt. Nach Absetzen der Medikation kommt es bei der Mehrzahl aller chronisch Refluxkranken (bis zu 80–90%) zu einem Rezidiv, das heißt zum Wiederauftreten der Beschwerden und der Refluxösophagitis, sodass zumindest eine permanente Erhaltungstherapie oder eine Bedarfsmedikation notwendig sind. Aber gerade diese ist oft problematisch, da es bei einmaliger Gabe eines PPI morgens nach 12–16 Stunden zu einem „Rebound“ mit kurzfristigen Säurespitzen in der Nacht kommen kann.

Aber auch unter medikamentöser Dauertherapie kommt es in bis zu 20% der Patienten zu einem Rückfall der Refluxerkrankung. Darüber hinaus reduziert die reine Säuresuppression nur die säurebedingten Beschwerden, während der duodenale Anteil des Refluates die Speiseröhrenschleimhaut weiter schädigen kann (Karzinogenese!). Neben pathophysiologischen Überlegungen unterstützen auch die relativ hohen Kosten und die Belastung einer oftmals notwendigen lebenslangen PPI-Therapie die Indikation zur operativen Therapie.

Operative Therapie

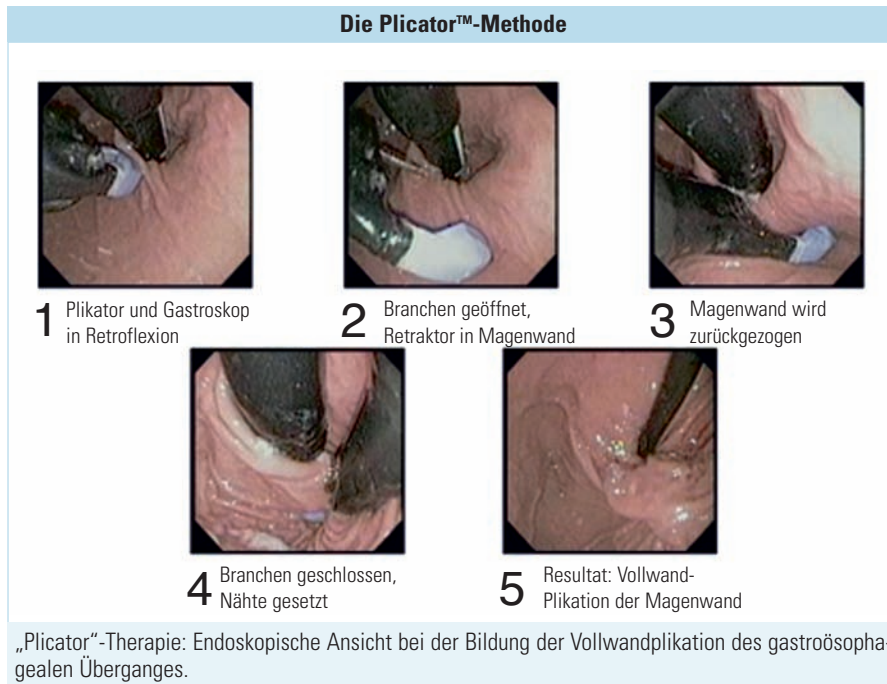
Ziel der chirurgischen Therapie ist die Wiederherstellung der physiologischen

Antirefluxbarriere, das heißt eine Normalisierung der Funktion des unteren Speiseröhrenschließmuskels. Gleichzeitig wird bei diesen Operationen der Zwerchfellbruch (Hiatushernie) verschlossen.

Das Adaptieren der aufgeweiteten Zwerchfellschenkel, das Zurückverlagern des unteren Ösophagussphinkters nach intraabdominal verbunden mit einer Restitution der Vorspannung des Ösophagus und der damit verbundenen Peristaltikverbesserung wird komplettiert durch eine um den gastroösophagealen Übergang gelegte Fundusmanschette, das heißt, das der obere Teil des Magen wie ein Schal um die Speiseröhre geschlungen wird. Dadurch wird ein weiteres Rückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre verhindert.

Zwei verschiedene Verfahren werden in Abhängigkeit von der Ösophagusperistaltik angewandt: Die 360°-Fundoplikation (nach Nissen) bei vollständig erhaltener Ösophagusperistaltik und die 270°-Fundoplikation (partielle hintere; modifiziert nach Toupet) bei eingeschränkter Motilität des tubulären Ösophagus (Abbildung 4). Diese operativen Verfahren werden heute nahezu ohne Ausnahme laparoskopisch („Knopflochtechnik“) durchgeführt (Abbildung 5). Dies ermöglicht ein präzises Präparieren mit minimalem Blutverlust und einer entsprechend raschen postoperativen Erholung. So können die Patienten am zweiten oder dritten postoperativen Tag aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die Erfolgsrate bzw. die Langzeiteffektivität der operativen Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Abbildung 5



liegt in spezialisierten Zentren deutlich über 90%. Ausschlaggebend für den Therapieerfolg ist die Erfahrung des Operationsteams, es wird daher empfohlen, diese Eingriffe nur in spezialisierten Zentren durchführen zu lassen.

Wie für die funktionelle Chirurgie üblich, erfordert die Indikationsstellung eine sehr intensive Beschäftigung mit Anamnese, Klinik und den Ergebnissen der funktionellen Untersuchungen. Die Hauptzielgruppe der Antirefluxchirurgie sind jüngere Patienten mit chronisch rezidivierender Refluxkrankheit, bei denen eine lebenslange Dauertherapie mit PPI zu erwarten ist. Der Eingriff wird außerdem Patienten empfohlen, die unter PPI-Therapie weiterhin unter Beschwerden leiden, die eine lebenslange Medikamenteneinnahme ablehnen und Patienten mit respiratorischen Symptomen der Refluxkrankheit (z.B. Asthma, nächtliche Hustenanfälle etc.).

Folgendes Therapieschema hat sich in den letzten Jahren etabliert

Die Refluxpatienten werden zunächst konservativ mit Protonenpumpeninhibitoren (Standarddosierung) drei bis sechs Monate behandelt. Kommt es nach einem Absetzversuch der Medikamente innerhalb kurzer Zeit zu einem Wiederauftreten der Refluxerkrankung (klinisch oder endoskopisch), kann die Indikation zur Operation gestellt werden. Bei Patienten mit gestörter Öso-

phagusperistaltik, refluxassoziiertem Asthma sowie Patienten mit großvolumiger Regurgitation besteht eine frühe Operationsindikation, da diese Patientengruppe schlechter auf die medikamentöse Therapie anspricht.

Alternative Therapieformen wie zum Beispiel die Radiofrequenztherapie des unteren Ösophagussphinkters oder Polymer-Injektionen zur Verengung des gastroösophagealen Übergangs haben derzeit eine sehr begrenzte Indikation und befinden sich noch im Stadium der klinischen Erprobung, sodass sie nicht zu den Standardtherapieverfahren der Refluxkrankheit gerechnet werden können.

Als neue und Erfolg versprechende endoskopische Methode zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit hat sich die so genannte „Plicator“-Therapie etabliert, bei der endoskopisch eine Vollwandplikation des gastroösophagealen Übergangs (= Vollwandnaht zur Einengung des Mageneingangs) durchgeführt wird (Abbildung 6). Diese Methode kann jedoch nur bei leichteren Fällen von Refluxkrankheit und bei kleiner Hiatushernie angewandt werden (max. 2–3 cm), die Erfolgsquote in Studien liegt bei ca. 80%. Der Eingriff kann tagesklinisch und in Kurznarkose durchgeführt werden, die Patienten können noch am selben Tag die Klinik verlassen. Seit 2006 wurde das neue endoskopische Verfahren bereits weiterentwickelt, die Vollwandplikation kann jetzt mit einer dop-

pelten Titannaht noch genauer und patientenkonformer fixiert werden.

Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eine häufige Erkrankung mit typischen und untypischen Symptomen. Die Problematik dieser Erkrankung reicht von Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zur Entwicklung von Speiseröhrenkrebs. Somit kann auch die Therapie nicht nur auf den Faktor „Säure“ reduziert werden. Ziele der Therapie sind Symptombefreiung des Patienten, Abheilen der Entzündung, Normalisierung der Lebensqualität sowie das Verhindern des Entstehens bzw. Fortschreitens einer Barrett-Metaplasie (Krebsvorstufe).

Literatur bei den Verfassern

OA. Priv.-Doz. Dr. Ruxandra Ciovisa
Prim. Univ.-Prof.
Dr. Michael Gadenstätter MSc
Landeskrankenhaus Krems,
Abteilung für Chirurgie
Kompetenzzentrum für gastro-
ösophageale Funktionsstörungen
Mitterweg 10, A-3500 Krems
Tel.: +43/2732/804-2501,
Fax-Dw: -5502
ciovisa@gmx.net
michael.gadenstaetter@krem.lknoe.at

Magenschutz leicht gemacht

Die Refluxkrankheit nimmt immer mehr zu - der Schweregrad korreliert mit den Parametern des metabolischen Syndroms. Damit benötigen immer mehr Patienten rasch wirksame Protonenpumpeninhibitoren (PPI)¹. Und hier überzeugt Pantip® (Pantoprazol) aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer nicht nur die Verschreiber, sondern vor allem die Patienten.

Pantip® auf einen Blick²

- Pantip® reduziert die Bildung der Magensäure schnell und effektiv.

- Prävention und Behandlung des Refluxösophagitis und aller damit verbundenen Symptome wie z. B. Sodbrennen, Schluckschmerz, Säureregurgitation.
- Vorbeugung von Magen-Darm-Geschwüren während einer Behandlung mit Schmerzmitteln aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).
- Behandlung eines Magengeschwürs.
- Behandlung eines Zwölffingerdarmgeschwürs.
- Langzeitbehandlung von Erkrankungen, die mit einer Überproduktion von Magensäure einhergehen.



Pantip®

Pantoprazol

Pantip® mit dem ökonomischen Preisvorteil!

Neben Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln sind auch ökonomische Aspekte entscheidend. Als preisgünstige PPI-Alternative bietet Pantip® neben der 7-Stück- und 14-Stück-Packung auch die ökonomische Monatspackung zu 30 Stück. Dadurch sparen die Patienten in der Langzeittherapie Rezeptgebühren.

FB

Weitere Informationen:

G.L. Pharma GmbH

Dr. med. Hugo Leodolter

Arneithgasse 3, A-1160 Wien


hugo.leodolter@gl-pharma.at

Quellen

1. Krejs, Säure-assoziierte Erkrankungen 2009; Arzt & Praxis 63/955, 2009 S. 260
2. Für weitere Angaben zu den Indikationen von Pantip® 20 mg bzw. Pantip® 40 mg magensaftresistente Tabletten siehe Fachinformationen.

Pantip. Anwendungsgebiete: 20 mg Tabletten: Zur Behandlung der milden Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z.B. Sodbrennen, Säureregurgitation, Schluckschmerz). Langzeittherapie und Prävention der Refluxösophagitis. Prävention von gastrointestinalen Ulcera, die durch nichtselektive, nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID) induziert werden, bei Risikopatienten, die eine andauernde NSAID-Therapie benötigen. 40 mg Tabletten: Ulcus duodeni; Ulcus ventriculi; moderate und schwere Refluxösophagitis; Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologisch hypersekretorische Zustände. **Zusammensetzung:** Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 20 mg bzw. 40 mg Pantoprazol. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Maltitol E 965 (38,425 mg bzw. 76,85 mg), Crospovidon, Carmellose Natrium, Calciumstearat, Natriumcarbonat. Tablettenüberzug: Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E-171), Macrogol, Lecithin, Eisenoxid-gelb (E-172), Natriumcarbonat, Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triethylcitrat. **Gegenanzeigen:** Pantip 20 mg- bzw. 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Pantip 20 mg- bzw. 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Pantoprazol sollte, wie andere Protonenpumpenhemmer, nicht zusammen mit Atazanavir verabreicht werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitor. ATC-Code: A02B C02. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 20 mg Tabletten: 7, 14 und 30 Stück. 40 mg Tabletten: 7, 14 und 30 Stück. **Pharmazeutischer Unternehmer:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation!

Kostenlose Schaltung.



“Die Frage ist nicht mehr *Ob*. Sondern *Wann*.”

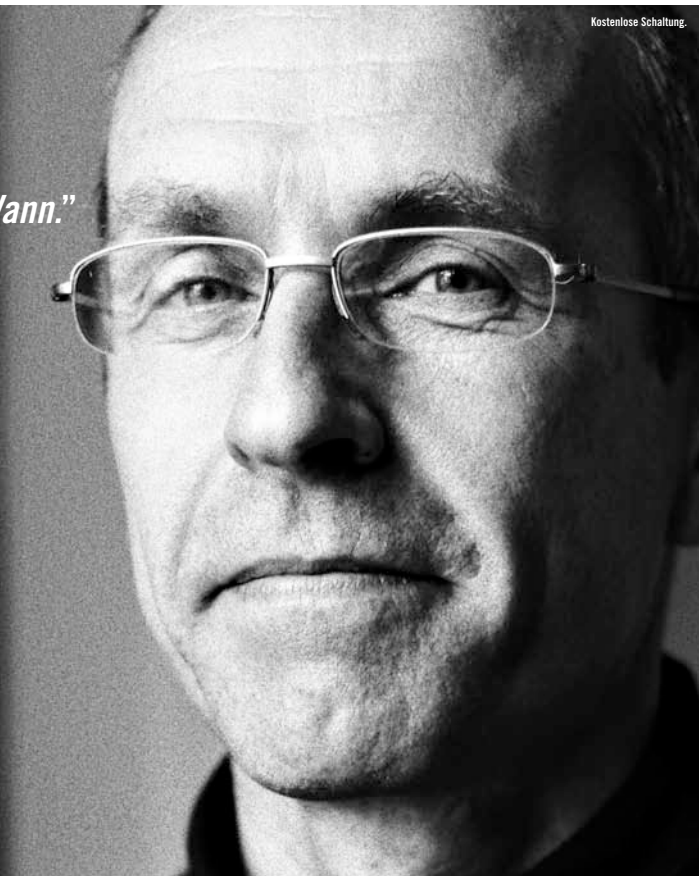
Prof. Dr. med. Ulrich Dirnagl.
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Mitglied des Wings for Life Beratergremiums.

DONATE FOR A VISION.

QUERSCHNITTLÄHMUNG HEILBAR MACHEN.

Die Heilung einer Rückenmarksverletzung galt lange Zeit als unmöglich. In wissenschaftlichen Experimenten ist es jedoch gelungen, verletzte Nervenzellen zu regenerieren – und damit die vermeintliche Unheilbarkeit zu widerlegen. Basierend auf dieser revolutionären Erkenntnis in der Grundlagenforschung ist es heute medizinisch-wissenschaftlicher Konsens, dass Querschnittslähmung beim Menschen eines Tages heilbar sein wird. Es bedarf jedoch noch intensiver Forschungsarbeit, um den Durchbruch in der Humanmedizin erreichen zu können.

Jede Spende zählt.
www.wingsforlife.com



Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen



Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler

Asthma bronchiale gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen und betrifft derzeit in Österreich etwa 10% der Kinder und Jugendlichen. Neben genetisch bedingter Disposition sind großteils noch unbekannte exogene Faktoren an der Entstehung von Asthma beteiligt. Neueste Untersuchungen weisen auf einen Verlust frühkindlicher immunstimulierender Schutzfaktoren, denen Säuglinge noch vor 30–40 Jahren ausgesetzt waren, als mögliche Ursache für die rasante Zunahme vor allem in den Industrieländern hin.

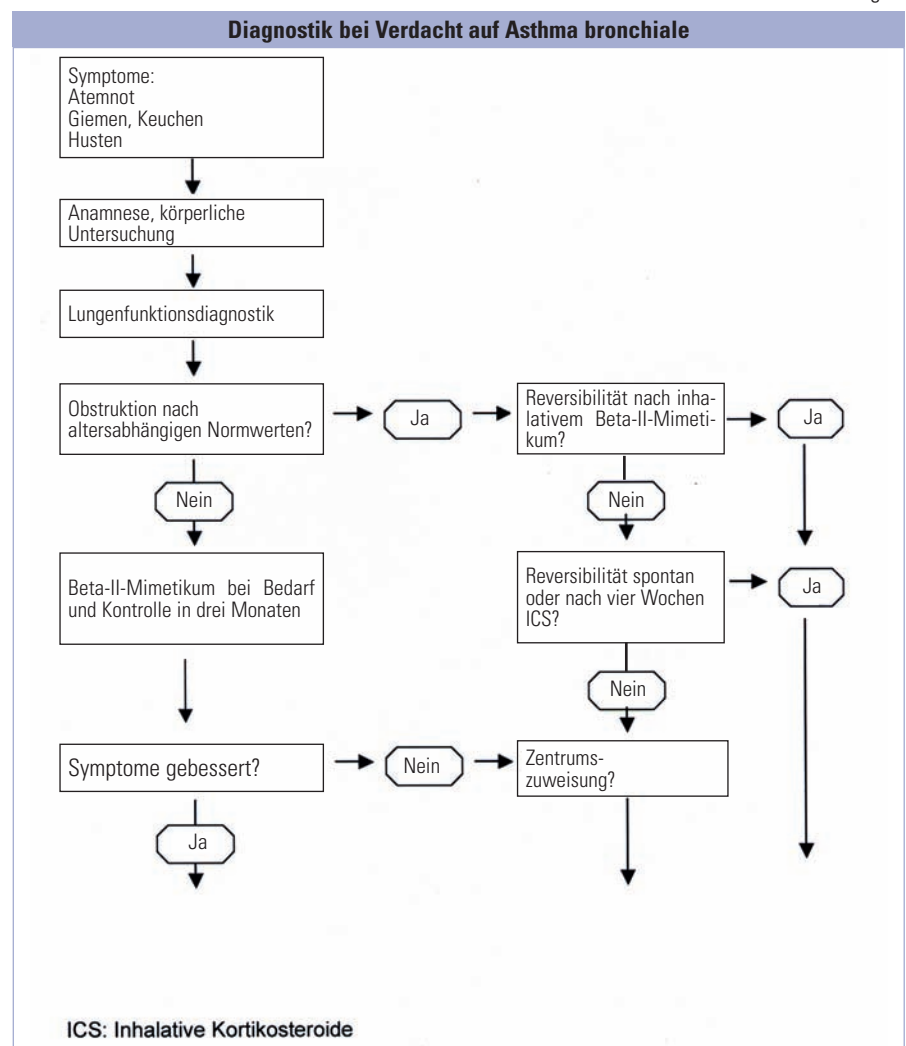
Diagnose

Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege mit Beteiligung vieler Zellen und zellulärer Elemente. Die häufigsten Auslöser einer Asthmaattacke sind Atemwegsinfekte, Allergene (vor allem Pollen, Tiere, Hausstaubmilben) körperliche Anstrengung, unspezifische Reize wie Tabakrauch oder Luftschadstoffe, kalte Luft und seelische Belastung. Diese führen auf der Basis der dem Asthma zugrunde liegenden chronischen Entzündung der Bronchialschleimhaut zu einer Freisetzung von Mediatoren wie Interleukinen, Histamin und Leukotrienen aus Lymphozyten, Eosinophilen, Mastzellen und Epithelzellen. Die dadurch erfolgte Schleimhautschwellung, Hypersekretion und Bronchokonstriktion führen vor allem der kleinen Atemwege. Dabei kann der Betroffene Atemnot, Beklemmungs- oder Engegefühl im Brustkorb spüren und häufig kommt es zum Auftreten von pfeifenden und keuchenden Atemgeräuschen. Auf ein Asth-

ma hinweisend kann auch ein immer wieder auftretender trockener Husten bei körperlicher Anstrengung und in der Nacht sein. Das Asthma des Kindes kann sich in verschiedenen Phänotypen präsentieren, die sehr unterschiedlich in

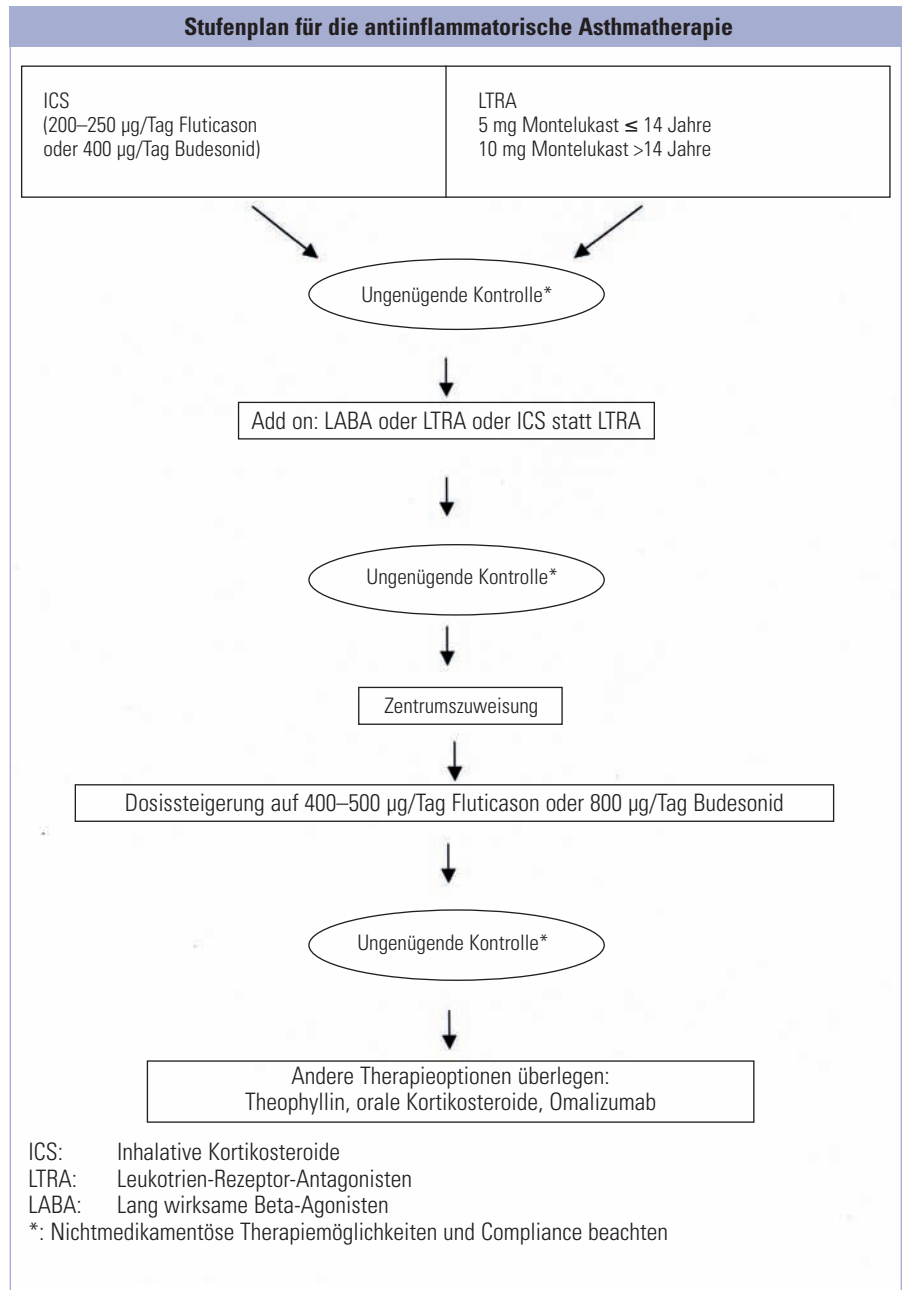
ihrer Ätiologie, in ihrem Ansprechen auf Medikamente und in ihrer Prognose sind. Bei einer erstmaligen Vorstellung eines Kindes mit Verdacht auf Asthma bronchiale sollten folgende Fragen erhoben werden:

Abbildung 1



- Besteht eine familiäre Anamnese (Verwandte ersten Grades, d.h. Eltern oder Geschwister) von allergischen Erkrankungen und/oder Asthma bronchiale?
- Besteht/bestand beim Kind eine atopische Dermatitis?
- Hat das Kind Episoden mit pfeifenden/keuchenden/ziehenden Atemgeräuschen?
- Hat das Kind nächtlichen oder frühmorgendlichen Husten, unabhängig von Erkältungskrankheiten?
- Wacht das Kind in der Nacht wegen erschwerter Atmung oder Husten auf?
- Hat das Kind Zustände von Atemnot?
- Bestehen Beschwerden während einer gewissen Jahreszeit?
- Leidet das Kind unter Husten oder pfeifenden/keuchenden/ziehenden Atemgeräuschen nach oder bei körperlicher Belastung?
- Bestehen Beschwerden von Seiten der Augen oder der Nase bzw. der Atemwege nach Kontakt mit Haustieren oder Pollen?
- Besteht ein chronischer Schnupfen oder ist die Nasenatmung häufig behindert?

Positive Antworten auf diese Fragen erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Asthmadignose. In vielen Fällen kann bei der erstmaligen Vorstellung nur der Verdacht auf ein Asthma ausgesprochen werden. Der wichtigste objektive Test zum Nachweis einer reversiblen obstruktiven Ventilationsstörung ist die Lungenfunktionsuntersuchung. Diese soll daher Bestandteil jeder Abklärung von Asthma bronchiale sowie jeder Folgeuntersuchung sein. Die Reversibilität ist definiert als Anstieg der Einsekundenkapazität (FEV1) um mehr als 12% nach einmaliger Inhalation eines ausreichend dosierten Beta-II-Mimetikums oder nach einer vierwöchigen inhalativen Steroidtherapie in geeigneter Dosierung (Abbildung 1). Ist keine Atemwegobstruktion (und damit auch keine Reversibilität) nachweisbar und besteht Unklarheit in der Diagnose, sollen weitere objektive Parameter erfasst werden. Dazu zählen die Messung der bronchialen Reagibilität sowie der Atemwegsinfektion mittels NO-Messung in der Ausatemluft. Der Einsatz dieser Untersuchungen sowie weiterer Abklärungsschritte sollte entsprechend erfahrenen Spezialisten oder Zentren vorbehalten bleiben. Eine Basisallergiediagnostik vervollständigt die Abklärung.



Medikamentöse Therapie

Bei Stellung der Diagnose Asthma im Rahmen einer Erstvorstellung ist eine Einteilung in Schweregrade als Hilfe zur Therapiewahl sinnvoll. Bei einem selten episodischen Asthma reicht eine Beta-II-Mimetika-Therapie bei Bedarf aus. Diese wird im Schulalter bevorzugt mittels Pulverinhalation (z.B. Novolizer Salbutamol®, Sultanol Diskus®, Bricanyl Turbohaler®) durchgeführt. Bei einem häufig episodischen Asthma oder persistierenden Asthma wird zur Bedarfstherapie mit dem Beta-II-Mimetikum noch eine antiinflammatorische Therapie begonnen (Abbildung 2). Die antiinflammatorische Therapie kann primär mit einem inhalati-

ven Kortikosteroid in niedriger Dosis oder einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten begonnen werden.

Bei den Verlaufskontrollen wird die Therapie nach dem Grad der Asthmakontrolle gewählt. Bei fehlenden Asthmasymptomen in den letzten drei Monaten und normaler Lungenfunktion (kontrolliertes Asthma) reicht eine Bedarfstherapie mit einem Beta-II-Mimetikum aus bzw. wird eine Step-down-Therapie empfohlen, falls in den Monaten zuvor eine antiinflammatorische Therapie notwendig war. Ergibt die Erfassung der Asthmakontrolle ein nur teilweise oder nichtkontrolliertes Asthma, wird eine antiinflammatorische Therapie begonnen bzw. im Rah-

men einer Step-up-Therapie erweitert. Ein primärer Therapiebeginn mit einem Kombinationspräparat (inhalatives Kortikosteroid und lang wirksamer Beta-Agonist) wird nicht empfohlen

Nichtmedikamentöse Therapie

In den allermeisten Fällen wird es auch notwendig sein, den Patienten und eventuell auch seine Familie in ein Asthmaschulungsprogramm einzubinden. Besonders wenn das Asthma nicht ausreichend kontrolliert ist, muss neben einer Step-up-Therapie auch das nichtmedikamentöse Management optimiert werden. Neben einer umfassenden Schulung gehören dazu auch die Ausarbeitung eines schriftli-

chen Managementplanes und die Erfassung der Compliance.

Werden Allergene als Auslöser für Probleme der oberen oder unteren Atemwege vermutet, soll eine Allergiediagnostik mittels Prick-Hauttest oder RAST erfolgen. Wird der klinische Verdacht einer Soforttypallergie durch den Allergietest und bei Unklarheiten durch einen Provokationstest (z.B. nasale Hausstaubmilben-Provokation) bestätigt, kann eine subkutane spezifische Immuntherapie zu einer Abnahme der Symptomatik, zu einer Verminderung der bronchialen Reagibilität und zu einer Medikamentenreduktion führen. Eine Cochrane-Analyse zeigt einen klaren

Vorteil der subkutanen Immuntherapie gegenüber der sublingualen Immuntherapie bei Kindern und Jugendlichen.

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler
Kardinal Schwarzenberg'sches
Krankenhaus
Abt. f. Kinder- und Jugendheilkunde
Kardinal-Schwarzenberg-Straße 2–6
A-5620 Schwarzach
Tel.: +43/6415/71 01-30 51
Fax: Dw -30 40
josef.riedler@kh-schwarzach.at*

EZETROL®. Bezeichnung des Arzneimittels: Ezetrol 10 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib. Liste der sonstigen Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K29-32), Natriumlaurylsulfat. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie. Ezetrol ist gemeinsam mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) als begleitende Therapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, die mit einer Statin-Therapie alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Eine Monotherapie mit Ezetrol ist als begleitende Therapie zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen eine Therapie mit einem Statin ungeeignet erscheint oder nicht vertragen wird. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH). Ezetrol ist gemeinsam mit einem Statin und begleitend zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt. Die Patienten können auch weitere begleitende Therapien (z. B. LDL-Apherese) erhalten. Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie). Ezetrol ist zusätzlich zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter Sitosterinämie angezeigt. Eine vorteilhafte Wirkung von Ezetrol auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Wird Ezetrol mit einem Statin verabreicht, beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels. Eine Therapie mit Ezetrol in Kombination mit einem Statin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die Kombination von Ezetrol mit einem Statin ist bei Patienten mit akuter Lebererkrankung oder ungeklärter anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen kontraindiziert. **Inhaber der Zulassung:** MSD-SP Limited Hertford Road, UK, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Großbritannien. **Vertrieb in Österreich:** Merck Sharp & Dohme GmbH., Wien. AESCA Pharma GmbH., Wien. **Stand der Information:** September 2009. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10A X09. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologischen Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

INEGY®. Bezeichnung des Arzneimittels: INEGY 10 mg/10 mg Tabletten, INEGY 10 mg/20 mg Tabletten, INEGY 10 mg/40 mg Tabletten, INEGY 10 mg/80 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Simvastatin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Butylhydroxyanisol, Citronensäure-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hydroxypropylmethylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose und Propylgallat. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie. INEGY ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht, Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. INEGY enthält Ezetimib und Simvastatin. Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 – 40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von INEGY oder Ezetimib zur Prävention von Komplikationen einer Atherosklerose sind noch nicht abgeschlossen. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH). INEGY ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ezetimib, Simvastatin oder einem der sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft und Stillzeit, akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren und Nefazodon). **Inhaber der Zulassung:** MSD-SP Limited, Hertford Road, UK-Hoddesdon, Hertfordshire, EN 11 9BU, UK. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** April 2009. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Lipidsenkern. **ATC-Code:** C10B A02. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Vor Verschreibung bitte vollständige Fachinformation beachten.

- 1) Omboni S. et al.; Antihypertensive efficacy of lericanidipine at 2.5, 5 and 10 mg. in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements; Journal of Hypertension; Vol. 16: 1831-1938; 1998
- 2) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): summary information on referral opinion pursuant to Article 30 of Council Directive 2001/83/EC for Renitec and associated names (see Annex I) [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int> [Accessed 2005 Oct 5]
- 3) Bang LM Lericanidipine. A review of its efficacy in the management of hypertension. Drug 2003; 63: 2449-2472
- 4) Todd PA, Goa KL. Enalapril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. Drugs 1992; 43: 346-381
- 5) Barrios V. et al.; Lericanidipine: experience in the daily clinical practice. Elypse study; Journal of Hypertension; Vol. 18 (Suppl. 2): 22; 2000
- 6) Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. Drugs 2002; 62 (3): 443-62

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Zaniplril 10 mg/10 mg Filmtabletten, Zaniplril 20 mg/10 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Zaniplril 10 mg/10 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat (entspricht 7,64 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin). Sonstiger Bestandteil: eine Filmtablette enthält 102,0 mg Lactose-Monohydrat. Zaniplril 20 mg/10 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 15,29 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin). Sonstiger Bestandteil: eine Filmtablette enthält 92,0 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Zaniplril 10 mg/10 mg Filmtabletten: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Lercanidipin-Monotherapie (10 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Die Fixkombination Zaniplril 10 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck verwendet werden. Zaniplril 20 mg/10 mg Filmtabletten: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Enalapril-Monotherapie (20 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Die Fixkombination Zaniplril 20 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck verwendet werden. **Gegenanzeigen:** Zaniplril 10 mg/10 mg Filmtabletten: · Überempfindlichkeit gegen einen arzneilich wirksamen Bestandteil (Enalapril oder Lercanidipin), irgend einen Dihydropyridin-Calcium-Kanal-Blocker oder ACE-Hemmer oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels · Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon · Linksventrikuläre Ausflussbehinderung (inklusive Aortenstenose) · Nicht behandelte Stauungsinsuffizienz · Instabile Angina pectoris · Innerhalb von 1 Monat nach Auftreten eines Myokardinfarktes · Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) inklusive Patienten unter Dialyse · Schwere Leberfunktionsstörung · Gleichzeitige Anwendung von: starken CYP3A4-Inhibitoren, Cyclosporin, Grapefruitsaft · Bei anamnestisch bekanntem, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem · Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Povidon, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat. Filmmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talk, Macrogol 6000, Chinolingelb, Lack (E 104; Zaniplril 20 mg/10 mg Filmtabletten), Eisenoxid gelb (E 172; Zaniplril 20 mg/10 mg Filmtabletten) **Inhaber der Zulassung:** Recordati Ireland Limited, Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin, ATC-Code: C09BB02 **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand:** 03/2008

In Lizenz von  Recordati

ABONNEMENT

- Ich bestelle den **facharzt Innere Medizin** zusammen mit **DER MEDIZINER** zum 1-Jahres-Abonnement-Preis von € 39,- inkl. Porto.
- Ich bestelle den **facharzt Innere Medizin** zusammen mit **DER MEDIZINER** zum 2-Jahres-Abonnement-Preis von € 76,- inkl. Porto.

Falls ich mein Abonnement nicht verlängern will, werde ich dies bis spätestens sechs Wochen vor Auslaufen des Abos per Einschreiben oder E-Mail mitteilen. Erhalten Sie keine Nachricht von mir, verlängert sich mein Abonnement automatisch um ein Jahr.

Um die DINERS CLUB GOLD CARD zu erhalten, ist es erforderlich, dem MEDIZINER-Club (s.u.) beizutreten (Beitritt und Mitgliedschaft sind kostenlos).

Titel, Name, Vorname

Straße

PLZ/Ort

Datum

Unterschrift und Stempel (falls vorhanden)

CLUB-ANMELDUNG

- Ja, ich möchte dem MEDIZINER-Club beitreten. Es entstehen für mich dabei keine Kosten.

Als Abonnent des **facharzt** und des **MEDIZINERs** erhalte ich nach Einsendung dieser Karte ein spezielles Antragsformular auf Ausstellung einer DINERS CLUB GOLD CARD von AIR-PLUS, Rainerstraße 1, A-1040 Wien.

- Ich möchte für die Dauer meines Abonnements kostenlos die **Diners Club Gold Card** beziehen.

Mir ist klar, dass mein Antrag den üblichen Kriterien für Privatkarten entsprechen muss und gegebenenfalls auch abgelehnt werden kann.

Datum

Unterschrift

facharzt

Innere Medizin/Pulmologie

4/2010



Durch Ankreuzen des gewünschten Produktes können Sie bequem Literatur bzw. ein Informationsgespräch bestellen. Das ausgefüllte und unterschriebene Blatt schicken oder faxen Sie einfach an die untenstehende Adresse. Wir leiten Ihre Anfrage sofort weiter.

Anzeige +	Literatur	Informationsgespräch
Bayer A1CNow*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contour TS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ezetrol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glucomen LX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inegy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebilan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pantip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zanipril	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wichtig!

Bei Literaturanforderung bitte unbedingt hier (Absender) signieren!

Titel, Name, Vorname

Straße, PLZ/Ort

Datum

Fax: 04263/200 74

verlagdermediziner gmbh Steirer Straße 24, A-9375 Hüttenberg

