

verlagdermediziner

Ausgabe 1/2009

facharzt

INNERE MEDIZIN/PULMOLOGIE

P.b.b. • 04Z035829 M • Verlagspostamt: 8020 Graz • 18. Jahrgang



Zur IMAS-Umfrage:

Darm-
Beschwerden
in Österreich

COVERSTORY

4 Was die Grippe mit dem Darm zu tun hat
Dr. Michael Häfner



Impressum

Verleger: Verlag der Mediziner. **Herausgeber:** Oliver Plank, Peter Hübler. **Geschäftsführer:** Oliver Plank. **Verlagsleitung:** Peter Hübler. **Projektleitung:** Peter Abromeit. **Redaktion:** Elisabeth Abromeit-Wagner, Andrea Ballasch, Dr. Csilla Putz-Bankuti, Jutta Gruber, Dr. Birgit Jeschek, Bernhard Plank. **Anschrift von Verlag und Herausgeber:** A-9375 Hüttenberg, Reifantanzplatz 20, Telefon: 04263/200 34. Fax: 04263/200 74. **Redaktion:** A-8020 Graz, Payer-Weyprecht-Straße 33-35, Telefon: 0316/26 29 88. Fax: 0316/26 29 93. **Produktion:** Richard Schmidt. **Druck:** Medienfabrik Graz. **E-Mail:** office@mediziner.at. **Homepage:** www.mediziner.at. **Einzelpreis:** € 3,-. **Erscheinungsweise:** periodisch.

FORTBILDUNG

Wir können die Antibiotikatherapie noch wesentlich verbessern 6
Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch

Pulmonal-arterielle Hypertonie: Von der Pathophysiologie zur Therapie 8
Dr. Lars C. Huber, Prof. Dr. Rudolf Speich

Aktuelle Therapiestrategien bei Typ-2-Diabetes 14
FA Dr. Wolfgang Lang

Asthma und COPD – bewährte und neue Therapien im Überblick 21
Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke

Chronische Obstructive Pulmonary Disease – COPD 24
Dr. Wolfgang Pohl

Allergie im 21. Jahrhundert 29
Dr. Wolfgang Pohl

FORUM MEDICUM

Contour TS mit „No Coding“ Technologie – jetzt Ordinationspaket gratis anfordern! 20

Indapamid INTERpharm – eine generische Alternative von KWIZDA 28

Seretide Forte verlangsamt als einzige Pharmakotherapie die Progression bei COPD 33

Fachkurzinformationen 35

Einladung in den Golden 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 34 und www.mediziner.at

Offenlegung nach § 25 Mediengesetz
Medieninhaber: Verlag der Mediziner – Plank & Hübler OEG. **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 erkennlichen 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!

Was die Grippe mit dem Darm zu tun hat



Dr. Michael Häfner

Um die Hypothese zu prüfen, ob häufiger Antibiotikakonsum die Entwicklung von Darmbeschwerden fördert, hat das IMAS-Institut 2.000 Österreicher befragt. Die Ergebnisse weisen auf eine bislang unterschätzte Volkskrankheit hin: Nur die Hälfte der Erwachsenen ist einigermaßen darmgesund; jeder Vierte hat chronische Darmprobleme mit wechselnden Symptomen wie Durchfall, aufgeblähtem Bauch, Bauchkrämpfen, auffälligen Darmgeräuschen und vieles mehr.

Drei von zehn Patienten berichten der Umfrage zufolge über Darmbeschwerden nach dem letzten Antibiotikum. Diese Zahl steigt, wenn innerhalb der letzten Jahre mehrmals Antibiotika eingenommen wurden – und die Beschwerden dauern dann länger. Parallel dazu treten vermehrt unspezifische Nahrungsmittelunverträglichkeiten auf. Möglicherweise kann eine stark dezimierte Darmflora ihre Aufgaben bei der Verdauung nicht mehr ordnungsgemäß erfüllen.

Diese teilweise dramatischen Probleme legen einen gut überlegten Umgang mit Antibiotika nahe und werfen die Frage nach einem möglichen Darmschutz auf.

Gespent „Superinfektionen“

Infektionen der oberen Atemwege – wie Racheninfekten, Husten, Bronchitis, Schnupfen etc. – sind im Allgemeinen virale Erkrankungen. Der durchschnittliche Patient braucht bei diesen Infekten keine Antibiotika, unabhängig davon ob die Infekte banal sind oder schwer verlaufen. Antibiotika können weder den Krankheitsverlauf verkürzen noch die Symptome mildern.

Symptome wie zum Beispiel gelblicher Auswurf beim Husten machen oft Glauben, dass der Patient an einer bakteriellen Superinfektion leidet. Gelblicher Auswurf ist aber nicht indikativ für eine bakterielle Superinfektion, auch wenn er oft als Argument herhalten muss. Denn Superinfektionen sind extrem selten und betreffen gerade im niedergelassenen Bereich nur eine verschwindende Minderheit. Eine Erkrankung die fünf Tage dauert (von Fieber, Husten und gelblichem Auswurf), ist ein gewöhnlicher grippaler Infekt und kein Infekt mit bakterieller Superinfektion.

Bakterien sind nicht gelb

Unabhängig von der Farbe des Auswurfs: Erst wenn nach fünf bis zehn Tagen die Symptome nicht verschwinden oder der Patient sich in seinem Allgemeinzustand verschlechtert, muss an eine Superinfektion gedacht werden. Erst dann wird eine antibiotische Behandlung notwendig. Oder wenn jemand schon a

priori an einer chronischen Lungenerkrankung leidet. Denn diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko eine bakterielle Bronchitis zu bekommen.

Viel häufiger als zu einer Superinfektion kommt es aber zu einer Resistenzzüchtung. Werden virale Infekte antibiotisch behandelt, können im Körper vorhandene Bakterien Resistenzen ausbilden. Deshalb gab es etwa in Finnland ein groß angelegtes Programm, um die ungezielte Antibiotikatherapie zu reduzieren. Dabei hat sich gezeigt, dass bei sorgsamem Einsatz von Antibiotika der Anteil an resistenten Keimen wieder zurückgeht.

Über Nebenwirkungen spricht man nicht

Zudem verursachen Antibiotika auch Nebenwirkungen bzw. Interaktionen. Von solchen Auswirkungen auf den Darm erfahren Ärzte aber nur selten. Zunächst suchen die Patienten den Praktiker bei Infekten auf und wünschen sich ein Antibiotikum. Mit einem Durchfall, der eventuell in der Folge auftritt, wird diese Therapie selten assoziiert. Vor allem dann, wenn die Symptome selbstlimitierend sind, wird kaum jemand deshalb zum Arzt gehen.

Eine bekanntere Komplikation, die nach einer Antibiotikatherapie auftreten kann, ist eine Infektion mit dem anaeroben *Clostridium difficile*. Eine Stuhlkultur kann klären, ob eine so eine Infektion vorliegt. Die Antibiotika-Colitis tritt eher im stationären Bereich auf; sie ist therapeutisch nicht leicht in den Griff zu bekommen. Daneben sind auch Anibiotikaallergien ernstzunehmende



Begleiterscheinungen. Deshalb ist es wichtig, bei jedem Verschreiben von Antibiotika abzuwägen, ob sie wirklich indiziert sind. Wenn es keinen Benefit gibt, aber potenzielle Nebenwirkungen, ist der Sinn der Therapie zu hinterfragen. Abgesehen davon ist das unkritische Verschreiben von Antibiotika und die Behandlung etwaiger Folge-Erkrankungen ein kostspieliges Unterfangen.

Das große Grummeln

Wenn Patienten über auffällige Darmgeräusche, Bauchkrämpfe oder Durchfall klagen, ist die Diagnose „Reizdarm“ oft zu schnell bei der Hand. Dafür müssen die Rom-Kriterien erfüllt werden. Dazu gehören Stuhlnormregelmäßigkeiten – Diarrhoe, Obstipation oder beides – über einen längeren Zeitraum und das Ausschließen anderer Darmerkrankungen. Das macht Reizdarm viel seltener als meist vermutet.

„Banale“ Beschwerden können durchaus klinisch relevante Erkrankungen anzeigen und sollten nicht sofort als psychosomatisches Phänomen abgetan werden. Aber natürlich ist das Erheben von Darmbeschwerden beim praktischen Arzt eine Zeitfrage. Wenn der Patient aber ausdrücklich wegen chronischer Darmbeschwerden zum Arzt kommt, sollten sie unbedingt abgeklärt werden.

Gerade junge Menschen mit Darmbeschwerden laufen oft von Pontius zu Pilatus und werden selten ernst genommen. 20-Jährige, die über Durchfall klagen, bekommen von einem Mediziner ein Antibiotikum und von einem anderen, ein Probiotikum. Dabei ist gerade zu dieser Zeit der Altersgipfel für Chronisch-Entzündliche Darmerkrankungen. Anämie oder Blut im Stuhl können darauf hinweisen. Bei älteren Patienten können Warnsymptome wie z. B. Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Anämie etc. auf ein Kolonkarzinom oder auch auf größere Polypen im Darm hindeuten. Die Koloskopie ist eine der wichtigsten Vorsorgemaßnahmen ab 50 Jahren.

Sind im Labor weder Eisenmangel, noch Anämie oder Entzündungszeichen feststellbar, können die Beschwerden auch auf eine Nahrungsmittelintoleranz zurückzuführen sein. Immerhin 20% der Bevölkerung leiden an einer Laktoseintoleranz. Wird diese Laktose-Malabsorption mit Hilfe eines Laktose-H2-Atemtests diagnostiziert und entspre-

chend diätetisch behandelt, dann verschwinden auch die Symptome wieder. Hat ein Patient Malnutritionerscheinungen, sollte an die Zöliakie gedacht werden, die in unseren Breiten immerhin eine Prävalenz von 1% hat.

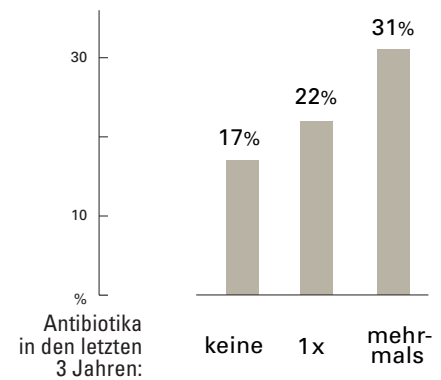
Der Darm schluckt alles

Der Darm ist das größte Organ im Körper. Und im Gegensatz zu Leber, Milz oder Herz steht er in direktem Kontakt mit der Außenwelt. Entlang der Gut-Brain-Axis findet in beide Richtungen ein intensiver Informationsaustausch statt. Dementsprechend massiv sinkt bei Darmproblemen die Lebensqualität der Patienten; oft ist die Befindlichkeit vergleichsweise sogar schlechter als die von Herzkranken.

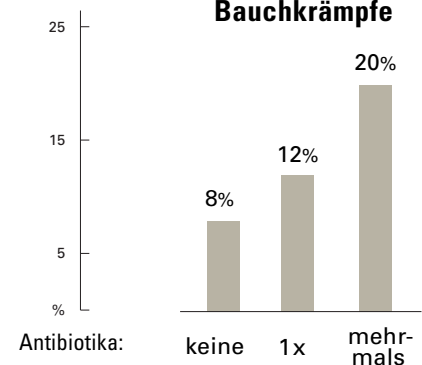
Der Gedanke liegt nahe, dass Patienten mit chronischen Darmbeschwerden durch probiotische Arzneimittel profitieren könnten. Dazu liegen noch keine Langzeitstudien vor. Die wesentlichste Indikation für probiotische Medikamente in der Gastroenterologie ist die Therapie von Antibiotikanebenwirkungen, vor allem der Durchfälle. Wer immer wieder Darmprobleme hat und ein Antibiotikum braucht, bekommt aber vernünftigerweise auch ein Probiotikum dazu, um das Auftreten seiner Beschwerden zu verhindern. Prof. Berndt Urlesberger hat in der Grazer Neonatologie 15 Jahre Praxis mit Antibiohilus® bei Frühgeborenen analysiert. Die besten Ergebnisse hat er dann erhalten, wenn das probiotische Arzneimittel gleichzeitig mit dem benötigten Antibiotikum eingesetzt wurde. Der frühzeitige Therapiebeginn mit den nützlichen Bakterien scheint höchst relevant zu sein. Der in dem Präparat enthaltene Lactobacillus Casei Rhamnosus LCR35 LC ist übrigens dem L. Rhamnosus GG sehr ähnlich, dem Keim mit der besten Literatur. Der große Lactobacillus LCR35 verdrängt sehr wirksam potentielle Pathogene, sogar in der Vaginalflora, wie erst kürzlich der Gynäkologe Prof. Armin Witt in einer Studie am Wiener AKH bestätigen konnte.

*Dr. Michael Häfner
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
michael.haefner@meduniwien.ac.at*

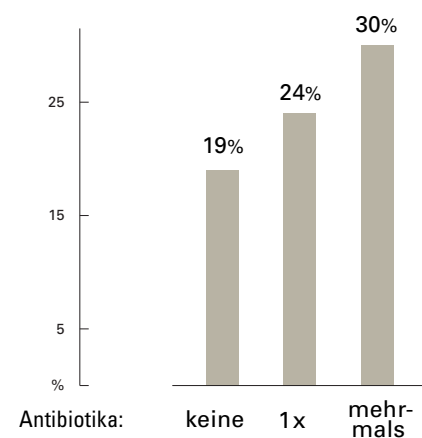
aufgeblähter Bauch



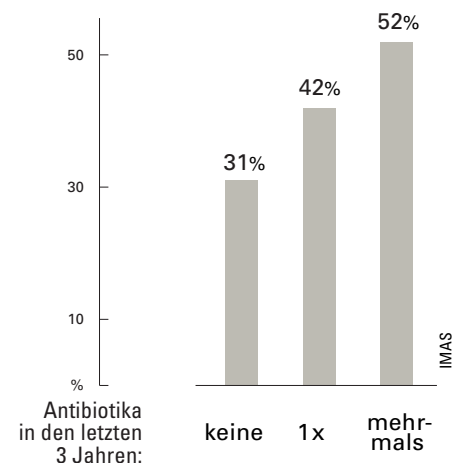
Bauchkrämpfe



Durchfall



leidet an Lebensmittel-Unverträglichkeit(en)



Wir können die Antibiotikatherapie noch wesentlich verbessern



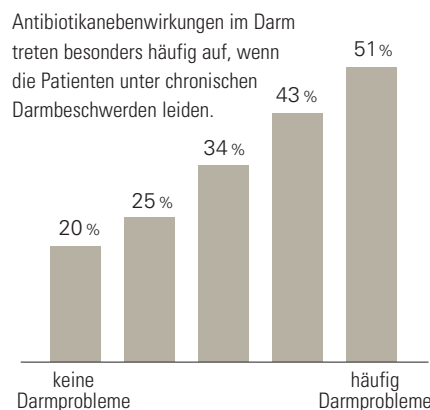
Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch

Österreich liegt im europäischen Vergleich des Antibiotikaverbrauchs im unteren Mittelfeld. Das ist nicht schlecht, der Verbrauch an Antibiotika könnte aber noch deutlich reduziert werden. Denn Antibiotika richten sich „gegen das Leben“. Neben ihrer unersetzlichen Wirkung entfalten sie häufig auch Nebenwirkungen und die mangelnde Compliance begünstigt das Entstehen von Resistenzen. Deshalb erfordert jede Antibiotikatherapie eine spezifische Anamnese und die gründliche Aufklärung des Patienten.

Antibiotika sind keine unbedenklichen Medikamente. Von Insulin, Marcumar und Herzglykosiden ist hinreichend bekannt, dass sie oft zu dramatischen Nebenwirkungen und Interaktionen führen. Dass Antibiotika in dieselbe Kategorie gehören, wissen nicht viele. Tatsächlich führen häufig Antibiotika aber genauso häufig wie Insulin und Marcumar zu Schwierigkeiten, die die Patienten in die Notfallsambulanz bringen. Viele müssen mit Allergien, Durchfallserkrankungen oder Nierenproblemen stationär aufgenommen werden.

Grundsätzlich gibt es kein Antibiotikum, das die Darmflora intakt lässt. Dieser ungünstige Einfluss auf das Mikrobiom des Darmes wird unterschätzt, weil an den gängigen Studien normalerweise nur Probanden mit intaktem Gastrointestinalesystem teilnehmen. Bei ihnen dauern die mit der Antibiotikaeinnahme assoziierten Darmprobleme oft nur ein paar Tage und die Darmflora regeneriert sich relativ rasch wieder von selbst. Eine neue IMAS-Umfrage lieferte allerdings deutliche Hinweise darauf, dass darmsensible Menschen und Pa-

tienten mit chronischen Darmbeschwerden – das ist immerhin jeder vierte Patient in der Praxis – sehr viel empfindlicher auf Antibiotika reagieren als typische Studienpatienten.



Im Durchschnitt berichten 31% der Österreicher über verschiedene Darmbeschwerden nach dem letzten Antibiotikum (IMAS).

Je mehr Antibiotika, umso mehr Darmbeschwerden

Weitere Ergebnisse der anonymen IMAS-Befragung: Die Anzahl der Antibiotika-Behandlungen während der letzten drei Jahre erhöht das Risiko, chronische Darmbeschwerden zu entwickeln, erheblich.

Blähungen, Bauchkrämpfe, Durchfall, Verstopfung, auffällige Darmgeräusche, das Gefühl einer unvollständigen Darmentleerung usw. nehmen mit der Zahl der eingenommenen Antibiotika zu.

Andere extrinsische Faktoren, die die Darmempfindlichkeit beeinflussen sind Stress oder Belastungssituationen und Nikotinabusus. Zu den intrinsischen Faktoren zählt etwa ein depressives Zustandsbild oder ein bereits bestehender Reizdarm. Frauen sind prinzipiell darmempfindlicher als Männer.

„Hit-and-run“

Die Nebenwirkungen von Antibiotika im Körper folgen einer „hit-and-run“-Strategie, wie sie sonst aus der biologischen Kriegsführung bekannt ist. Im ersten Moment stören Antibiotika die Darmtätigkeit u. U. gar nicht, aber während der folgenden drei Monate hinterlassen sie einen bleibenden Eindruck:



In dieser langen Zeit ist die Darmflora qualitativ verändert und quantitativ dezimiert. Die Folgen sind noch nicht in allen Facetten wissenschaftlich untersucht. Bisher bekannt ist aber, dass die Empfindlichkeit für Darminfektionen und das Risiko für das Übertragen resistenter Keime steigen.

Angst vor Antibiotika?

Insgesamt hat knapp die Hälfte der Österreicher negative Erwartungen bei Antibiotikaeinnahmen (siehe Tabelle). Die schwache Akzeptanz der Antibiotika bei den Patienten erinnert schon an das Imageproblem „Kortison“. Hier ist der Arzt gefragt. Die Compliance ist nicht nur abhängig von der Substanzklasse, sondern wird vor allem vom Vertrauensverhältnis, das der Arzt zum Patienten aufbauen konnte, bestimmt. Antibiotika sind Medikamente, die – wenn richtig eingesetzt – Leben retten können. Darauf sollte niemand aus falscher Vorsicht verzichten müssen.

Die Meinung über Antibiotika	Erwachsene ab 16 J.
„Bin ein strikter Gegner“	8 %
„Bin kein strikter Gegner, versuche aber Antibiotika zu vermeiden“	38 %
„Unsicher, keine Antwort“	10 %
„Nehme Antibiotika immer, wenn es der Arzt empfiehlt“	36 %
„Bin ein Befürworter“	8 %
Gesamt	100 %

IMAS

Und selbst die Patienten, die ihre verordneten Antibiotika einnehmen, brechen die Therapie oft vorzeitig ab.

Neues Wissen

In den letzten 20 Jahren hat sich das Wissen über Krankheitserreger durchgesetzt. Ein guter Arzt wägt in jedem Fall Nutzen und Risiko einer Antibiotikabehandlung ab. Und er klärt natürlich, ob ein Antibiotikum überhaupt indiziert ist.

- Harnwegsinfekte sind fast immer bakteriell verursacht.
- Akute Bronchitis ist keine Indikation für ein Antibiotikum, die chronische Bronchitis auch nur in schwersten Fällen, wenn der Patient Sauerstoff braucht.
- Eine Mycoplasmen-akute-Bronchitis und Keuchhusten, die beide immer gehäuft in Kindergärten, Schulen oder

bei Studenten auftreten, sollten dagegen genauso wie die Pneumonie mit Antibiotika behandelt werden.

- Entzündete Nasennebenhöhlen heilen fast immer spontan aus.
- Grippale Infekte, Influenza und Mittelohrentzündungen sind in den meisten Fällen auf eine Virusinfektion zurückzuführen. Antibiotika werden hier nicht gebraucht.
- Bei Darminfektionen ist die Diagnose zwar etwas schwieriger, aber eine detaillierte Krankengeschichte hilft zu klären, ob die Erkrankung bakteriellen oder viralen Ursprungs ist.

Pädiater verwenden antibiotische Präparate meist restriktiv, aber der kritische Einsatz von Antibiotika bekommt nicht in allen medizinischen Fächern so einen hohen Stellenwert. Bei Virusinfektionen sollte kein Arzt gleich an mögliche „Superinfektionen“ denken. Lediglich sehr schwache, alte multimorbide Patienten brauchen diese Vorsicht.

Über Nebenwirkungen offen reden

Wenn der Arzt will, dass der Patient das verordnete Antibiotikum in der richtigen Form einnimmt, muss er heute über die Wirkung und die Nebenwirkungen reden. Eine Minute Gesprächszeit für jedes Antibiotikarezept ist das Minimum.

Verheimlichen ist ebenso wenig nützlich wie schön reden – jeder hat das Recht aufgeklärt zu werden. Der Patient sollte über die möglichen Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, steigendes Risiko einer Pilzinfektion der Scheide etc. vor einer Antibiotikatherapie informiert werden. Er sollte wissen, dass mit der Therapie immer ein „Flurschaden“ entsteht.

Genauso sollte der Patient über die Notwendigkeit, die Behandlung nicht frühzeitig abzubrechen, gut Bescheid wissen. Denn er sollte verstehen, dass das frühe Absetzen eines Antibiotikums das Entstehen einer Resistenz fördert.

Hilfe für Darmsensible

Fragen Sie, ob Ihre Kranken häufig an Darmbeschwerden leiden oder auf eine Antibiotikatherapie schon einmal mit Durchfall- oder anderen Darmproblemen reagiert haben. Besonders für diese

Patienten ist es wichtig, dass sie nicht unnötig ein Antibiotikum einnehmen. Brauchen sie ein antibiotisches Präparat, können sie gleichzeitig auch ein probiotisches Arzneimittel als Darmschutz verwenden. Denn die Bakterien im Darm sind wie bei allen Säugetieren Symbionten mit einer Vielzahl an lebenswichtigen Funktionen und sollten deshalb möglichst verschont werden.

Für den Einsatz bei Kranken sind probiotische Arzneimittel indiziert; Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel gehören nicht in die Therapie. Es gibt mehrere gute Präparate; eines davon (Antibiophilus®) ist generell sicher und gut verträglich. Es kann bedenkenlos auch bei Schwangeren, Krebspatienten und Säuglingen verwendet werden.

Der Antibiotikariese Sandoz weist auf der eigenen Website völlig zurecht darauf hin, dass die Verträglichkeit der Antibiotikatherapie mit einem Probiotikum als Adjuvans wesentlich verbessert werden kann.

So unterstützen Sie Ihr Antibiotikum: Wirkung mit Mitwirkung!

- Infektionen sind ansteckende Krankheiten. Einige werden von kleinen Viren, andere von Bakterien oder Pilzen verursacht. Infektionen waren noch vor 80 Jahren die größte Gefahr für die Menschen.
- Seit der Erfindung der Antibiotika können gefährliche Bakterien sehr gut bekämpft werden. Gegen andere Krankheitserreger sind Antibiotika dagegen völlig wirkungslos (bei Schnupfen, Bronchitis, Grippe usw.).
- Verlangen Sie deshalb vom Arzt kein Antibiotikum, wenn er es nicht für notwendig hält. Oft ist Bettruhe die beste Medizin!
- Wenn Sie ein Antibiotikum erhalten, nehmen Sie es bitte bis zum Ende der Packung – auch falls Sie sich schon vorher gesund fühlen. Andernfalls kann es zu schweren Rückfällen kommen.
- Arbeiten Sie nicht, wenn Sie krank sind!
- Antibiotika zerstören nicht nur gefährliche Krankheitserreger, sondern leider auch nützliche Darm-Bakterien. Empfindliche Patienten leiden dann oft an Durchfall und anderen Darmbeschwerden; ihre „Darmflora“ erholt sich erst langsam während einiger Wochen.
- Darm-empfindliche Patienten können mit ihrem Arzt sprechen, damit er als Darmschutz ein probiotisches Arzneimittel verordnet. Das Probiotikum wird gleichzeitig mit dem Antibiotikum eingenommen.
- Wer häufig krank wird, sollte zur Vorsorge an Obst, Gemüse und Joghurt denken; sich regelmäßig die Hände waschen, Stress vermeiden, Sport betreiben und mit dem Arzt auch über Schutzimpfungen sprechen.

Wissenschaftliche Beratung: Dr. Michael Höber, Gesundheitsökologie Medizin Wien | Prof. Dr. Christoph Wenisch, Sphärelogie AG | unterstützt von Sandoz Pharmazeutika

Eine Bitte: Nutzen Sie den beiliegenden Poster zur Aufklärung in Ihrem Wartezimmer!

Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch
 SMZ-Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital
 Abteilungsvorstand
 4. Medizinische Abteilung mit
 Infektions- und Tropenmedizin
 Kundratstraße 3, A-1100 Wien
 christoph.wenisch@wienkav.at

Pulmonal-arterielle Hypertonie: Von der Pathophysiologie zur Therapie

Dr. Lars C. Huber, Prof. Dr. Rudolf Speich

Geschichte und Definition der pulmonalen Hypertonie

Das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie wurde 1865 erstmals beschrieben und als kleine Mitteilung im Wochenblatt der königlich-kaiserlichen Gesellschaft der Ärzte in Wien publiziert^{1,2}. Julius Klob, damals Prosector am Wiener Rudolfsspital, prägte dafür die Bezeichnung „Endarteriitis pulmonalis deformans“ und seine Beschreibung der pseudomembranösen Gefäßinnenschicht, von Hypertrophie und Fibrose entsprechen dem histopathologischen Bild, das sich uns auch heute bietet. Trotz dieser frühen Erstbeschreibung nimmt die Ge-

schichte der Therapie der pulmonalen Hypertonie allerdings erst nach dem zweiten Weltkrieg ihren Lauf – mit dem Einsatz unspezifischer Vasodilatoren. Die erste Therapie mit nachgewiesenem Nutzen beginnt in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts durch die Etablierung der oralen Antikoagulation, zudem werden erstmals orale Kalziumantagonisten propagiert und mit Beginn der Herzlungen- transplantation kommt eine potentiell kurative Therapieoption in den Fokus. Erst durch die Entwicklung und Zulassung spezifischer Vasodilatoren (Prostazykline, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-Hemmer) wird die Therapie dieser fatalen Erkrankung ab Mitte der 90er-Jahre aber revolutioniert – physische Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Mortalität der Patienten verbessern sich drastisch. Ein kausaler Therapieansatz, mit dem Ziel, den Gefäßumbau in der pulmonalen Strombahn umzukehren und damit eine dauerhafte Stabilisierung („Heilung“) zu erreichen, wird gegenwärtig mit verschiedenen Substanzen in experimentellen Phasen und Pilotstudien untersucht.

Pathophysiologisch handelt es sich bei der pulmonalen Hypertonie um eine chronische Druckerhöhung im Lungenkreislauf, definitionsgemäß findet sich ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP) > 25 mmHg in Ruhe bzw. > 30 mmHg unter Belastung. Bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie (WHO-Klasse I) muss zusätzlich eine kardial bedingte Erhöhung des Wedge-Druckes (PAOP, pulmonary arterial occlusion pressure) sowie eine pulmonale Drucksteigerung bei hypoxischer Vasokonstriktion ausgeschlossen werden³.

Pathophysiologie

Die Einteilung der pulmonalen Hypertonie erfolgt gemäß den WHO-Konferenzen von Evian (1998) und Venedig (2003) nach pathophysiologischen und klinischen Kriterien (Tab. 1)⁴. Die Klasse I bezeichnet dabei die Gruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH), welche die idiopathische, die hereditäre Form sowie die PAH als Folge von Risikofaktoren (Kollagen-vaskuläre Erkrankungen, HIV-Infektion⁵, kongenitale kardiale links-rechts-Shunts, Hyperthyreose, Einnahme von Anorektika usw.⁶) beinhaltet. Die Klasse II beschreibt pulmonale Drucksteigerungen im Rahmen linkskardialer Erkrankungen (Insuffizienz, Vitien), die Klasse III umfasst hypoxämische Zustände (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Lungenfibrose, Schlafapnoesyndrom), während die Klasse IV die pulmonale Hypertonie als Folge chronisch-thromboembolischer Ereignisse beschreibt. Verschiedene Ursachen schließlich (Sarkoidose u.a.) sind in der Klasse V subsumiert. Epidemiologisch macht die pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz sowie bei COPD den größten Patientenanteil aus; innerhalb der pulmonal-arteriellen Hypertonie bilden die idiopathische Form sowie die PAH bei Kollagenosen prozentual die größte Gruppe⁷.

Erstaunlich ist nun die Tatsache, dass diese heterogenen Krankheitsbilder mit ihren multiplen unterschiedlichen Ätiologien auf Gefäßebene in ein gemeinsames pathomorphologisches Korrelat münden. Dieses manifestiert sich an der inneren Gefäßschicht als Intimafibrose

Tabelle 1

Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach WHO (Venedig 2003)

Gruppe 1: Pulmonal-arterielle Hypertonie

- Idiopathisch (früher: primär)
- hereditär
- mit Risikofaktoren assoziiert: kongenitale Links-Rechts-Shunts, portale Hypertonie, HIV Infektion, Einnahme bestimmter Medikamente (Anorektika, Kokain), Hyperthyreose, kollagen-vaskuläre Erkrankungen

Gruppe 2: Pulmonal-venöse Hypertonie

- linkskardial atriale oder ventrikuläre Störung
- linksseitiger Herzklappendefekt

Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie im Rahmen hypoxämischer Zustände

- chronisch-obstruktive Pneumopathie (COPD)
- interstitielle Pneumopathien
- Schlafapnoe-Syndrom
- chronische Höhenexposition

Gruppe 4: chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

Gruppe 5: gemischte Ursache

- Sarkoidose
- Langerhanszell-Histiozytosis
- Lymphangiomatosis

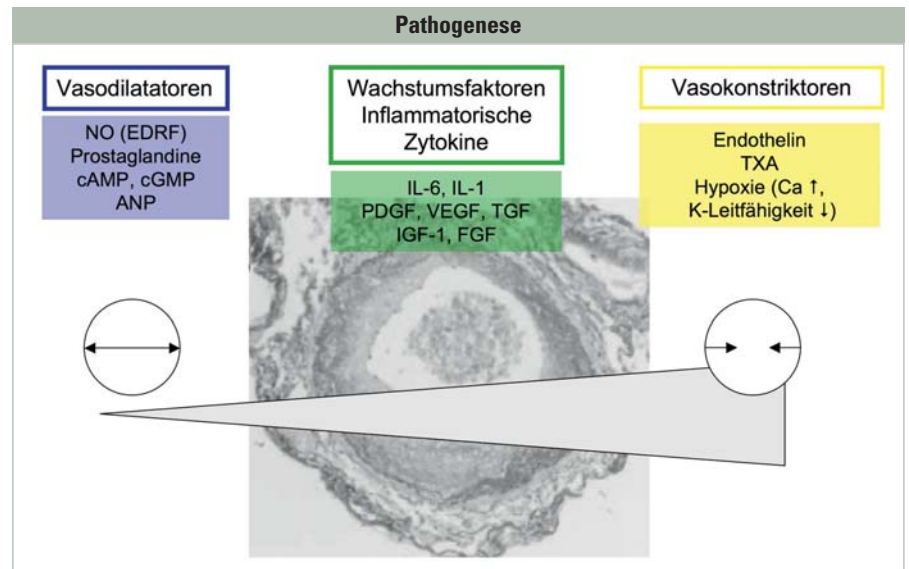
Abbildung 1

(„Neo-Intima“) mit Entzündungsphänomenen und Thrombozytenaggregation, in der muskelstarken Media als Hypertrophie mit Transmigration von glatten Muskelzellen und zellulärer Dedifferenzierung mit Ausbildung von Myofibroblasten (einem Phänotyp zwischen kontraktilen Myozyt und Kollagen-produzierender Bindegewebszelle) sowie in der Adventitia durch Deposition von verschiedenen Komponenten der extrazellulären Matrix². Zudem finden sich häufig plexiforme Läsionen, welche als zwiebelschalenartige Endothelzellproliferationen krankheitscharakteristische endoluminale Veränderungen darstellen.

Diese typische Morphologie lässt sich pathogenetisch in drei eng miteinander verknüpfte Faktoren aufbrechen, nämlich in eine übermäßige Vasokonstriktion, in lokale Mikrothrombosen und in einen Gefäßumbau („Remodelling“)^{8,9}. Alle diese Eckpfeiler der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie werden über eine ausgeprägte Mediatoren-Dysbalance gesteuert (Abb. 1), welche sich primär in einem Plus an Vasokonstriktoren (Endotheline, Thromboxane, Hypoxie) und in einem Minus an Vasodilatoren (Prostanoide, zyklisches Adenosin-/Guanosinmonophosphat (cAMP, cGMP), Stickoxid (NO), u.a.) manifestiert. Daneben spielen aber auch inflammatorische Zytokine (z.B. Interleukin-6) und verschiedene Wachstumsfaktoren (platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), bone morphogenetic proteins (BMP), vascular endothelial growth factor (VEGF) u.a.) eine entscheidende Rolle^{2,9}. Viele diese Faktoren sind entsprechend als mögliche Kandidaten für neue Therapien postuliert worden, klinisch etabliert als spezifische Vasodilativa haben sich bisher drei Signalwege (siehe unten).

Therapieoptionen

Die therapeutischen Ansätze der pulmonalen Hypertonie gliedern sich in verschiedene Aspekte (Abb. 2): kausale Ansätze fokussieren auf die Risikofaktoren bzw. die Grunderkrankung, welche die Drucksteigerung im Lungenreislauf verursachen – so kann z.B. die antiretrovirale Therapie bei einer HIV-Infektion^{10,11} oder die korrekte Einstellung der Stoffwechsellage bei hyperthyreoten Patienten¹² zur Normalisierung der pulmonalen Druckwerte führen.



Auf potentiell kurative Therapieansätze wird hier nicht weiter eingegangen, sie beinhalten die Herzlungentransplantation bei progredienter Verschlechterung trotz intensiver medikamentöser Therapie sowie die pulmonale Thrombendarterektomie (PEA) bei der chronisch-thromboembolischen Genese der pulmonalen Hypertonie. Die PEA ist jedoch ein komplizierter gefäßchirurgischer Eingriff und mit einer hohen Mortalität verbunden, eine gute Indikationsstellung (proximale Lage der Gefäßthromben) ist dabei essentiell.

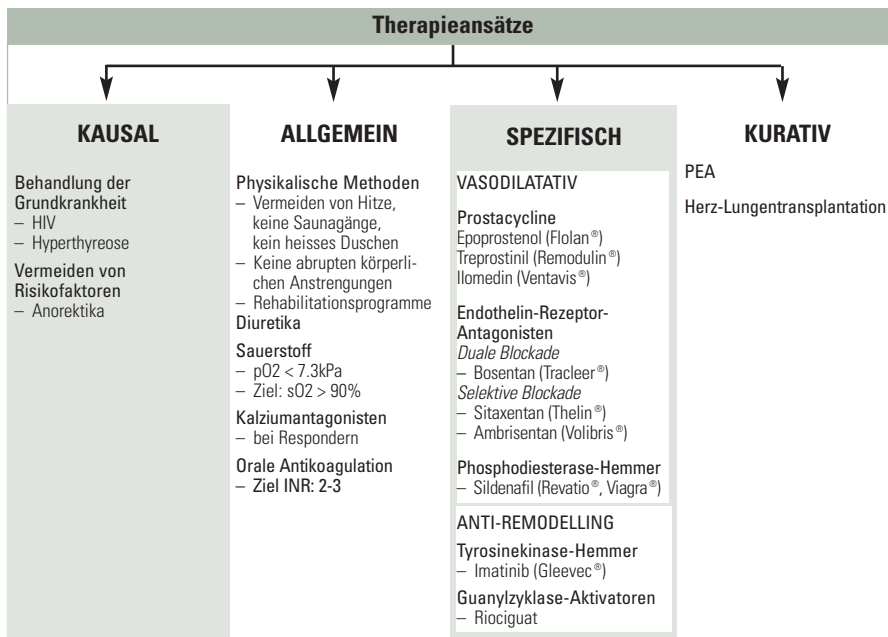
Die allgemeinen Therapieansätze umfassen den Einsatz physikalischer Methoden, insbesondere das Vermeiden von abrupten körperlichen Anstrengungen und Saunagängen oder heißem Duschen. Eine zunehmende Bedeutung kommt aber der Rehabilitation zu, welche unter professioneller Anleitung an spezialisierten Zentren die Kondition der Patienten auf tiefem Trainingsniveau langsam steigert¹³. Daneben zählen Diuretika, eine Dauersauerstofftherapie, Kalziumantagonisten und die orale Antikoagulation (Ziel-INR 2–3) zu den allgemeinen Therapiemaßnahmen. Letztere, da sie das Auftreten weiterer Mikrothrombosen verhindert und damit spezifisch an einem pathogenetischen Eckpfeiler ansetzt¹⁴, müsste allerdings streng genommen unter die spezifischen und nicht unter die allgemeinen Therapieoptionen gelistet werden. Die meisten allgemeinen Therapieansätze, insbesondere der Einsatz von Diuretika zur Senkung des kardialen Preloads und die Dauersauerstofftherapie bei hypoxämisch mitbedingter Vasokonstriktion

haben jedoch eine unklare Effizienz und einen fraglichen Einfluss auf die Prognose.

Kalziumantagonisten

Der Einsatz von Kalziumantagonisten als Erstlinientherapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie kommt nur bei einem bestimmten, relativ kleinen Patientenkollektiv in Frage („Responder“) – eine generelle Verwendung von Kalziumantagonisten macht keinen Sinn und kann sogar lebensgefährlich sein¹⁵. Patienten der Respondergruppe zeigen bei der invasiven Vasoreagibilitätstestung unter inhalativem NO oder Ilomedin einen Abfall des mPAP um mindestens 10 mmHg auf einen Endwert < 40 mmHg. Erfahrungsgemäß machen die Responder einen Anteil von 5–10% der Patienten mit idiopathischer PAH aus. Dabei scheint in einem frühen Krankheitsstadium eine ausgeprägte Vasokonstriktion eine stärkere Rolle zu spielen als die beiden anderen Faktoren der Pathogenese (Thrombose, Remodelling). Elektro- und pathophysiologisch kommt es initial zu einer Inhibition von K-Kanälen, in deren Folge die Zellmembran depolarisiert. Konsekutiv kommt es darauf zu einem Einstrom von Ca-Ionen aus dem Extrazellulärraum sowie zur Freisetzung von Ca⁺⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welche letztlich zur Muskelkontraktion und damit zur Erhöhung des vaskulären Widerstandes führt¹⁶. Der Einstrom von Ca⁺⁺ durch die spannungsabhängigen Ca-Kanäle in der Zellmembran kann durch den Einsatz von Kalziumantagonisten inhibiert werden. Da es sich bei den Respondern vermutlich um ein frü-

Abbildung 2



hes Stadium der pulmonalen Hypertonie handelt (bei der es noch zu keinem entsprechenden Remodelling gekommen ist), zeigt sich in der Regel kein Langzeiteffekt einer Therapie mit Kalziumantagonisten. Da zudem heute effektivere Therapien zugelassen sind, empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung dieser Patienten sowie ein rascher Wechsel auf spezifische vasodilatative Therapien bei klinischer Verschlechterung¹⁷.

Prostazykline

Prostazykline wurden in den frühen 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts durch John Vane entdeckt¹⁸, der dafür später mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Die Entdeckung der Prostazykline und insbesondere ihre Verknüpfung mit der Physiologie der pulmonalen Hämodynamik bildeten einen Meilenstein in der Therapie der pulmonalen Hypertonie. Prostazykline sind Lipide der Eicosanoide, welche aus der Zellmembran gebildet werden. Dabei spaltet die Phospholipase A die Phospholipide der Plasmamembran zu Arachidonsäure, welche wiederum über die Cyclooxygenase enzymatisch zu Prostaglandinen, Thromboxanen und Prostazyklinen metabolisiert wird. Die Prostazykline sind Aktivatoren der Adenylatzyklase, welche zur Bildung von cAMP führt¹⁹. Dieses ist ein second messenger und wirkt als äußerst potenter Vasodilatator. Neben diesem relativ kurzzeitigen Effekt haben Prostazykline aber auch gewisse anti-aggregatorische Eigenschaften, zudem hemmen sie in geringem Maße

auch das Gefäßremodelling²⁰. Sie wirken somit auf alle Faktoren der Pathogenese, wenn auch insbesondere auf die vaso-konstruktiven Aspekte.

Des weiteren konnte auch gezeigt werden, dass die Prostacyclin-Spiegel bei Patienten mit PAH erniedrigt sind²¹. Die Hemmung der Cyclooxygenase durch nichtsteroidale Antirheumatika bewirkt zudem eine weitere Reduktion der Bildung von Prostazyklinen und ihren vasodilatativen Effekten – auf ihren Einsatz sollte deshalb bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie generell verzichtet werden.

Als erstes Prostazyklin wurde 1995 Epoprostenol (Flolan®) zur Therapie der pulmonalen Hypertonie zugelassen – bei seiner sehr kurzen Halbwertszeit (2–3 Minuten) muss es allerdings kontinuierlich intravenös verabreicht werden. Für die Patienten ist die Therapie somit kompliziert und teuer, zudem hat das Auftreten seltener, aber gefürchteter Nebenwirkungen wie die Katheterdislokation und die katheterassoziierte Sepsis deshalb in der Folge zur Entwicklung anderer Applikationsformen geführt²².

Darunter gehört zum Beispiel das subkutan verabreichte Treprostinil (Remodulin®), das mittels osmotischer Minipumpe ähnlich einer Insulinpumpe appliziert werden kann²³. Das oral verabreichte Beraprost (Dorner®, Procyclin®) wird hingegen praktisch nur im asiatischen Raum im Rahmen von Kombinationstherapien eingesetzt. In der

Schweiz und in Österreich kommt vor allem Ilomedin als inhalative Form (Ventavis®) oder intravenös zum Einsatz²⁴. Die inhalative Form hat in ihrer aerolisierbaren Eigenschaft den entscheidenden Vorteil, dass es vor allem die pulmonale Gefäßzirkulation erreicht und damit primär am Ort des pathogenetischen Geschehens wirken kann. Zudem kann durch die Inhalationstherapie ein Ventilations-Perfusions-Mismatch elegant minimiert werden.

Die unerwünschten Wirkungen sind dennoch praktisch ausschließlich Effekte einer systemischen Vasodilatation – sie umfassen Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Schwindel und Durchfall. Bei der inhalativen Therapie kommt es auch vermehrt zu Husten, während bei der subkutanen Therapie zusätzlich Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle zu nennen sind – dabei reizen die Prostazykline als Prostaglandin-Verwandte die subkutanen Nozizeptoren.

Die wahrscheinlich wichtigste Studie zum Einsatz von inhalativen Prostazyklinen wurde 2002 im New England Journal of Medicine publiziert und konnte anhand 203 Patienten mit idiopathischer PAH und chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie eine eindruckliche Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest von 36,4 m (alle Patienten) bzw. von 58,8 m (PAH-Patienten) zeigen. Auch beim zweiten wichtigen Endpunkt der Studie, dem Zeitfenster bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung (time to clinical worsening) konnte eine deutliche Verlängerung dokumentiert werden²⁵. Die inhalative Therapie muss aufgrund der Halbwertszeit von ca. 30 Minuten täglich vier- bis sechsmal appliziert werden.

Insgesamt hat die Entwicklung neuer, oral applizierter und deshalb von den Patienten häufig als weniger umständlich empfundene Therapien die inhalativen Prostazykline in den letzten Jahren etwas zurückgedrängt. Mit zunehmender Krankheitsdauer und dem Einsatz von Kombinationstherapien zur Stabilisierung der klinischen Situation ist allerdings eher wieder mit einer Zunahme an Verschreibungen zu rechnen.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endotheline sind kleine Proteine, die im Gefäßendothel gebildet werden und in drei Isoformen vorkommen^{26,27}. Für die

Pathogenese der pulmonalen Hypertonie ist vor allem das Endothelin-1 (ET-1) von entscheidender Bedeutung, es gehört zu den stärksten bekannten Vasokonstriktoren überhaupt. Der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie korreliert zudem mit den Plasmaspiegeln von „big ET-1“ (Preproendothelin), dem Vorläuferprotein von ET-1²⁸. ET-1 wirkt über zwei Rezeptor-Subtypen, die am Gefäßendothel (Endothelin-Rezeptor Typ B, ETB) und/oder auf der Oberfläche glatter Muskelzellen (ETA und ETB) exprimiert sind.

Die duale Rezeptorblockade mittels Bosentan (Tracleer®) blockt unselektiv beide Rezeptorsubtypen, so dass ET-1 nicht mehr binden kann und der konsekutive Kalziumeinstrom in den Intrazellulärraum und damit die Vasokonstriktion verhindert wird. Die BREATHE-1-Studie untersuchte die Wirkung von Bosentan an 213 Patienten mit idiopathischer PAH oder PAH im Zusammenhang mit kollagen-vaskulären Veränderungen und konnte eine dosisabhängige Zunahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest aufzeigen²⁹. Daneben fanden sich auch eine Verbesserung des Borg-Dyspnoe-Index, der funktionellen Klasse sowie eine Verlängerung der Zeitspanne bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung. Die Resultate wurden 2002 im New England Journal publiziert und führten rasch zu einer Zu-

lassung von Bosentan zur Therapie der pulmonalen Hypertonie.

Unterdessen konnte die Indikation auch für Patienten mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie bestätigt werden. In der BOCTEPH-Studie (Bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension), welche an unserem Zentrum durchgeführt wurde, zeigte sich eine deutliche Reduktion des mPAP bei gleichzeitiger Zunahme der Gehstrecke sowie eindrucklicher Verbesserung der Lebensqualität der Patienten – bezogen sowohl auf die physische Leistungsfähigkeit als auch auf emotionaler Ebene³⁰.

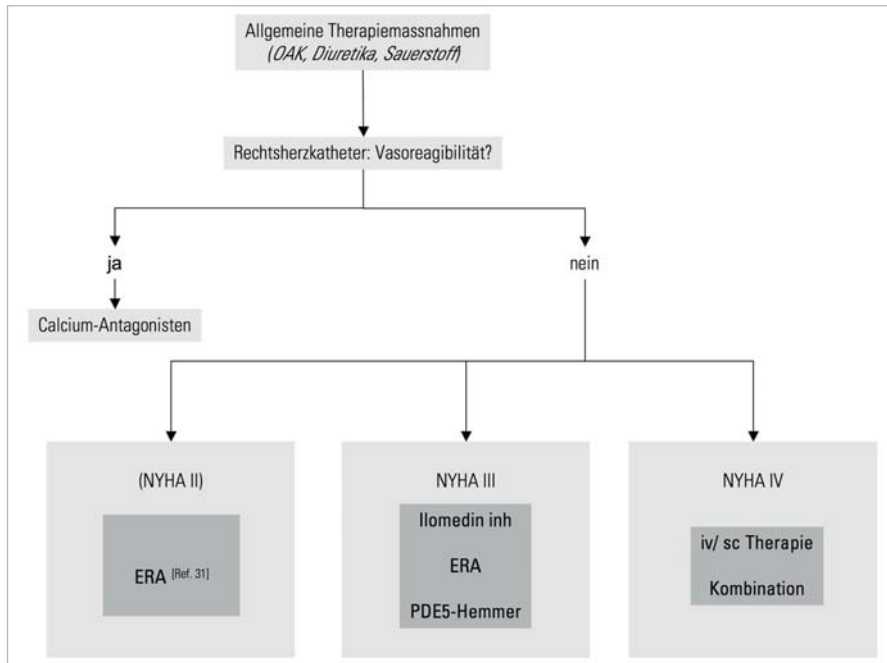
Der Nutzen eines möglichst frühen Therapiebeginns konnte die EARLY-Studie zeigen, welche 168 Patienten in NYHA-Klasse II untersuchte³¹.

Bosentan ist zudem auch zur Prophylaxe digitaler Ulzerationen bei Patienten mit schwerem Raynaud-Phänomen bei systemischer Sklerose zugelassen³². Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist vor allem eine Erhöhung der Transaminasen zu nennen – Bosentan wird hepatisch metabolisiert und kann entsprechend zu leberzelltoxischen Reaktionen führen. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme ist deshalb notwendig. Da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen im Verlauf abzunehmen scheint,

wird initial eine Kontrolle alle zwei Wochen, später eine monatliche Kontrolle empfohlen. Bei Anstieg von ALT (GPT) oder AST (GOT) über das Dreifache der oberen Norm sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Ein abruptes Abbrechen der Therapie sollte aber in jedem Fall vermieden werden, da durch das Abblocken der ET-Rezeptoren die entsprechenden ET-1-Spiegel stark ansteigen und bei einem plötzlichen Absetzen die Gefahr einer überexponentiellen Druckzunahme und damit das Risiko eines plötzlichen Rechts Herzversagens besteht. Als weitere Nebenwirkungen wurde ein (zumeist leichter) Hämoglobinabfall beschrieben²⁹. Bei Patienten mit vorbestehenden entzündlichen Gelenksaffektionen kann es zudem zur Zunahme arthritischer Schübe kommen – wahrscheinlich blockiert Bosentan auch die ET-Rezeptoren der adrenalen Rinde, so dass die endogenen Steroidspiegel abnehmen³³.

Da gewisse Studien einen potentiell protektiven Effekt von ET-Rezeptoren Typ B gezeigt haben (Bindung und Inaktivierung von zirkulierendem ET-1, Bildung von vasoaktivem NO³⁴⁻³⁶), wurden in der Folge auch selektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten entwickelt, welche nur den Rezeptor Typ A blockieren³⁷⁻³⁹. Sie sind unterdessen als Sitaxentan (Theelin®) und Ambrisentan (Volibris®) ebenfalls zur Therapie der pulmonalen Hyper-

Abbildung 3



tonie zugelassen. Entgegen den pathophysiologischen Erwartungen hat eine selektive Blockade aber bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil keine Vorteile gegenüber der dualen Hemmung gezeigt; direkt vergleichende Studien („head-to-head“) sind allerdings nicht durchgeführt worden.

Sildenafil

Im dritten Signalweg, der sich bisher als therapeutischer Vasodilatator etabliert hat, wird Stickoxid (NO) im Gefäßendothel über die Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) aus L-Arginin gebildet. NO aktiviert in der Folge die Guanylylzyklase, welche die Bildung von cGMP katalysiert. cGMP ist – ähnlich wie das cAMP – ein intrazellulärer second messenger mit starker vasodilatatorischer Aktivität, allerdings hat cGMP nur eine sehr kurze biologische Halbwertszeit und wird rasch durch die Phosphodiesterase 5 (PDE-5) abgebaut. Sildenafil (Viagra®, Revatio®), ein Wirkstoff aus der Gruppe der Metallophosphohydrolasen, ist ein Hemmer der cGMP-spezifischen PDE-5 und erhöht damit die Verfügbarkeit von cGMP in den Gefäßmuskelzellen⁴⁰.

Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlichster Ätiologie untersucht – die größte, die SUPER-1-Studie (Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension), konnte bei 278 Patienten mit idiopathischer

PAH, PAH im Zusammenhang mit kollagen-vaskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit PAH bei kongenitalem kardialem LR-Shunt eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke dokumentieren⁴¹. Sildenafil wurde deshalb 2005 sowohl durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) als auch durch die europäischen Behörden (EMA) zur Therapie der PAH bei Patienten NYHA-Klasse III zugelassen.

Aufgrund der fehlenden Signifikanz zwischen den gewählten Dosierungen (20, 40 oder 80mg dreimal täglich, t.i.d.) spekulierten die Autoren der Studie, dass das Phosphodiesterase-Enzym vermutlich bereits in der geringsten Dosierung vollständig gehemmt wird und damit durch eine weitere Dosissteigerung kein zusätzlicher Effekt beobachtet werden kann. Sildenafil wurde deshalb in der Folge nur in einer relativ kleinen Dosierung von 20 mg t.i.d. zugelassen. Gerade im Hinblick auf Kombinationstherapien (siehe unten) tendieren jedoch Expertenmeinungen zu höheren Dosierungen. Eine am Universitätsspital Zürich durchgeführte Studie konnte zudem eine signifikante Zunahme der Gehstrecke unter 50 mg t.i.d. im Vergleich zu 25 mg t.i.d. aufzeigen⁴². In Zürich wird deshalb weiterhin eine Zieldosierung von 50 mg Sildenafil t.i.d. praktiziert.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in den bisher durchgeführten Studien eine äußerst gute Verträglichkeit

von Sildenafil – zumeist traten leichte bis mäßige Effekte auf, darunter Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Epistaxis, nasale Kongestion und Durchfall. Visusstörungen im Sinne von verändertem Farbsehen sind selten und treten meist nur transient auf; pathophysiologisch werden sie durch eine relativ geringe Selektivität von Sildenafil gegenüber dem Isonzym PDE-6 erklärt, welches in den retinalen Zapfenrezeptoren exprimiert wird⁴³. Unerwünschte hämodynamische Effekte im Sinne einer symptomatischen arteriellen Hypotonie wurden nicht beobachtet. Auch im Bezug auf Kombinationstherapien mit anderen Antihypertensiva zeigte sich eine gute Verträglichkeit von Sildenafil⁴⁴ – die gleichzeitige Verabreichung von Nitraten und anderen NO-Donatoren (z.B. Molsidomin) kann aber zu einer therapierefraktären Hypotonie führen und stellt eine absolute Kontraindikation dar. Auf ein spezifisches Labormonitoring kann unter der Sildenafil-Therapie verzichtet werden, allerdings sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Inhibitoren (Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol) der Plasmaspiegel von Sildenafil kontrolliert werden, da Sildenafil mehrheitlich über dieses Zytochrom metabolisiert wird.

Mono- und Kombinationstherapien

In einer kleinen Studie (Sildenafil versus Endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension, SERAPH) wurden die vasodilatativen Effekte von Sildenafil und Bosentan verglichen, dabei fanden sich bezüglich Wirksamkeit (6-Minuten-Gehtest) keine wesentlichen Unterschiede⁴⁵. Da für Endothelinrezeptor-Antagonisten aber ein antifibrotischer Effekt beschrieben wurde und somit die „anti-remodelling“-Eigenschaften von Bosentan vermutlich stärker sind als diejenigen von Sildenafil, setzen wir als initiales Monotherapeutikum v.a. bei jüngeren Patienten das – allerdings auch etwas teurere – Bosentan ein.

Kombinationstherapien aus Prostazyklinen, Bosentan und Sildenafil kommen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in NYHA Klasse III und IV prinzipiell dann in Frage, wenn unter einer Monotherapie keine klinische Stabilität oder gar eine Verschlechterung eintritt⁴⁶. Aktuell sind verschiedenen Studien unterwegs, welche die Sicherheit und Verträglichkeit dieser Zweier- und

Dreierkombinationstherapien untersuchen. Speziell zu erwähnen ist dabei die Wechselwirkung von Sildenafil und Bosentan: so erhöht Sildenafil den Bosentanspiegel um ca. 50%, während Bosentan seinerseits über eine Hemmung von CYP3A4 den Plasmaspiegel von Sildenafil um ca. 60% zu senken vermag⁴⁷. Die klinische Relevanz dieser gegenseitigen pharmakokinetischen Effekte ist bisher jedoch unklar; eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen (z.B. Transaminaseanstieg durch erhöhten Bosentanspiegel) wurde bisher nicht dokumentiert.

Ein aktueller, medikamentöser Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt. Nach Diagnosestellung erfolgen initial allgemeine Therapiemaßnahmen (OAK, Sauerstoff, Diuretika); findet sich im Rechtsherzkatheter zudem eine Vasoreagibilität, so kann eine Therapie mit Kalziumantagonisten begonnen werden. Ohne entsprechende Vasoreagibilität kommen spezifische Vasodilatoren zum Einsatz – je nach Schweregrad als Monotherapie in inhalativer und oraler Form (NYHA III) bzw. subkutan oder intravenös sowie als Kombinationstherapien (NYHA IV).

Perspektiven

Die spezifischen Therapieoptionen, die sich in der Therapie der pulmonalen Hypertonie etablierten, haben Lebensqualität und Prognose der Patienten massiv verbessert. Sie sind insgesamt als großer Erfolg der translationellen Medizin zu werten, welche in den letzten zwei Dekaden eine Unmenge an pathogenetisch relevanten Signalwegen entschlüsselt hat und so zur Entwicklung molekularer und hochspezifischer Therapien geführt hat. Nichtsdestotrotz bleibt die pulmonale Hypertonie eine schwere Erkrankung mit ernster Prognose. Die bisherigen Therapieformen greifen vor allem über den vasokonstriktiven Aspekt der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie an – neue, experimentelle Therapien fokussieren nun auch auf das fatale Gefäßremodelling, das letztlich zur Fixierung der pulmonalen Drucksteigerung führt. Viel versprechende Ansätze haben in Tiermodellen und ersten Studien prinzipiell eine Reversibilität des Gefäßumbaus zeigen können; eine entsprechende Umsetzung in ein klinisches Setting könnte zur langfristigen Stabilisierung führen. Zwei dieser neuen Therapien werden in der Folge kurz vorgestellt.

Imatinib

Rezeptortyrosinkinase (RTK) sind Oberflächenrezeptoren, welche als Bindungsstelle für eine breite Palette von Hormonen und Wachstumsfaktoren fungieren. Sie sind aus einer extrazellulären, ligandenbindenden Domäne, einer transmembranösen sowie einer intrazellulären Domäne aufgebaut. Nach Bindung entsprechender Liganden kommt es damit zu einer verstärkten Signaltransduktion, die intrazellulär vorwiegend über Phosphorylierungsprozesse (Kinasen) stattfindet. RTK sind verantwortlich für viele zelluläre Prozesse, insbesondere für die Zellproliferation. RTK-Inhibitoren sind deshalb bereits längere Zeit im Fokus der onkologischen Forschung.

Imatinib (Glivec[®]) zum Beispiel, ein Hemmer der Tyrosinkinaseaktivität des platelet-derived growth factor (PDGF)-Rezeptors, wurde initial vor allem durch seine erfolgreiche Anwendung bei der Therapie der chronisch-myeloischen Therapie bekannt⁴⁸. In der Zwischenzeit hat sich Imatinib aber auch als wichtiger Mediator der Gewebsfibrose⁴⁹ und als Anti-Remodelling-Faktor bei der pulmonalen Hypertonie⁵⁰ etabliert. In diesem Zusammenhang konnte in den Tiermodellen der pulmonalen Hypertonie eine Umkehrung des pulmonal-arteriellen Gefäßumbaus zu einem normalen Gefäßphänotyp dokumentiert werden. Zudem liegen bereits mehrere klinische Fallberichte über PAH-Patienten vor, die unter einer Tripelkombination mit Prostanoiden, Bosentan und Sildenafil eine weitere klinische Verschlechterung zeigten, die aber durch den Beginn einer Therapie mit Imatinib eindrücklich verbessert werden konnte⁵¹. Unerwünschte Wirkungen treten unter Imatinib zwar häufig auf, sie sind jedoch meist von leichtem bis mäßigem Schweregrad (periorbitale Ödeme, ekzematöse Hautveränderungen, Muskelkrämpfe, Myalgien und Arthralgien). Häufig kommt es zudem zur Myelosuppression mit Panzytopenie, zu Behandlungsbeginn ist deshalb regelmäßig eine vollständige Blutbildkontrolle nötig. Imatinib ist gegenwärtig als „off-label-use“ zur Therapie der pulmonalen Hypertonie erhältlich.

Riociguat

Riociguat (BAY 63-2521) ist ein oral verabreichter Aktivator der Guanylylase, welcher unabhängig von NO wirkt

und so die Verfügbarkeit des vasoaktiven cGMP erhöht⁵². Damit wird einerseits – ähnlich wie bei der Anwendung von Sildenafil – eine Vasodilatation erreicht. Andererseits konnten durch Riociguat sowohl im Hypoxiemodell als auch in der monocrotalin-induzierten pulmonalen Hypertonie bei Ratten eindrückliche anti-Remodelling-Effekte gezeigt werden⁵³. Erste klinische Daten aus in einer Phase-I-Studie sind viel versprechend.

Neben diesen beiden neuen Therapieansätzen wird eine Vielzahl von Molekülen gegenwärtig in vitro und in präklinischen In-vivo-Modellen, aber auch in klinischen Studien untersucht. Auf www.clinicaltrials.gov, dem vom NHS (national health service) geführten Studien-Register, liefert das Stichwort „pulmonale Hypertonie“ aktuell 195 Treffer zu aktiven klinischen Studien; die „pulmonal-arterielle Hypertonie“ bringt es auf 109 Studien, 27 davon laufen im europäischen Raum (Stand 30.11.2008). Diese Zahlen unterstreichen die enorme Dynamik der translationellen Medizin, welche als Antwort auf die Entschlüsselung von pathogenetisch relevanten Signalwegen hochspezifische Therapien entwickelt. Das komplexe Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie bietet dazu eine spannende Plattform.

Disclaimer: Dieser Artikel ist eine adaptierte Version des Vortrages, den Dr. Huber am 20.11.2008 im Rahmen eines Symposiums „Pulmonale Hypertonie – Ein Update“ an der Universität Zürich gehalten hat. Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur beim Verfasser

*Dr. Lars C. Huber,
Prof. Dr. Rudolf Speich
Universitätsspital Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin, Arbeitsgruppe für
pulmonale Hypertonie
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
Tel.: +41/44/255 22 01
Lars.Huber@usz.ch*

Aktuelle Therapiestrategien bei Typ-2-Diabetes



FA Dr. Wolfgang Lang

Der Typ-2-Diabetes, die weitaus häufigste Diabetesform, entwickelt sich aufgrund der zunehmenden Adipositas in unserer Zeit von einer „reinen Alterserkrankung“ zu einer Erkrankung, die auch Menschen in der ersten Lebenshälfte betrifft. Weltweit rechnet man mit einer dramatischen Zunahme von Menschen mit Diabetes (Jahr 2007: 247 Mio., Jahr 2025: 380 Mio.). In Österreich stehen derzeit ca. 300.000 bis 350.000 Typ-2-Diabetiker in Behandlung.

Bei der Entwicklung des Typ-2-Diabetes spielen neben der genetischen Komponente vor allem zwei Pathomechanismen eine Rolle, die bei verschiedenen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Einerseits die vorwiegend durch Adipositas bedingte Insulinresistenz, die in der Anfangsphase der Erkrankung bei vielen Patienten zu einer Hyperinsulinämie führen kann. Andererseits eine Dysfunktion der Betazelle, die bei manchen Patienten von Beginn an im Vordergrund steht, bei manchen Patienten erst im Verlauf der Erkrankung zu einer zunehmenden Störung der Insulinsekretion (Verlust der Frühphase) bis hin zur völligen Ermüdung der Betazellfunktion führt. Ein fehlender bzw. abge-

schwächter Inkretineffekt spielt aus pathophysiologischer Sicht eine zusätzliche wichtige Rolle.

Am Beginn der multifaktoriellen Behandlung steht die Aufklärung

Die optimale Behandlung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes setzt eine strukturierte Langzeitbetreuung und gute Information voraus. Nach Diagnosestellung sollte der Patient unbedingt einer Diabetesschulung zugeführt werden. Dies kann je nach Möglichkeit im niedergelassenen Bereich oder Krankenhaus erfolgen. Ziel einer Diabetesschulung sollte neben der Aufklärung über die Erkrankung und möglichen Folgeerkrankungen auch eine Ernährungs- und Bewegungsberatung sowie eine Aufklärung über die verschiedenen medikamentösen Therapieformen umfassen.

Der Patient sollte auch über begleitenden Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Hypertonie, Adipositas, Nikotinabusus) und die zum Teil mehrmals jährlich notwendigen Kontrollen (HbA_{1c}, LDL, HDL, Triglyceride, RR, Mikroalbuminurie, Augenkonsil, ...) informiert sein (Tabelle 1). Es gilt dann zwischen Arzt

und Patient unter Berücksichtigung von Alter, psychosozialem Umfeld und Komorbidität Zielvereinbarungen und Wege zur Zielerreichung festzulegen. Ein wesentlicher Punkt der Zielvereinbarung ist die Durchführung individuell festgelegter regelmäßiger Selbstmessungen des Patienten (Blutdruck, Harnzucker oder Blutzucker).

Medikamentöse Therapie entsprechend der Pathophysiologie

Heute steht uns neben der Basistherapie des Typ-2-Diabetes mit Ernährung und Bewegung entsprechend dem pathophysiologischen Hintergrund der Insulinresistenz, Insulinsekretionsstörung und dem fehlendem Inkretineffekt eine relativ breite Auswahl an oralen Antidiabetika zur Verfügung (Tabelle 2).

Mit den Leitlinien 2007 der österreichischen Diabetesgesellschaft steht uns wiederum ein praktikables Schema zum richtigen Einsatz der oralen Antidiabetika zur Verfügung.

Metformin sollte sämtlichen Leitlinien der Welt entsprechend bei allen Typ-2-Diabetikern (BMI > 22 kg/m²) die Initialtherapie darstellen. Metformin hemmt die hepatische Glukoneogenese und verbessert neben der hepatischen Insulinresistenz auch die Aufnahme von Glukose in Muskel- und Fettgewebe. Auf Kontraindikationen (vor allem auf ein Serumkreatinin > 1,2 mg/dl oder GFR < 50 ml/min.) ist vor Beginn einer Therapie zu achten. Bekannte Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Bauchkrämpfe lassen sich durch eine schrittweise (z.B. wöchentliche) Dosiserhöhung (Beginn mit z.B. 500 mg abends -

Tabelle 1

Empfohlene Kontrollen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes			
Monatlich	Vierteljährlich	Jährlich	Selbstkontrolle
Nüchtern-BZ	HbA _{1c} -Wert	Mikroalbumin	Nüchtern-BZ
Postprandialer BZ	Lipidstatus	Augenfundus	Postprandialer BZ
Gewicht		Fußinspektion	Blutdruck
Blutdruck		Serum-Kreatinin	
		EKG	

(Mikroalbumin, Augenfundus und Gefäßstatus bzw. Fußuntersuchung sollte bei vorhandenen Pathologien entsprechend öfters kontrolliert werden!)

Anzeige Plus 34

Zieldosis 2 x 1.000 mg) deutlich reduzieren. Entsprechend den Leitlinien sollte nach dreimonatiger Therapie der HbA_{1c}-Wert kontrolliert werden. Bei HbA_{1c}-Werten $\geq 7\%$ sollte die blutzuckersenkende Therapie erweitert werden. Ein Blick auf Nüchtern-Blutzuckerwerte und postprandiale Blutzuckerwerte (zwei Stunden nach dem Essen) kann hier hilfreich sein.

Glitazone – mehr als nur blutzuckersenkende Medikamente

Vor allem bei hohen Nüchtern-Blutzuckerwerten steht uns im Besonderen beim adipösen Patienten die Gruppe der „Insulinsensitizer“-Glitazone (Thiazolidindione) zur Verfügung. Durch Aktivierung des PPAR γ -Rezeptors ermöglichen diese Substanzen eine Verbesserung der Insulinsensitivität in Muskulatur, Fettgewebe und Leber und bewirken so neben einer Senkung des Blutzuckers auch eine Reduktion freier Fettsäuren. Die Wirkung im viszeralen Fettgewebe hat eine Reihe positiver endokriner und metabolischer Effekte zur Folge (Verminderung inflammatorischer Faktoren, Erhöhung von Adiponectin...). Neben einer Verbesserung der Nüchtern-Blutzuckerwerte lassen sich durch die Erhöhung der peripheren Insulinsensitivität (v.a. in der Muskulatur) auch postprandiale Blutzuckerspitzen reduzieren.

Mit Pioglitazon (Actos®) und Rosiglitazon (Avandia®) stehen uns in Österreich zwei Substanzen mit vergleichbarer Wirkung zur Verfügung. Bezüglich der positiven Beeinflussung des Lipidstoffwechsels (Senkung der Triglyceride und LDL-Partikel, Erhöhung von HDL) dürfte Pioglitazon dem Rosiglitazon überlegen sein (Goldberg RB et al., AHA 2004).

Entsprechend den aktuellen Leitlinien wird der Einsatz eines Glitazons bei allen Typ-2-Diabetikern mit einem BMI ≥ 26 kg/m² als Kombination zu Metformin oder als Initialtherapie bei Metformin-Kontraindikation empfohlen. Einen sichtbaren Effekt bezüglich Blutzuckersenkung sollte man sich erst nach mehrwöchiger Therapie erwarten. Derzeit ist nur Pioglitazon in Kombination mit Insulin zugelassen.

Für Pioglitazon konnte durch die multi-zentrische plazebokontrollierte PROACTIVE-Studie mit 5.238 untersuchten Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulären Risiko eine signifikante 16%-ige Reduktion (und dies nach nur drei Jah-

ren) in Bezug auf den sekundären Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder cerebraler Insult) im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.

In der ADOPT-Studie wurde bei 4.360 Patienten mit neu diagnostiziertem und bisher unbehandeltem Diabetes mellitus eine Monotherapie mit Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid gegeneinander verglichen. Rosiglitazon hielt den mittleren HbA_{1c}-Wert 60 Monate unter 7,0%. Im Gegensatz dazu waren es unter Metformin nur 45 Monate und 33 Monate unter Glibenclamid.

In den letzten Jahren erfolgte eine zum Teil sehr kontroversielle Diskussion bezüglich eines möglicherweise erhöhten Herzinfarktrisikos beim Einsatz von Rosiglitazon. Unter Zusammenschau sämtlicher Metaanalysen zur Substanz Rosiglitazon ist jedoch die erhöhte Herzinfarktrate unter einer Therapie mit Rosiglitazon nicht seriös haltbar. Insgesamt kann beim derzeitigen Wissensstand bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit der Einsatz von Rosiglitazon unter Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.

Der Substanz oder Substanzgruppe eine generelle Absage in dieser Indikation zu erteilen ist derzeit meines Erachtens nicht gerechtfertigt.

Entscheidet man sich für den Einsatz eines Glitazons, so sind die Kontraindikationen (Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I-IV) und bekannte Nebenwirkungen wie das Auftreten von Beinödemen zu berücksichtigen. An dieser Stelle sei angemerkt, dass das Auftreten von Beinödemen unter einer Therapie mit Glitazonen nicht primär auf eine Herzinsuffizienz, sondern unter anderem auf eine gesteigerte renale Natriumretention zurückzuführen ist. Dennoch wird derzeit im Falle von Beinödemen eine Beendigung der Therapie empfohlen. Unter der Therapie mit Glitazonen konnte auch eine Häufung von Frakturen an den Extremitäten von postmenopausalen Frauen beobachtet werden. In dieser Patientengruppe sollte der Einsatz von Glitazonen abgewogen und auf eine entsprechende Osteoporoseprophylaxe geachtet werden.

Insulinsekretagoga – Sulfonylharnstoffe und Glinide

Bei hohen postprandialen Blutzuckerwerten bzw. laut Leitlinien der österrei-

chischen Diabetesgesellschaft sekundär auch bei Patienten mit einem BMI < 26 kg/m² empfiehlt sich der Einsatz von Sulfonylharnstoffen oder Gliniden, die eine gesteigerte Insulinsekretion bewirken.

Bei den Sulfonylharnstoffen sollte der „neuesten“ Generation mit Gliclazid (Diamicon MR®) und Glimepirid (Amaryl®) der Vorzug gegeben werden. Diese greifen hochselektiv am Kaliumkanal der Betazelle an und können auch bei Patienten mit KHK bedenkenlos eingesetzt werden. Auf Grund der Pharmakokinetik lässt sich bei vielen Patienten durch die einmal tägliche, morgendliche Einnahme (Compliance!) eine deutliche Verbesserung der postprandialen Blutzuckerwerte erzielen.

Vor allem bei Patienten mit unregelmäßigen Essgewohnheiten ist die Gabe von Gliniden (in Österreich Repaglinid – Novonorm®) zu bevorzugen. Die Patienten sollen entsprechend ihren Mahlzeiten vor jeder Nahrungsaufnahme eine Tablette Novonorm einnehmen. Der rasche Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer imitierten die Gabe eines kurzwirksamen Insulinanalogons.

Grundsätzlich sollte der Patient beim Einleiten einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden über das mögliche Auftreten von Hypoglykämien und deren adäquate Behandlung aufgeklärt werden.

Mehrfachkombination von oralen Antidiabetika

Nach weiteren drei Monaten unter der gewählten Zweifach-Kombination (Metformin/Glitazon oder Metformin/Insulinsekretagoga oder Glitazon/Insulinsekretagoga) sollte erneut eine Überprüfung des HbA_{1c}-Wertes erfolgen.

Liegt dieser weiterhin über 7% so ist grundsätzlich die aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll scheinende Therapie mit einer Dreifach-Kombination von Metformin, Sulfonylharnstoff/Glinid und einem Glitazon möglich.

Auch die zusätzliche Gabe eines alpha-Glucosidasehemmers (Acarbose, Miglitol) ist zulässig. Maßgebliche Erfolge sollte man sich jedoch unter dieser Therapie nicht erwarten zumal unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen bei gut wirksamen Dosen (3 x 100 mg) nicht so selten sind.

Anzeige Plus 34

Gliptine (DPP4-Hemmer) und Inkretinmimetika

Das Spektrum der Antidiabetika wird durch diese pathophysiologisch sehr interessanten Substanzgruppen erweitert. Bei den sogenannten Inkretinen wie z.B. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) handelt es sich um intestinale Hormone, die üblicherweise bei oraler Aufnahme von Kohlehydraten ausgeschüttet werden und somit glukoseabhängig in den Betazellen die natürliche Insulinsekretion verstärken und in den Alphazellen die Glukagonfreisetzung hemmen. Dieser Mechanismus ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes deutlich vermindert. Abgebaut werden die Inkretine durch die Dipeptidyl-Peptidase IV, ein Enzym das durch entsprechende Inhibitoren (= Gliptine) blockiert werden kann.

Ein Vorteil dieser Substanzen ist neben der postprandialen Blutzuckersenkung die fehlende Hypoglykämieeigung und die Gewichtsneutralität. In den neuen Leitlinien findet die Substanzgruppe

ihren Platz nach einer erfolglosen Monotherapie mit Metformin. Zugelassen sind die Gliptine in Kombination mit Metformin oder einem Glitazon. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen können Hypoglykämien auftreten. Eine Kombination mit Insulin ist nicht zugelassen.

Die beiden derzeit in Österreich erhältlichen Vertreter sind Sitagliptin (Januvia®) und Vildagliptin (Galvus®). Als Fixkombination mit Metformin sind im Sinne einer besseren Compliance auch Janumet® und Velmetia® (Sitagliptin + Metformin) sowie Eucreas® (Vildagliptin + Metformin) erhältlich.

Trotz der bis dato guten Verträglichkeit fehlen natürlich für den Einsatz dieser Substanzen jegliche Langzeitdaten oder Endpunktstudien, weshalb in den Leitlinien der großen Fachgesellschaften (EASD, ADA) die Gliptine noch keinen fixen Stellenwert besitzen.

Durch die subkutane Verabreichung von GLP-1-Analoga (Byetta®) kann eine

glukoseabhängige Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion sowie eine Hemmung der Glukagonfreisetzung erfolgen. Die Substanz ist in Österreich zwar zugelassen, eine Erstattung durch die Kassen wird jedoch bis dato abgelehnt. Neben den bereits bei den Gliptinen angeführten positiven Effekten kommt es unter der Verabreichung von GLP-1-Analoga sogar zu einer Gewichtsabnahme!

Bedtime-Insulintherapie – „sanfter“ Einstieg in die Insulintherapie

Spätestens jetzt sollte ein Blick auf die Nüchtern-Blutzuckerwerte und die postprandialen Blutzuckerwerte erfolgen. Ist es einem nämlich nicht gelungen unter der bisherigen Therapie zufriedenstellende Nüchtern-Blutzuckerwerte (z.B. < 120 mg/dl) zu erzielen und beginnt der Patient den Tag mit erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwerten so kann hier die Gabe eines spätabendlichen – vor dem Bettgehen – Basalinsulins (am Beginn 8–10 IE eines NPH-Insulin, z.B. Huminsulin

Tabelle 2

Häufig verwendete orale Antidiabetika und Inkretinmimetika						
Handelsname	Wirkstoff	Startdosis	Höchstdosis	absolute KI	Nü-BZ	PP-BZ
Glucophage® Diabetex® Meglucon® Metformin®	Metformin	500/850 mg 0-0-1	1.000 mg 1-0-1	SS, Kreatinin > 1,2 mg/dl, GFR < 50 ml/min schwere Leberfunktionsstörung	++	–
Actos®	Pioglitazon	15 mg 1-0-0	45 mg 1-0-0	NYHA I-IV	++	+
Avandia®	Rosiglitazon	4 mg 1-0-0	8 mg 1-0-0	NYHA I-IV, Cave: KHK?	++	+
Avandamet®	Rosiglitazon/ Metformin	2 mg/1.000mg 1-0-1	4 mg/1.000mg 1-0-1	KI von Metformin und Rosiglitazon, Cave: KHK?	++	+
Diamicron®	Gliclazid	MR 30 mg 1-0-0	MR 30 mg 4-0-0	SS, Urämie, Leberinsuffizienz	+	++
Amaryl®	Glimepirid	1 mg 1-0-0	6 mg 1-0-0 oder 4 mg-0-2mg	SS, Urämie, Leberinsuffizienz	+	++
Novonorm®	Repaglinid	0,5 mg zu jeder Hauptmahlzeit	2 mg zu jeder Mahlzeit	SS, Urämie, Leberinsuffizienz Mahlzeit	±	++
Glucobay®	Acarbose	50 mg zur Hauptmahlzeit	3 x 100 mg zu den drei Hauptmahlzeiten		–	+
Diastabol®	Miglitol	50 mg zur Hauptmahlzeit	3 x 100 mg zu den drei Hauptmahlzeiten		–	+
Januvia®	Sitagliptin	100 mg 1 x täglich		Mäßige bis schwere Nieren- insuffizienz	±	++
Janumet®	Sitagliptin/ Metformin	50 mg/850 mg 1-0-1	50 mg/1.000 mg 1-0-1	KI von Januvia und Metformin	±	++
Velmetia®	Sitagliptin/ Metformin	50 mg/850 mg 1-0-1	50 mg/1.000 mg 1-0-1	KI von Januvia und Metformin	±	++
Galvus®	Vildagliptin	50 mg, 1-0-1		Mäßige bis schwere Nieren- insuffizienz	±	++
Eucreas®	Vildagliptin/ Metformin	50 mg/850 mg 1-0-1	50 mg/1.000 mg 1-0-1	KI von Januvia und Metformin	±	++
Byetta®	Exenatide	5 µg 2x tgl. subcutan	10 µg 2x tgl. subcutan	Mäßige bis schwere Nieren- insuffizienz	±	++

Nü-BZ: Nüchtern-Blutzucker
++ starke Beeinflussung
PP-BZ: postprandialer Blutzucker
+ mäßige Beeinflussung
– kaum Beeinflussung

basal® oder Insulatard®) beachtliche Erfolge bringen. Ein Hochtitrieren der Insulindosis (Steigerung etwa alle drei Tage) bis zum Erreichen der Ziel-Nüchtern-Blutzuckerwerte von 100–120 mg/dl ist in der Regel problemlos möglich.

Ein Wechsel auf neuere langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin – Lantus® oder Insulin detemir – Levemir®) wird derzeit von der Krankenkasse nur beim Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien bezahlt, bedeutet jedoch für den Patienten einen Gewinn an Sicherheit.

Häufig haben Patienten mit Typ-2-Diabetes das Problem, dass sie die hohen Nüchtern-Blutzuckerwerte durch den ganzen Tag hindurch „mitnehmen“ und dass der Blutzucker postprandial noch weiter ansteigt.

Können durch eine abendliche Insulinapplikation normale Nüchtern-Blutzuckerwerte erzielt werden, so gelingt es in sehr vielen Fällen auch untertags durch die „prandiale“ Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden befriedigende Blutzuckerwerte zu erzielen. Die begleitende Therapie mit Metformin sollte daneben fortgesetzt werden.

Gerade als „Einstieg“ in die Insulintherapie ist die einmalige spätabendliche Insulinapplikation für viele Patienten auch im ambulanten Setting unproblematisch zu erlernen und wird nach unserer Erfahrung auch positiv angenommen.

Um den Therapieerfolg überprüfen zu können und mögliche Spätkomplikationen beim Patienten hinten zu halten, sollte eine Kontrolle des HbA_{1c}-Wertes alle drei Monate fortgesetzt werden. Wie man auch den Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft entnehmen kann ist natürlich auch ohne Ausschöpfung sämtlicher oraler Therapieoptionen jederzeit die Einleitung einer Insulintherapie grundsätzlich möglich, wobei die Art der Insulintherapie von vielen Begleitfaktoren (Alter des Patienten, Essgewohnheiten, Compliance, Wunsch nach Flexibilität ...) abhängig ist.

Blutzuckersenkung alleine nicht ausreichend

Die medikamentöse Therapie des Patienten mit Typ-2-Diabetes umfasst heute mehr als den alleinigen Einsatz von oralen Antidabetika. Sie erfordert eine multifaktorielle Behandlung. Entsprechend der Pathogenese der Erkrankung weist eine Mehrzahl dieser Patienten ein metabolisches Syndrom mit Adipositas, Hypertonie und Hyperlipidämie auf.

Bezüglich der anzustrebenden Zielwerte (Hypertonie und Hyperlipidämie) werden Patienten mit Typ-2-Diabetes Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt gleichgestellt. Dementsprechend ist eine konsequente Therapie von Hypertonie und Hypercholesterinämie erforderlich. Die Steno-2-Studie konnte durch konsequente multifaktorielle Therapie eine deutliche Risikoreduktion in Hinblick auf definierte kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte zeigen (Gaede P. et al. N Engl J Med 2003; 348:383-393).

Tabelle 3

Zielwerte (BZ, Lipidprofil, BMI) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes		
	optimal	ausreichend
HbA _{1c} -Wert	< 6,5%	?
Arterieller Blutdruck bei diabetischer Nephropathie	< 130/80 mmHg < 125/75 mmHg	
LDL-Cholesterin	< 70 mg/dl	70–100 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 60 mg/dl	> 40/50 mg/dl
Triglyceride	< 150 mg/dl	150–200 mg/dl
BMI	< 25 kg/m ²	

Um die in Tabelle 3 gezeigten Zielwerte zu erreichen, ist meist der konsequente Einsatz von Statinen und Antihypertensiva (bei Vorhandensein einer Mikroalbuminurie primär ACE-Hemmer und/oder AT1-Blocker) notwendig. Begleitend sollte man jedem Diabetiker mit zumindest einem zusätzlichen Risikofaktor eine Therapie mit Thrombozytenaggregati-

onshemmer (ASS 100 mg) empfehlen, wobei diese Empfehlung auf Grund jüngerer Studiendaten mit fehlendem Outcomeerfolg kritisch zu hinterfragen ist.

Zusammenfassung

Das Ziel in der Behandlung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes besteht

darin, die Lebensqualität zu erhalten bzw. wiederherzustellen und durch die erwähnte multifaktorielle Behandlung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu verhindern. Letztlich kann dem Problem der Zunahme der Adipositas und damit des Typ-2-Diabetes nur durch entsprechend frühe Aufklärung und edukative Maßnahmen begegnet werden.

*FA Dr. Wolfgang Lang
KH Barmherzige Schwestern Linz
Interne II: Kardiologie
Leiter der Diabetesambulanz
Seilerstätte 4, A-4010 Linz
Tel.: 0732/76 77-47 71
Fax-Dw: -78 57
wolfgang.lang@bhs.at*

Contour TS mit „No Coding“ Technologie – jetzt Ordinationspaket gratis anfordern!

Viele Diabetiker müssen mehrfach täglich ihren Blutzuckerwert überprüfen. Die Richtigkeit dieses Wertes ist enorm wichtig für die benötigte Insulindosis oder für die richtige Einstellung des Blutzuckers mit Tabletten oder Diät. Eine Reihe von Messgeräten muss für jede neue Teststreifenpackung manuell vom Anwender kodiert werden. Diese Kodierung bildet jedoch eine häufige Fehlerquelle in der Selbstkontrolle. Der Grund: Ein nicht korrekt kodiertes Gerät liefert oft ungenaue Ergebnisse.

Falschkodierung ist weit verbreitet

Eine jüngst von Prof. Raine durchgeführte Studie beweist, dass das Einstellen der Messgeräte auf eine neue Teststreifenpackung ein kritischer Punkt beim Diabetesmanagement ist.

Die falsche Kodierung von Messgeräten tritt häufig bei Diabetikern auf, die manuell zu kodierende Messgeräte verwenden, selbst wenn Patienten an einer Geräteschulung teilgenommen haben.

1 von 6 – oder ca. 16% – der Patienten kodieren ihre Geräte falsch (Chip oder Programmnummer), wobei sich erstaunlicherweise bei Typ-I- und Typ-II-Patienten kein signifikanter Unterschied bei den Falschkodierungen zeigte.

Die Studie hat deutlich gezeigt, dass ein falsch kodiertes Messgerät Abweichungen der Blutzuckerwerte liefert und somit falsche Entscheidungen bezüglich der weiteren Behandlung einhergehen. Viele Diabetiker ahnen nicht, wie wichtig die richtige Kodierung für ihre eigene Gesundheit ist. Falsch kodierte Geräte können zu Messungen führen, deren Ungenauigkeit im Durchschnitt bei 43% Abweichung vom richtigen Messwert liegt!

Eine weitere von Prof. Raine durchgeführte Studie beschäftigt sich mit der Frage nach den Auswirkungen eines falsch kodierten Messgeräts auf die Berechnung der Insulindosis.

Die Auswertung dieser Studie brachte ein erstaunliches Ergebnis: Kodierungsfehler können in signifikanten Insulindosierungsfehlern resultieren. (Das Risiko eines Insulin-Dosierungsfehlers von zwei Einheiten liegt bei 50%). Deutlich besser schneiden hier Messgeräte ab, die das Kodieren selbst übernehmen – darunter das Contour TS® von Bayer HealthCare.

BAYER Contour TS Austauschaktion

Bayer bietet Ihnen und Ihren Patienten die Möglichkeit mit der gerade laufenden

Austauschaktion von Altgeräten auf das neue Contour TS umzusteigen.

Derzeit sind Altgeräte (z.B. Geräte, die noch kodiert werden müssen) in Österreich weit verbreitet.

Wenn Sie bei dieser österreichweiten Aktion teilnehmen möchten, fordern Sie bitte unter der Gratis Hotline 0800/220 110 gratis das Contour-TS-Ordinationspaket sowie das Ankündigungsposter für den kostenlosen Abtausch zum Anbringen in Ihrer Ordination an.

Somit können Sie auch in Ihrer Ordination die Messung mit einem, auf dem neuesten Stand der Technik befindlichen Messgerät anbieten und für Ihre Patienten den unkomplizierten Umstieg ermöglichen.

Geben Sie dieses Plus an Sicherheit an Ihre Patienten weiter und fordern Sie noch heute Ihr kostenloses Ordinationspaket an!

Weitere Informationen unter www.bayerdiabetes.at oder unter der kostenlosen Infohotline: 0800/220 110

So einfach geht das bei Bayer Diabetes Care – und einfach gewinnt im Leben mit Diabetes!
FB

Asthma und COPD – bewährte und neue Therapien im Überblick



Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke

COPD: „Raucherkrankheit Nummer eins“

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung – COPD – ist heute eine Volkskrankheit, die ungefähr 5–10% der Bevölkerung, insbesondere Männer, betrifft. Die Häufigkeit der Erkrankung steigt kontinuierlich. Aufgrund der Komorbiditäten (hypoxiebedingte Herzkreislauferkrankungen: (KHK, Herzinfarkt, Rechtsherzinsuffizienz, ischämische Insulte) ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung eine gefährliche Erkrankung. Im Jahr 2020 wird die chronisch obstruktive Lungenerkrankung laut WHO-Schätzung die dritthäufigste Todesursache sein. Die COPD ist eine langsam fortschreitende Krankheit, die meist erst jenseits des 40. Lebensjahres manifestiert. Der Risikofaktor Nummer eins ist das Rauchen, Kardinalsymptom ist die Belastungsdyspnoe. Leider werden die ersten Symptome der COPD allzu oft ignoriert, womit die Chance auf eine frühzeitige Behandlung zumeist nicht wahrgenommen wird. Das Diagnostikum der Wahl ist die Lungenfunktion.

Präventive Maßnahmen gegen COPD liegen auf der Hand und werden derzeit erfreulicherweise auch öffentlich diskutiert: NICHTRAUCHEN! Untersuchungen haben gezeigt, dass allein durch Nichtrauchen die fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion zu bremsen ist und der Patient länger leistungsfähig bleibt. Insbesondere die Invalidisierung der Patienten durch Hypoxie wäre zumindest teilweise zu vermeiden.

Genetik mag bei der Entwicklung der COPD eine Rolle spielen, die derzeit wichtigste genetische Ursache ist der homozygote Alpha-1-Antitrypsinmangel (Genotypus ZZ). Eine Screeninguntersuchung bei COPD-Patienten ist notwendig und gerechtfertigt. Bei positivem Befund ist auch eine Familienuntersuchung für diese autosomal rezessiv vererbte Erkrankung angezeigt. Obwohl der Alpha-1-Antitrypsinmangel nur für zirka 1% aller COPD-Fälle verantwortlich ist, erscheint aufgrund der Häufigkeit der COPD und ihrer steten Zunahme auch dieser Prozentsatz von volksgesundheitlicher Relevanz.

Der therapeutische Ansatz bei COPD richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Tabelle 1 gibt über die derzeitige Stufentherapie nach GOLD Auskunft. Die GOLD-Klassifikation hat sich kürzlich insofern geändert, als Stadium 0 (at risk) herausgenommen wurde. Die Eckpfeiler der Therapie sind kurzwirksame Beta-Mimetika und Anticholinergika, Kombinationspräparate (inhalatives langwirksames Beta-Mimetikum und inhalatives Steroid) und das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium. Bei Exazerbationen wird oft systemisches Steroid verabreicht, nach Besserung kann es meist wieder ausgeschlichen werden – nur wenige Patienten benötigen eine Therapie über Monate. Neuere Therapien wie Phosphodiesterasehemmer (PDE-4, PDE-7) oder TNF- α -Blocker haben sich noch nicht als wirksam erwiesen.

Bei Patienten mit Hypoxie ($pO_2 < 55$ mmHg) besteht die Indikation zur Langzeitsauerstoffgabe, optimalerweise mit einem zusätzlichen Mobilgerät, sodass der Patient mit Sauerstoff seinen täglichen Verrichtungen/Erledigungen wieder nachgehen kann. Bei ausgedehnten Emphysembullae in den Oberlappen kann eine chirurgische Volumsreduktion erwogen werden. Durch eine neue Technik mit Ventilen, die zu Atelektierung der nachgeschalteten Lungenanteile führen, ist eine Volumsreduktion auch mittels Bronchoskop möglich, womit ein chirurgischer Eingriff vermieden werden kann.

Die pulmonale Rehabilitation nimmt eine zentrale Stelle in der Therapie ab COPD GOLD II, insbesondere bei Stadium III und IV, ein. Hier gilt das Ziel, den Patienten wieder in den Alltag zu integrieren. Rehabilitation sollte unter

Tabelle 1

Medikamentöse Therapie der COPD				
Stufenplan nach GOLD – global initiative for obstructive lung disease*				
COPD	I mild	II moderat	III schwer	IV sehr schwer
FEV1/VC	< 70%	< 70%	< 70%	< 70%
FEV1	> 80%	50–80%	30–50%	< 30%
	+ Vermeidung von Risikofaktoren, Grippeimpfung			
	+ kurzwirksames Beta-2-Mimetikum/Anticholinergikum (wenn nötig)			
		+ langwirksames Beta-2-Mimetikum/Anticholinergikum		
		+ pulmonale Rehabilitation		
		+ inhalatives Steroid (bei rezidivierenden Exazerbationen)		
			+ Langzeitsauerstoff – LTOT	
			+ Volumsreduktion	

* Am J Res Crit Care Med. 2007; 176: 532-555.

ärztlicher Aufsicht nach einem Trainingsprogramm mit täglichen Trainingseinheiten durchgeführt werden.

Ein bisher wenig beachteter Punkt ist die richtige Ernährung, da COPD aufgrund der chronischen Inflammation eine Systemerkrankung ist: Osteoporose, Hormonmangel, erhöhter Energiebedarf mit Muskelabbau bis hin zur respiratorischen Kachexie. Bemerkenswert ist, dass nach Eisner (Eisner MD. Resp Res. 2007; 8: 7.) nur 24% der COPD-Patienten normalgewichtig sind (BMI 18,5–24,9), 3% der Patienten sind mit einem BMI < 18,5 deutlich untergewichtig. Bei weitem das größte Problem ist die Adipositas permanens, da 53% der COPD-Patienten einen Body-Mass-Index > 30,0 haben. Diese Tatsache stellt den Therapeuten vor ein multifaktorielles Problem, zu dessen Lösung fachübergreifende Konsultationen (Gastroenterologen, Diabetologen und Ernährungsspezialisten) erforderlich sind (Tabelle 2).

Tabelle 2

Ernährungsmedizinische Therapieziele bei COPD
<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellung des ermittelten Bedarfes an Nährstoffen und Energie • Aufrechterhaltung eines adäquaten Gewichts • Aufrechterhaltung einer adäquaten Muskelmasse • Verbesserung der antioxidativen Kapazität • Verbesserung des Vitamin- und Mineralstatus • Stärkung der Immunabwehr • Verminderung von gastrointestinalen Beschwerden • Prävention oder Linderung möglicher Begleiterkrankungen • Erhaltung der Lungenfunktion

Asthma bronchiale: „problematischste Komplikation allergischer Erkrankungen“

Asthma bronchiale betrifft heute 8–10% der Bevölkerung, Tendenz steigend. Das ist nicht verwunderlich, zumal Asthma bronchiale zu gut 70% allergischer Ursache ist, und Allergien mit einer Häufigkeit von ungefähr 20% eine weite Verbreitung haben. Das häufigste Krankheitsbild ist die allergische Rhinokonjunktivitis. Um Allergien rechtzeitig und adäquat behandeln zu können, muss die Diagnostik bei Verdacht auf eine Allergie unverzüglich durchgeführt werden (Anamnese, Hautpricktest, spezifisches IgE im Blut und Lungenfunktion).

So gut auch die Therapie der Allergien heutzutage ist, wie sieht es mit Allergie-

Tabelle 3

Medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale Stufenplan nach GINA 2006 – Global Initiative for Asthma				
	intermittierend	persistierendes Asthma bronchiale		
		leicht	mittelgradig	schwer
FEV1/VC	> 70%	< 70%	< 70%	< 70%
FEV1	> 80%	> 80%	50–80%	< 50%
	+ kurzwirksames β -Mimetikum			
	+ inhalatives Steroid (low dose) od. Leukotrienantagonist			
	+ langwirksames Beta-Mimetikum			
	+ inhalatives Steroid (high dose)			
	+ Leukotrienantagonist			
	+ orales Steroid			
	+ Omalizumab			

prävention aus – ist das überhaupt möglich? Allergien sind erblich. Wenn beide Elternteile Atopiker sind, so besteht für Kinder eine 40%ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls an einer Allergie zu erkranken. Forschungsergebnisse der letzten Jahre belegen, dass eine Mutation des Filaggringens, welches am Chromosom 1q21 sitzt (relevante Mutationen: R501X und 2282del4) eine signifikante Assoziation zu atopischer Dermatitis zeigt. Inwieweit Filaggrinmutationen für die Entstehung von Asthma bronchiale essentiell sind, ist derzeit kontroversiell.

Genetische Faktoren können wir nicht verändern, wie aber sieht es mit Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten aus? Dass unser westlicher Lebensstil mit dem Auftreten von Allergien assoziiert ist, ist bekannt, allerdings schwer zu ändern. Empfehlungen zu allergiearmen Diäten bei Schwangeren zur Vermeidung von Allergien bei den Kindern wurden sowohl aus den europäischen als auch aus den amerikanischen Guidelines aufgrund fehlender Wirksamkeit gestrichen. Wie weit ist eine postpartale Prophylaxe möglich? Entsprechend derzeitigem Wissen empfiehlt sich das Stillen des Neugeborenen über vier bis sechs Monate. Sollte das nicht möglich sein, empfehlen sich hydrolysierte Milchformulæ. Im ländlichen Bereich konnte von der Arbeitsgruppe um Erika von Mutius und Josef Riedler gezeigt werden, dass frühkindliche Exposition zu Kuhställen und Trinken unpasteurisierter Milch im ersten Lebensjahr das Allergierisiko deutlich senkt. So erfreulich diese Tatsache ist, so wenig ist sie für Großstadtmenschen umzusetzen.

Wie sieht es mit medikamentöser Prophylaxe aus? Die amerikanische Arbeitsgruppe um Guilbert (N Engl J Med. 2006; 354: 1985-1997.) hat 285 Kleinkinder mit hohem Risiko für die Entstehung von Asthma bronchiale über zwei Jahre mit

inhalativem Steroid oder Placebo behandelt. Die Verumgruppe hatte deutlich weniger Beschwerden. Nach zwei Jahren Therapie wurde das Steroid gestoppt und die Kinder über ein weiteres Jahr beobachtet. Ihre Klinik verschlechterte sich und erreichte die Symptomhäufigkeit der Placebogruppe. Somit ist inhalatives Steroid zwar klinisch wirksam, eine Allergieprävention ist aber nicht möglich. Inwieweit Vitamin-D-Mangel eine Rolle in der Entstehung von Asthma bronchiale spielt, ist ebenfalls noch ungeklärt.

Die einzig kausale Therapie der Typ-I-Allergie stellt nach wie vor die spezifische Immuntherapie dar. Die Immuntherapie kann nicht nur bei allergischer Rhinitis bis zu 90% Symptomreduktion erzeugen, sie kann auch die Entstehung beziehungsweise die Progression von Asthma bronchiale bremsen. In der inzwischen klassischen PAT-Studie (preventive allergy treatment) wurden 205 Kinder mit Rhinokonjunktivitis und leichtem Asthma bronchiale aufgrund einer Birken- und/oder Gräserallergie über drei Jahre subkutan desensibilisiert. Nach drei Jahren Immuntherapie zeigte ein signifikant geringerer Anteil der Kinder in der Verumgruppe Asthma bronchiale. Dieser Trend hielt sich in den Verlaufsuntersuchungen auch fünf und sieben Jahren nach Therapieende (Jacobsen L, Allergy 2007; 62: 943-948.). Auch die sublinguale Immuntherapie scheint einen protektiven Effekt zu haben, wie eine spanische Arbeitsgruppe zeigte (Di Rienzo V, Clin Exp Allergy. 2003; 33: 206-210.).

In der konventionellen Stufentherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen hat sich zuletzt 2006 eine Änderung ergeben (GINA-Guidelines 2006), so dass bei leichtem persistierendem Asthma bronchiale nun als Alternative zu inhalativem Steroid ein oraler Leukotrienantagonist gegeben werden kann

(Tab. 3). Eine pädiatrische Leitlinie wurde vor kurzem von Professor Riedler für Österreich erstellt, wobei auch Asthmaschulungsmaßnahmen inkludiert wurden (Wien Klin. Wochenschrift 2008; 120: 54-60.). Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass 80% der Asthmatiker auch an allergischer Rhinitis leiden. Auf eine adäquate Therapie der Rhinitis darf keinesfalls vergessen werden, da Patienten mit Rhinitis und Asthma bronchiale die schlechteste Lebensqualität haben.

An experimentellen Therapien konnte sich bis jetzt weder die Anti-IL-4-Therapie noch die Anti-IL-5-Therapie etablieren. Ein neuer Phosphodiesterasehemmer (PDE-4) zeigte zwar erfolgversprechende Ergebnisse, konnte aber bisher aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils (Nausea) nicht eingesetzt werden. Auch die Anti-TNF-alpha-Therapie konnte bisher nicht wirklich überzeugen. TNF-alpha ist ein essentieller Mediator bei neutrophilen Entzündungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Glomerulonephritis, ...). Bei schwerem Asthma bronchiale beeinflusst TNF-alpha, neben anderen, die Aggregation von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in den Atemwegen. Nur bei schwerem, therapierefraktärem Asthma bronchiale spielt die neutrophile Entzündung eine entscheidende Rolle. In einer klinischen Anwendung konnte Berry zeigen (New Engl J Med. 2006; 354: 697-708.), dass die Gabe des TNF-alpha-Antagonisten Etanercept zu einer signifikanten Lebensqualitätsverbesserung und einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) bei therapierefraktärem Asthma bronchiale führte. Die Verbesserung der Lungenfunktion konnte zuletzt (2008) auch die Arbeitsgruppe um Stephen Holgate zeigen.

Eine wirkungsvolle, wenn auch teure Behandlung steht seit einigen Jahren für Patienten mit allergischem, therapierefraktärem Asthma bronchiale bereit: der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab. Entsprechend des Gesamt-IgE-Spiegels (maximal 700 kU/l) und des Gewichts des Patienten wird Omalizumab vierzehntäglich oder monatlich subkutan appliziert. Omalizumab bindet an die IgE-Antikörper und inaktiviert sie, d.h. sie können nicht mehr an den hochaffinen Fc-epsilon-I-Rezeptor binden. Die IgE-mediierte Immunreaktion (Sofort- und Spätreaktion der Typ-I-Reaktion) und die IgE-assozierte Inflammationskaskade sind somit unterbrochen. Amerikanische Studien um Donald McGlashan,

Johns Hopkins University, Baltimore, haben gezeigt, dass unter Anti-IgE-Therapie die Fc-epsilon-I-Rezeptorenzahl abnimmt, somit auch auf Rezeptorebene ein „Desensibilisierungseffekt“ an der Zelle eintritt. Zuletzt wurden auch Berichte publiziert, dass Omalizumab auch bei Patienten mit IgE-Spiegeln jenseits der 700 kU/l erfolgreich eingesetzt werden kann.

Eine bisher nicht geklärte Problematik stellen „anaphylaktische“ Reaktionen gegen Omalizumab dar. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit wird berichtet, dass 39% (!) der Reaktionen bei der ersten Verabreichung auftraten. Es kann sich somit kaum um eine Vorsensibilisierung auf Omalizumab handeln. Wieweit hier IgE-Antikörper gegen Kohlenhydrate eine Rolle spielen – wie zuletzt bei Reaktionen auf Cetuximab berichtet – muss offen bleiben.

Die Therapie mit Omalizumab führt in der Regel zu einer Verbesserung der Lebensqualität, Abnahme der Exazerbationen und zu einer Reduktion der Steroidmedikation. Bisher haben wir im Wilhelminenspital fünf Patienten mit Omalizumab behandelt. Bei einer Patientin konnte der FEV1 innerhalb von

vier Monaten von 52% auf 79% und die FVC von 74% auf 95% verbessert werden. Klinisch ging diese Lungenfunktionsverbesserung mit einer deutlichen Zunahme an Lebensqualität einher, so kann die Patientin jetzt wieder Schi fahren.

Conclusio

Zusammenfassend sollte man Asthma bronchiale nach wie vor als eine der schwersten „Komplikationen“ der allergischen Erkrankungen ansehen. Eine Prävention existiert derzeit leider (noch) nicht, die symptomatische Therapie hat aber gute Fortschritte gemacht. Nach wie vor stellt die spezifische Immuntherapie – zumindest für eine Gruppe der Allergiker – die einzige kausale Therapie der Typ-I-Allergie mit der Option der Asthmaprävention dar.

*Univ-Doz. Dr. Felix Wantke
Wilhelminenspital, 2. Medizinische
Abteilung/Lungenabteilung
Montleartstraße 37, A-1171 Wien
Tel.: +43/1/49 150-22 01
felix.wantke@wienkav.at
Floridsdorfer Allergieambulatorium
Franz-Jonas-Platz 8/6, A-1210 Wien
www.faz.at*

Chronische Obstructive Pulmonary Disease – COPD

Dr. Wolfgang Pohl



Definition

„Chronic obstructive pulmonary disease – COPD“ ist eine progrediente Erkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible Atemflussbehinderung charakterisiert ist. Die Atemflussbehinderung ist das Resultat einer chronisch obstruktiven Bronchitis und einer Destruktion des Lungenparenchyms (Emphysem). Während das Emphysem als permanente Vergrößerung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen, verbunden mit einer Destruktion ihrer Wände definiert ist, handelt es sich bei der obstruktiven Bronchitis um eine inflammatorische Antwort der Bronchiolen verbunden mit einer Mukushypersekretion. Chronische Bronchitis und Emphysem treten üblicherweise gemeinsam auf.

Das Ausmaß der obstruktiven Bronchiolitis und des Emphysems ist unter den Betroffenen variabel. Wiederum patientenabhängig kann auch eine dem Asthma ähnliche bronchiale Überempfindlichkeit (Hyperreagibilität) bei einem geringen Anteil beobachtet werden.

Speziell bei fortgeschrittener COPD kann auch eine Systembeteiligung mit Inflammation der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden.

Ursächlich für die Entstehung der COPD wird eine langjährig inhalative Schadstoffbelastung verantwortlich gemacht. Pathogenetisch liegt eine inflammatorische Reaktion auf schädigende Stäube, Gase oder Dämpfe zugrunde. Als Hauptursache gilt weltweit der Tabakkonsum.

Epidemiologie

Die weltweite Prävalenz liegt bei 4–10%. Aufgrund der unzureichenden Sta-

tistik ist die Dunkelziffer weit höher anzusetzen.

Derzeit ist die COPD noch die fünfthäufigste Todesursache. Für 2020 wird aufgrund des Tabakkonsums, der demographischen Entwicklung und der langen pathogenetischen Latenz eine Steigerung bis zur dritthäufigsten Todesursache erwartet.

Seit 2007 gibt es für Österreich die ersten ausreichend verwertbaren statistischen Daten zur Prävalenz der COPD (Wien Klin. Wochenschrift 2007, 119: 513-518).

Derzeit kann von einer Prävalenz für alle COPD Stadien I–IV von 26,1% (26,6% bei Männern und 25,7% bei Frauen) ausgegangen werden. Eine behandlungsbedürftige COPD im Stadium II–IV lag bei 10,7% (10,3% bei Männern und 11,0% bei Frauen) vor. Somit haben 431.080 Österreicher über 40 Jahre eine COPD im Stadium II–IV. Für die Jahre 2010, 2015 und 2020 ist mit einem Anstieg von 6,8%, 15,9% und 25,2% für die COPD Stadien II–IV zu rechnen.

Klinische Präsentation

Anamnese

Der typische Patient mit COPD ist über 40 Jahre alt und hat mehr als 20 pack/years geraucht (pack/years = Packung/Tag x Jahre). Jüngere Patienten sollten auf einen genetischen Mangel auf Alpha-1-Antitrypsinmangel und/oder Asthma bronchiale untersucht werden.

Eine Berufsanamnese sollte in jedem Fall auf inhalative Schadstoffe (Metaldämpfe, Staub, Nitroverbindungen etc.) erfolgen. Eine frühkindliche passive Tabakrauchbelastung kann die Entste-

hung einer COPD begünstigen und sollte ebenso erfragt werden.

Symptome

Intermittierender oder persistierender chronischer Husten mit oder ohne Sputumproduktion ist das häufigste Symptom. Üblich ist anfangs ein Beschwerdemaximum morgens und in der kalten Jahreszeit. Später auch tagsüber und ganzjährig. Das Sputum ist meist mukös, seltener und besonders bei einer akuten Exazerbation puritid.

Atemnot zeigt sich anfänglich nur bei akuten Exazerbationen, später ständig bei intensiveren körperlichen Belastungen (Stiegensteigen) ab einer höhergradigen persistierenden bronchialen Obstruktion (FEV1 meist unter 50% des Sollwertes).

Das Ausmaß der Atemnot korreliert schlecht mit den Lungenfunktionswerten. Hämoptysen können vorkommen. Gewichtsverlust kann ab späteren COPD-Stadien wie III–IV auftreten.

Im Verlauf der COPD sind akute Exazerbation ein typisches Merkmal dieser Erkrankung, die eine Progression begünstigen. Eine exakte Diagnose der Exazerbation ist oft schwierig. Häufig wird zur Definition einer akuten Exazerbation eine Verschlechterung der COPD-Symptomatik, die länger als 24 Stunden andauert und eine Steigerung der üblichen Medikation erfordert, angesehen. Der Ausschluss anderer akuter pneumologischer bzw. kardialer Erkrankungen ist durch weiterführende diagnostische Maßnahmen erforderlich.

Eine frühzeitige Therapie der akuten Exazerbation beeinflusst auch die Progression der COPD wie die akute Ver-

schlechterung zur beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienz.

Tabelle 1

Physikalische Untersuchung

Die Sensitivität der körperlichen Untersuchung ist gering. Bei Fortgeschrittener COPD und insbesondere bei einer Exazerbation können ein verlängertes Expirium und trockene (Giemen, Pfeifen und Brummen) und seltener auch feuchte Rasselgeräusche gehört werden.

Tiefstehende, schlecht verschiebbare Lungenbasen und ein hypersonorer Klopfeschall sind ein Hinweis auf ein Emphysem, dann ist auch typischerweise das Atemgeräusch abgeschwächt und die Herztöne leiser.

Eine pulmonale Hypertension kann bei einem COPD-Stadium IV erwartet werden. Der 2. Herzton (verzögerter Pulmonalisschluss) ist dann gespalten und ein Systolikum im 4. oder 5. ICR parasternal links (Trikuspidalinsuffizienz) kann hörbar sein. Ein positiver Venenpuls, Hepatomegalie und USCH-Ödeme weisen auf ein dekompensiertes Cor pulmonale hin.

Diagnostische Hilfsmittel

Lungenfunktion

Die Spirometrie mit der Messung der langsamen (VC) und forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Einsekundenkapazität (FEV1) sowie das Verhältnis FEV1/FVC stellt die Basis zur Objektivierung der Atemflusslimitierung dar und kann in der täglichen Praxis einfach umgesetzt werden.

Die Ganzkörperplethysmographie dient zur Messung des intrathorakalen Gasvolumens, aus welchem sich gemeinsam mit der VC das Residualvolumen und die totale Lungenkapazität errechnen lassen. Das Residualvolumen und die totale Lungenkapazität sind bei fortschreitender COPD erhöht, während die Vitalkapazität vermindert ist. Diese Befundkonstellation repräsentiert das typische Bild der überblähten Lungen mit einem erhöhten Anteil an gefangener Luft (air trapping).

Die Bestimmung der Diffusionskapazität mittels CO eignet sich zur Quantifizierung eines Emphysems.

Unter den neueren Verfahren ist die Impulsoszillometrie zur Messung des

Schweregrade der COPD nach GOLD

Stadium I: leichte COPD	FEV1 > 80% Soll, FEV1/FVC < 70%
Stadium II: mittelschwere COPD	FEV1 < 80% Soll, FEV1/FVC < 70%
Stadium III: schwere COPD	FEV1 < 50% Soll, FEV1/FVC < 70%
Stadium IV: sehr schwere COPD	FEV1 < 30% Soll, FEV1/FVC < 70%

Widerstandes der kleinen Atemwege hervorzuheben, die besonders sensitiv eine Obstruktion der kleinen Atemwege erkennen lässt.

Nach der globalen Initiative für chronische Lungenerkrankungen (GOLD) werden vier Schweregrade unterschieden (Tabelle 1).

Arterielle Blutgasanalyse (BGA)

Die BGA mit pO_2 und pCO_2 können bei leichter COPD unauffällig sein. Bei Fortschreiten der Erkrankung findet man jedoch häufig eine Hypoxämie und bei schweren Verlaufsformen eine Hyperkapnie (FEV1 meist unter 1l). Eine Hyperkapnie bei COPD ist Ausdruck einer alveolären Hypoventilation, bedingt durch eine Insuffizienz der Atemmuskulatur.

Zu beachten ist, dass während des Schlafs der Gasaustausch schlechter sein kann und somit eine nächtliche Hypoxämie besonders bei fortgeschrittener COPD auftreten kann.

Bei einer persistierenden Hypoxämie steigt der Hämatokritwert durch kompensatorischen Anstieg der Erythropoese zur Kompensation des O_2 -Gehaltes im peripheren Blut.

Belastungsuntersuchungen

Der „6-Minute-Walktest“ wird als leicht reproduzierbarer Belastungstest in klinischen Studien angewandt. Dabei handelt es sich um jene Distanz, die ein Patient mit COPD in der Ebene in sechs Minuten zurücklegen kann.

Die Messung der Blutgase in Ruhe und unter Belastung eignet sich zum Nach-

34 Anzeige Plus 

Tabelle 2

Stufenplan der COPD-Therapie			
GOLD			
Stadium I	FEV1 > 80%	==>	kurzwirksames Bronchodilat., Raucherentwöhnung
Stadium II	FEV1 < 80%	==>	+ LABA, Spiriva®, Rehabilitation
Stadium III	FEV1 < 50%	==>	+ ICS (wenn häufig Exacerbationen)
Stadium IV	FEV1 < 30%	==>	+ LTOT, LVR, ev. LTX

weis einer Hypoxämie unter Belastung und somit zur Evaluierung eines Sauerstoffpflichtigen Emphysems.

Spiroergometrie mit Blutgasanalyse kann als das genaueste Verfahren angesehen werden, um das komplexe Organ Lunge funktionsanalytisch zu beschreiben. Wichtige Parameter zur objektiven Beurteilung der Leistungsfähigkeit sind der maximale oder Peak-O₂-Verbrauch und die Bestimmung der anerobenen Schwelle. Die Totraumventilation und das Atemäquivalent für CO₂ korrelieren mit dem Ausmaß einer Ventilations-/Perfusions-Verteilungsstörung.

Wegen seiner Verfügbarkeit wird es im Alltag zu selten eingesetzt. Die Domäne der Spiroergometrie ist die Abklärung einer unklaren Dyspnoe.

Bildgebende Verfahren

Im Thoraxröntgen zeigt sich ein Lungenemphysem durch ein abgeflachtes Zwerchfell mit vergrößertem Retrosternalraum, durch eine Rarefizierung der pulmonalen Gefäßstruktur und somit durch eine erhöhte Strahlentransparenz. Prominente zentrale Pulmonalgefäße lassen eine pulmonale Hypertension vermuten.

Ingesamt ist die diagnostische Sensitivität bei leichter bis mäßiger COPD eher niedrig (24% bei leichter COPD).

Die Computertomographie des CT-Thorax liefert wertvolle Informationen zur Verteilung eines Emphysems und ist unabdingbar zur Planung eines operativen Eingriffs (z.B. Lungenvolumenreduzierender Eingriff oder Bullektomie). Bronchiektasien, die besonders bei schwerer COPD häufig sind, können exakt lokalisiert und beschrieben werden.

Kardiale Funktionsprüfung

Eine Abweichung der anatomischen Herzachse nach rechts, ein inkompletter Rechtsschenkelblock, ein P-pulmonale sowie uncharakteristische ST-Verände-

rungen in den Ableitung V1–V3 stellen Hinweise für eine Rechtsherzbelastung im EKG dar.

Das EKG ist insgesamt insensitiv zur Diagnose einer rechtskardialen Belastung.

Die Echokardiographie ist dem EKG eindeutig zur Diagnose und Quantifizierung einer rechtskardialen Belastung überlegen. Eine geringe bis mäßige pulmonale Hypertension kann bei höhergradiger COPD oft nachgewiesen werden. Über den Nachweis einer Trikuspidalklappen-Insuffizienz kann der Druck in der A. pulmonalis ziemlich genau evaluiert werden.

Limitierend für dieses Verfahren kann ein bestehendes Emphysem sein, wodurch die Schallbedingungen stark beeinträchtigt werden können.

Alpha-1-Antitrypsin-Test

Vor allem bei jungen Patienten (< 40. LJ.) mit Lungenemphysem sollte eine Serumbestimmung von Alpha-1-Antitrypsin (Alpha-1-Proteinase-Inhibitor) zum Ausschluss eines Mangelsyndroms durchgeführt werden. Der Alpha-1-Antitrypsinmangel ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit. Der Mangel beruht auf einem Gendefekt und verursacht Störungen in der Lunge (Lungenemphysem) und der Leber (Leberzirrhose).

Therapie

Allgemeines

Um ein Fortschreiten der zumeist irreversiblen Schäden der COPD zu verhindern ist eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung unabdingbar.

Als zentraler präventiver Ansatz ist die Vermeidung von bekannten schädigenden Noxen, hier voran der Tabakkonsum, auszuschalten.

Nichtmedikamentöse Verfahren finden ihren Einsatz bei fortgeschrittener

COPD. Zur Standardisierung der Therapiestrategie dient ein Stufenplan nach den Richtlinien der österreichischen Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose (Tabelle 2) basierend auf die Einteilung der COPD nach GOLD.

Medikamentöse Therapie

Prävention (Raucherentwöhnung) und Früherkennung

Mit der Spirometrie kann durch longitudinale Untersuchungen der jährliche Abfall der Lungenfunktion an Hand der FEV1 objektiviert werden, die im Vergleich zu lungengesunden Personen (20–40 ml/Jahr) bei COPD-Patienten zwischen 50 und 120 ml/Jahr beträgt. Der jährliche Abfall der Lungenfunktion kann lediglich durch eine konsequente Nikotinkarenz signifikant beeinflusst werden. Demnach stellt die Raucherentwöhnung die effektivste präventive Maßnahme dar. Durch Nikotinersatztherapie und Medikamente kann das wichtige Aufklärungs- und Informationsgespräch zwischen Arzt und Patient, welches auf das persönliche Risikoprofil eingehen sollte, unterstützt werden. Durch die Kombination all dieser Maßnahmen können etwa 20% der Raucher langfristig entwöhnt werden.

Bronchodilatoren

Bronchienerweiternde Medikamente stellen die Basis jeder COPD-Therapie dar, wobei die inhalative Therapie der oralen oder intravenösen Applikationsform vorzuziehen ist. Zur Auswahl stehen kurz- und langwirksame Anticholinergika, kurz- und langwirksame Beta-2-Sympathikomimetika, langwirksame Theophylline sowie deren Kombinationen. Der Einsatz von Bronchodilatoren erhöht den Atemfluss, vermindert die Atemnot und verbessert die Leistungsfähigkeit. Grundsätzlich sollten diese Substanzen inhaliert werden (Dosieraerosol, Trockenkapseln, Turbohaler etc.), wobei bei Verwendung eines Dosieraerosols die Deposition der Wirksubstanz im Bronchialsystem durch die Zuhilfenahme eines „Spacers“ (Vorschaltkammer) verbessert wird.

Anticholinergika und Beta-2-Sympathikomimetika

Kurzwirksame Anticholinergika wirken bei COPD-Patienten bronchodilatatorisch und führen auch bei jenen Patien-

ten zu einer Bronchodilatation, die auf eine übliche Dosis eines Sympathikomimetikums nicht ansprechen. Sie gelten somit als Bronchodilatoren der ersten Wahl bei COPD. Das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium führt bei COPD-Patienten zu einer Bronchodilatation, die über 24 Stunden anhält (einfachere Handhabung führt zu höherer Compliance, höherer Effektivität, geringeren unerwünschten Nebenwirkungen). Schnell wirksame Beta-2-Sympathikomimetika sind wie kurzwirksame Anticholinergika als bedarfsorientierte Therapie bei allen COPD-Formen geeignet. Die Kombination eines Anticholinergikums mit einem Beta-2-Sympathikomimetikum hat in vielen Fällen einen additiven broncho-spasmolytischen Effekt und führt oft zu einer Erleichterung der Dyspnoe. Langwirksame Sympathikomimetika (z.B. Salmeterol, Formoterol) haben eine Wirkdauer von mindestens zwölf Stunden. Sie haben die kurzwirksamen Sympathikomimetika bei Patienten, die einer Dauertherapie bedürfen, abgelöst.

Theophylline

Theophylline wirken schwach bronchodilatatorisch, jedoch oft synergistisch zu inhalativen Bronchodilatoren. Eine zusätzliche antiinflammatorische Wirkung, Steigerung des Atemantriebs und Verbesserung der mukoziliären Clearance wird kontroversiell diskutiert. Trotz wissenschaftlich nicht belegter Daten wird die parenterale Gabe von Theophyllinpräparaten häufig in der akuten COPD-Exazerbation eingesetzt. Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen sind zu beachten.

Steroide

Aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage sind inhalative Kortikoide (ICS) bei gehäuften Exazerbationen in fortgeschrittenen Stadien (III und IV) indiziert. Zusätzlich sollten Patienten mit einer signifikanten Reversibilität der Obstruktion in der Lungenfunktion ICS erhalten. Die aktuelle Erweiterung der Datenlage hat zu einer IND-Erweiterung für Seretide forte ab dem Stadium II ($FEV_1 < 60\%$) geführt. In einer kürzlich publizierten Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Seretide forte eine Verlangsamung der Progression der COPD bewirken kann (Celli et al., 2008).

Systemisch verabreichte Kortikoide sollten der akuten Exazerbation vorbe-

halten bleiben. Im Regelfall sollte die Gabe systemischer Steroide die Gesamtdauer von 14 Tagen nicht überschreiten.

Mukolytika, Mukoregulatoren und Antioxidantien

Die Wertigkeit dieser Substanzen in der Therapie der COPD ist bis heute ungeklärt. Die Routineanwendung dieser Substanzen wird von keiner wissenschaftlichen Gesellschaft empfohlen. In ähnlicher Art und Weise bleibt die Wer-

tigkeit von Antioxidantien – insbesondere N-Acetyl-Cystein – weiterhin unklar. Eine breite Verwendung dieser Substanzen entbehrt derzeit jeder wissenschaftlichen Grundlage.

Vakzine

Die Influenzaimpfung ist bei Patienten mit COPD zu empfehlen. Die Impfung mit dem Pneumokokken-Vakzin ist individuell abzuwägen und kann aufgrund nicht ausreichender Daten nicht

34 Anzeige Plus 

generell empfohlen werden.

Antibiotika

Antibiotika werden bei Hinweisen auf eine bakteriell vermittelte akute Exazerbation der COPD eingesetzt, vor allem bei einer Verfärbung der Sputumproduktion. Eine Antibiotikaprevention ist jedoch selbst bei schweren Formen nicht indiziert.

Nichtmedikamentöse Therapie

Rehabilitation

Durch zahlreiche Studien konnte belegt werden, dass eine systematische Rehabilitation die Leistungsfähigkeit

Indapamid INTerpharm – eine generische Alternative von KWIZDA

Kwizda Pharma – Ihr österreichischer Partner im Blutdruckmanagement – stellt Ihnen seit 1. November 2008 das Generikum Indapamid INTerpharm in der Grünen Box zur Verfügung.

Indapamid INTerpharm ist zur Behandlung der essentiellen Hypertonie zugelassen und führt aufgrund seiner blutdrucksenkenden Wirkung zur Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie¹.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern nachgewiesen, dass Indapamid INTerpharm fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin). Außerdem verhält sich Indapamid INTerpharm glukosestoffwechselneutral, sodass es auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus angewandt werden kann.

Der 25%ige Preisvorteil² aber auch sein unverwechselbares Packungsdesign in frischen prägnanten Farben macht Indapamid INTerpharm für Sie und Ihre PatientInnen zur österreichischen Alternative zum Originalanbieter. *FB*

Kwizda Pharma GmbH.
Andrea Potuzak
Tel.: 059977-30 359
a.potuzak@kwizda.at

1. Quelle: Fachinformation Indapamid „Interpharm“ retard 1,5 mg-Filmtabletten, Stand 12/2007
2. Vergleich vs. Originator, Basis KKP März 2009

und Lebensqualität von COPD-Patienten günstig beeinflusst. Ein optimales Rehabilitationskonzept umfasst Kraft- und Ausdauertraining der oberen und unteren Extremitäten, eine Ernährungsberatung, Atemtherapie (Atemtechnik, Inhalationsschulung), Sozialhilfemaßnahmen und psychologische Betreuung der Patienten.

Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT)

Unterschreitet der Sauerstoffpartialdruck eine bestimmte Grenze ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$), so besteht die Indikation zu einer Langzeitsauerstofftherapie (LTOT > 16 Stunden/Tag). Neben der Raucherentwöhnung ist dies die einzige Therapie, die zu einer Verbesserung des Überlebens führen kann. Zu einer adäquaten Indikationsstellung gehört die Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes in Ruhe, bei Belastung und im Schlaf während einer stabilen Phase der Erkrankung.

Lungenvolumenreduktion (LVR)

Sollten die oben genannten Maßnahmen nicht ausreichen die Atemnot zu lindern, kann bei manchen Patienten eine Lungenvolumenreduktion (LVR) in Erwägung gezogen werden.

Die operative Lungenvolumenreduktion hat als Ziel, bei einem „heterogen verteilten Lungenemphysem“ die am stärksten erkrankten Lungenanteile zu entfernen, um die Überblähung zu reduzieren und die mechanischen Eigenschaften der Zwerchfellmuskulatur (Muskel-Längen-Beziehung) zu verbessern. In vielen Fällen kann dadurch die Atemnot des Patienten erleichtert und die Lebensqualität gesteigert werden.

Alternative zu diesem chirurgischen Eingriff werden derzeit auch neue – endoskopische – Methoden erforscht. Die entsprechenden Studien zu dieser Innovation sind derzeit noch nicht abgeschlossen.

Lungentransplantation

Patienten unter 65 Jahren mit einer prognostizierten Lebenserwartung von mehr als zwei Jahren sind Kandidaten für eine Lungentransplantation, wobei das Potenzial einer Rehabilitation gegeben sein muss. In spezialisierten Zentren kann mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50% bei Patienten mit COPD gerechnet werden, wobei nach jüngsten Studienergebnissen die Doppellungentransplanta-

tion der Single-Lung-Transplantation vorzuziehen ist. Postoperativ schwere Komplikationen sind die akute Abstoßung sowie Infektionen; bei Langzeitüberleben muss mit chronischer Abstoßung (Bronchiolitis obliterans) sowie weiterhin mit Infektionen gerechnet werden.

Zusammenfassung

Bei chronisch rezidivierendem Husten und/oder Vorliegen eines Risikofaktors für eine COPD sollte möglichst frühzeitig eine Spirometrie zum Einsatz kommen und die Verdachtsdiagnose COPD zu bestätigen.

Bei positivem Rauchverhalten ist eine Raucherentwöhnung frühzeitig anzubieten bzw. einzuleiten.

Aufgrund der Langzeitwirkung und der günstigen therapeutischen Breite ist Tiotropium ab Stadium II nach Gold primär als Therapie zu empfehlen. Die Kombination aus LABA plus Tiotropium wirken additiv bronchodilatatorisch.

Wenn indiziert, ist eine Langzeit-O₂-Therapie (LTOT) neben der Nikotinkarenz die einzige gesicherte lebensverlängernde Therapie.

Eine Rehabilitation mit aerobem Ausdauertraining sollte ab Stadium II zu Einsatz kommen. Chirurgische Maßnahmen stellen eine „Ultima-ratio-Therapie“ dar, um die Lebensqualität zu verbessern.

Literatur beim Verfasser

Dr. Wolfgang Pohl
FA für Lungenheilkunde
Ärztlicher Leiter des Institutes
für Clinical Research
ÖÄK-Diplom Sportmediziner
Hans-Kudlich-Gasse 11/2/5
A-2230 Gänserndorf
Tel.: +43/2282-60460
pohl.wolfgang@aon.at

Allergie im 21. Jahrhundert

Dr. Wolfgang Pohl



Allergische IgE-vermittelte Erkrankungen vom Typ I nach Gell und Coombs sind einem zunehmend rascheren Wandel unterworfen. Noch vor einigen Jahrzehnten waren Allergien eher seltene Erkrankungen. Zu Beginn des vorigen Jahrhunderts belief sich ihr Stellenwert auf Fallbeschreibungen. Die erste Fallbeschreibung eines allergischen Geschehens überhaupt war die Reaktion eines Wespenstichs bei Ramses II., 13. Jahrhundert v. Chr. Die Häufigkeit und auch die Klinik allergischer Reaktionen haben sich mittlerweile dramatisch geändert.

Die Prävalenz von Typ-I-Allergien nimmt besonders in den Industrieländern rasch zu. Zudem ist der Verlauf der Allergie häufig progressiv. Man spricht vom „Marsch der Allergie“ wenn sich eine Mono- zu einer Polysensibilisierung ausdehnt oder sich in Folge einer allergischen Rhinitis oder atopischen Dermatitis ein Asthma bronchiale entwickelt.

Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Asthmas aus einer Pollinosis oder atopischen Dermatitis liegt bei 30%. Vorschulkinder leiden zunehmend an allergischen Erkrankungen. Der Erkenntnisgrad zur Pathogenese machte besonders in den letzten beiden Dekaden große Fortschritte. Aufgrund gesicherter wissenschaftlicher Arbeiten liegt bei der Typ-I-Allergie eine immunologische Erkrankung vor, wobei T-Helfer-Lymphozyten (TH-1) eine zentrale Rolle zukommt.

Bei bis zu 80% der Asthmatiker lassen sich spezifische IgE-Antikörper nachweisen. Die Inhalation eines Allergens löst eine allergische IgE-vermittelte

Frühreaktion und eine zelluläre Spätreaktion mit Invasion von T-Zellen und Eosinophilen in der Nase, Bronchien oder Haut aus.

Allergien können mit einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität des Betroffenen verbunden sein. Für die Gesamtbevölkerung stellen sie eine beträchtliche volkswirtschaftliche Belastung dar. Hervorzuheben ist der Leidensdruck ganzer Familien, wenn mehrere Angehörige betroffen sind. Der gesellschaftliche Druck auf die Wissenschaft beschleunigt den Fortschritt, der das Verständnis für diese Erkrankung verbessert und stetig die Prävention und Therapie optimiert. Trotz verbesserter Behandlungsstrategien besteht in der Bevölkerung leider noch immer ein Informationsdefizit zur Prävention und Therapie allergischer Erkrankungen.

Epidemiologie

Tatsache ist, dass Allergien in den letzten 40 Jahren rasch an Häufigkeit zugenommen haben, die Daten sprechen von einer Verdreifachung. Diese Erkenntnis wird aktuell wissenschaftlich intensiv diskutiert.

Die Zunahme der Prävalenz lässt sich durch Vergleich objektiver Messwertergebnisse über größere Zeiträume belegen. Burr fand eine Prävalenzzunahme der bronchialen Hyperreagibilität mittels Laufbandtests an englischen Schulkindern zwischen 1973 und 1988 (Arch Dis Child 1989). Bei der atopischen Dermatitis war gleichfalls eine Zunahme zwischen 1958 und 1970 in England zu erheben (Buland BK, BMJ 1997). Hin-

sichtlich der allergischen Sensibilisierung und Heuschnupfen fand sich nach der deutschen Wiedervereinigung im Osten Deutschlands eine signifikante Zunahme (E. von Muntius, Lancet 1998).

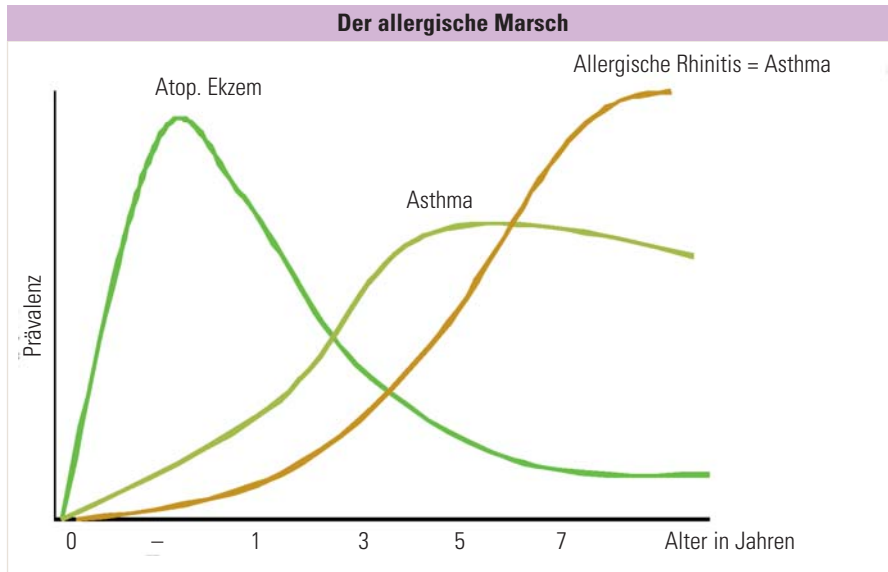
Weltweit besteht ein beträchtlicher Unterschied in der Prävalenz allergischer Erkrankungen. Die höchsten Werte lassen sich in den Industrieländern verzeichnen. Aufgrund aktueller ISAAC-Prävalenzzahlen liegt Österreich bezogen auf Asthma, Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis im international mittleren Bereich. Für Asthma liegen sie bei Volksschulkindern bei 10% und bei 13–15-Jährigen bei 12%. Betreffend Rhinokonjunktivitis bei Volksschulkindern liegt die Prävalenz bei 13%, bei 13–15-Jährigen bei 23%. Bei der atopischen Dermatitis besteht vom Vorschulalter bis zum 15. Lebensjahr ein abfallender Trend. Jüngere Erwachsene leiden zu 30% an einer allergischen Rhinokonjunktivitis und 8% an einem Asthma.

Hinsichtlich der Sensibilisierung geht der Trend in Richtung Polysensibilisierung. Derzeit sind mehr als 50% der Allergiker gegen mindestens vier Allergene sensibilisiert. Daraus ergibt sich auch eine Zunahme des individuellen Leidensdruckes.

Ursache und Pathogenese

In der Pathogenese werden zahlreiche Umwelteinflüsse wie Luftschadstoffe (Ozon, Schwefeldioxid, NO_x, Russpartikel), Passivrauchen, Ernährungsfaktoren und frühkindliche protektive Infektionen und genetische Faktoren diskutiert.

Abbildung 1



Aktuell scheint die Hygienehypothese am ehesten eine Erklärung für die rasche Zunahme der Allergien zu liefern.

Die Hygienehypothese postuliert, dass die Ursache für die Entwicklung einer TH-2-Dominanz in der verminderten Exposition gegenüber Mikroorganismen, insbesondere Bakterien und Parasiten, in den ersten Lebensmonaten liegt. Diese Annahme wird unterstützt durch die Beobachtung, dass die verstärkte Exposition gegenüber bakteriellen Lipopolysacchariden (Endotoxin) protektiv für die Allergieentwicklung sein dürfte. Erst kürzlich wurde die Annahme durch das „Bauernhofmodell“ in der publizierten Studie von Riedler et al. (Lancet 2001) erneut bekräftigt. Kinder mit intensiven Kontakt zu einem Stall und den dort lebenden Tieren hatten seltener eine allergische Erkrankung.

Endotoxine induzieren die Produktion von Interferon gamma und Interleukin-12 im Sinne einer TH-1-Antwort und verhindern so ein Überwiegen der allergiebahrenden TH-2-Dominanz. Der

genetische Stellenwert hat durch einen jungen Zweig der Genetik, der Epigenetik, wofür erst kürzlich der Nobelpreis für Medizin vergeben wurde, neue Nahrung bekommen.

Möglicherweise liefern epigenetische Faktoren das notwendige Bindeglied zwischen Umwelt und Genetik. Relevante Umweltfaktoren könnten die Struktur der Histone (Proteinträgersubstanz für die DNA) über eine Acetyl- oder Methylierung rasch – innerhalb einer Generation – verändern und so die beobachtete rasche Prävalenzzunahme über den Weg der Vererbung ermöglichen. Bekannt ist, dass das Risiko für Kinder, bei denen ein Elternteil eine allergische Erkrankung hat, 20–40% beträgt und wenn beide Elternteile erkrankt sind 40–80%.

Die Exposition gegenüber Allergenen führt innerhalb der Atemwege bei allergisch Sensibilisierten binnen Minuten zu Frühphasesymptomen mit Freisetzung von Histaminen, Proteasen, Cysteinyl-Leukotrien, Prostaglandinen und Zytokinen.

Histamin und Cysteinyl-Leukotriene (CysLT_e) von Mastzellen produzieren die Symptome der Frühphase wie Nasenlaufen, Nasen- und Augenjucken, zusammengefasst als allergische Rhinokonjunktivitis und Husten mit Atemnot. Vor allem wenn die Exposition zu dem Allergen fortbesteht, kommt es zu **Symptomen der Spätphase** wie verlegter Nase und anhaltender Atemnot.

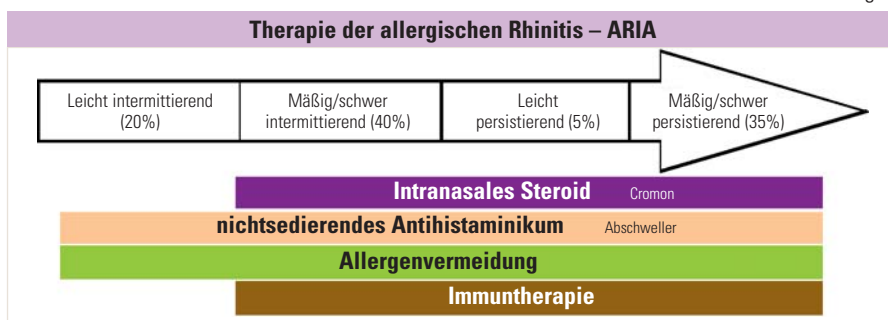
Verantwortlich für die **Spätphasensymptome** ist die systemische Rekrutierung von Entzündungszellen mit Infiltration der Atemwege, wobei die von den Zellen produzierten Zytokine letztlich relevant für die Immunpathologie sind: Eosinophile (ECP, EPO, MAP, IL-3, IL-5, GM-CSF), Basophile (Histamin, CysLT_e) und vor allem TH-2-Lymphozyten (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Erleichtert wird die Atemwegsinfiltration durch chemotaktische Faktoren und Adhäsionsmoleküle besonders von Interleukinen von TH-2 (L. Borish et al., 12:2003, J Allergy Clin Immunol). Eine wichtige Rolle kommen auch dendritischen Zellen (IL-1, IL-6, TNF) zu.

Als Komplikationen bzw. Folgezustände der Spätphasereaktion können allergische Komorbiditäten wie chronische, hyperplastische, eosinophile Sinusitis und Polyposis nasi und in den Bronchien ein „airway remodeling“ mit Verdickung der Basalmembran, Muskelhypertrophie und Hyperplasie der mucinösen Becherzellen entstehen.

Komorbiditäten haben eines gemeinsam, sie lassen sich nur schwer therapieren. Beim „airway remodeling“ ist üblicherweise auch eine hoch dosierte, inhalative Kortisontherapie nicht effektiv. Inhalative Allergien führen nahezu zeitgleich zu einer immunologischen Reaktion in den oberen und tiefen Atemwegen, auch wenn klinisch nur eine Rhinokonjunktivitis (RC) vorliegt. Das heißt, dass ein subklinisches Asthma häufig mit einer RC assoziiert ist. Da die Pathogenese in den oberen und tiefen Atemwegen sehr ähnlich abläuft, kann man von einer Erkrankung in allen Atemwegen sprechen „one disease in one airway“.

Zum natürlichen Verlauf der allergischen Erkrankungen gehört eine Progression der Rhinitis und/oder atopischen Dermatitis zum Asthma (bei 30% der Rhinitiker zu beobachten). Man spricht vom allergischen Marsch und Etagenwechsel der Erkrankung (Abb. 1).

Abbildung 2



Diagnose

Als Basisinstrumente zur Diagnose der Typ-I-Allergie zählen der kutane Prick- und der serologische RAST-Test. Weiterführend kommen im Einzelfall inhalative Provokationstests für die Nase und Bronchien zum Einsatz. In der Diagnostik und beim Therapieverlauf des Asthma bronchiale stellt die Spirometrie ab dem Schulalter ein unverzichtbares Instrument dar. Im Vorschulalter kommt zunehmend die Impulsoszillometrie als neues, weitgehend mitarbeitersunabhängiges Lungenfunktionsverfahren zum Einsatz.

Prophylaxe und Therapie

In der Prophylaxe unterscheidet man eine Primär- und eine Sekundärprophylaxe zur Vermeidung der Allergie. Ein gewisser protektiver Effekt wird der Muttermilch und hypoallergener Nahrung (Hydrolysat-Formulamilcharten) bis zum sechsten Lebensmonat zugesprochen. Ob Nahrungsmittelfaktoren und Probiotika als protektiv empfohlen werden können bleibt derzeit noch offen.

Als Sekundärprophylaxe versteht man das Verhindern einer allergischen Sensibilisierung zur Entwicklung einer Erkrankung bzw. die Ausweitung der Sensibilisierung in Richtung Polysensibilisierung. Verhindern kann man diesen Verlauf nicht immer. Zur Anwendung sollten z.B. milbendichte Überzüge, Vermeidung von Tierkontakten und eine systemische Immuntherapie (SIT) kommen. Bei der SIT konnte mittlerweile in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass sie sowohl präventiv als auch kurativ wirkt. Der allergische Marsch in Richtung Polysensibilisierung wie zum Asthma kann durch den frühzeitigen Einsatz der SIT gebremst werden.

In der Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis stehen nach der Prävention Antihistaminika (AH-1) an erster Stelle. Die AH-1 der dritten Generation wie Levocetirizin (Xyzall®), Desloratadin (Aerius®) und Fexofenadin (Telfast®) zeichnen sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil wie keine Verlängerung der QT-Zeit und seltener Müdigkeit aus. Ältere Antihistaminika wie Cetirizin und Loratadin können unter Berücksichtigung der NW nach wie vor eingesetzt werden. AH-1 stehen in unterschiedlicher galenischer Form als Tabletten, orale Tropfen, bzw. Augentropfen und als Saft zu Verfügung.

Abbildung 3

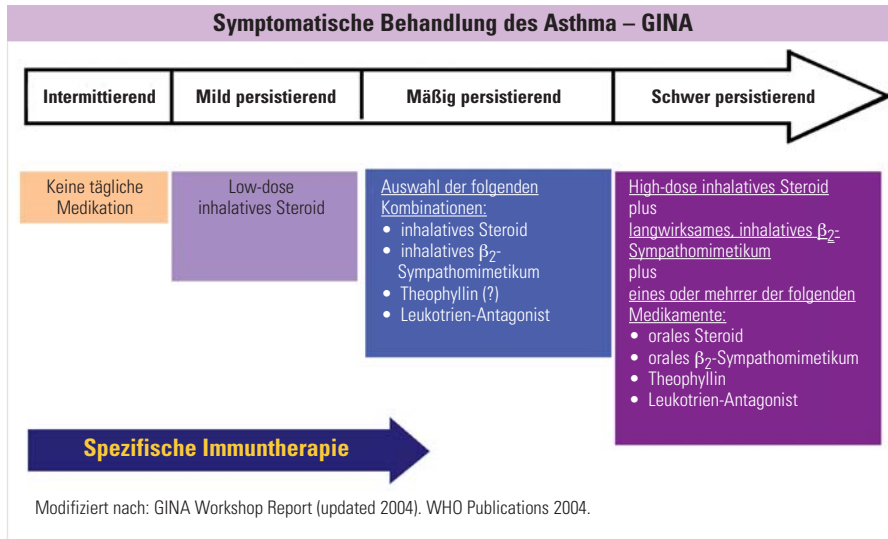


Tabelle 2

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma GA²LEN: Global Allergen and Asthma European Network
Update: Allergen Immunotherapy • J Allergy Clin Immunol 2007; 119:881-91

	SCIT	SLIT
• Allergische Rhinitis	Ib	Ia
• Allergisches Asthma	Ia	Ia
• AR Kinder	Ib	Ia
• Langzeitwirkung	Ib	IIa
• Prävention von Asthma	Ib	IIa

inhalative Kortikosteroide (ICS) zum Einsatz kommen sollen Abb. 3). Bei Schulkindern gehören neben ICS Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast) zur antiinflammatorischen Basistherapie.

Die ARIA-Einteilung kann und soll auch als Hilfe zur IND-Erhebung einer systemischen Immuntherapie (SIT) herangezogen werden. Mittlerweile gibt eine Fülle von wissenschaftlichen Arbeiten mit Metaanalysen, welche die Wirksamkeit der SIT belegen (Abb. 3).

Die SIT kann in eine subkutane (SCIT) und sublinguale (SLIT), seit 2007 in Österreich verfügbare Gräserpollen-tablette unterschieden werden. Die SIT gilt als einzige kausale Therapiestrategie, die sowohl präventiv als auch therapeutisch effektiv ist.

Sie ist deutlich kostengünstiger als eine Standardtherapie über einen Zeitraum von zehn Jahren und verbessert den Symptomscore und den Medikamentenverbrauch und die bronchiale Hyperreaktivität. Der hohe Evidenzgrad ist besonders bei der SCIT gesichert.

Im pathogenetischen Wirkmechanismus der SIT spielen blockierende Antikörper für die IgE-Bindungsstellen an der Effektorzellen und ein Anstieg von IL-12 mit verstärkter Aktivität der T-Regulator-Zellen und der TH-1-Lymphozyten eine wesentliche Rolle. Eine SIT sollte generell über drei Jahre durchgeführt werden, wobei der Beginn in einem allergologisch spezialisierten Zentrum erfolgen sollte.

Zur Sicherheit sollte der Patient stets 30 Minuten nach erfolgter SCIT beim impfenden Arzt zur Beobachtung verweilen. Die häufigste NW ist eine Lokal-

Zu beachten ist, dass AH-1 nur bei Frühphasensymptomen, wie Nasenlaufen und Pruritus wirken. Bei Fortbestehen der Allergenexposition ist, bedingt durch den komplett anderen Pathomechanismus, ihre Effektivität bestenfalls nur gering über der von Placebos anzusiedeln.

Bei Fortbestehen der Allergenexposition kommt es zu einer zunehmenden Behinderung der Nasenatmung mit Verstopfung. Ab diesem Stadium sollten intranasale Kortikoide (INC) zum Einsatz kommen. Auch hier gibt es unterschiedliche Präparate, die sich in ihrer Pharmakokinetik und -dynamik unterscheiden (Tabelle 1).

Zu beachten ist, dass sich die anti-allergische Wirkung durch Kombination von AH-1 und nasalen Kortikoiden verstärken lässt. Ein gewisser Stellenwert in der Allergithherapie kommt auch Leukotrienrezeptorantagonisten (LRA) zu. In Österreich ist als einziger LRA Montelukast (Singulair®) verfügbar. Als Monotherapie der allergischen Rhinokonjunktivitis (RC) ist Montelukast einem AH-1 gleichzusetzen, wobei Montelukast auch eine antiinflammatorische Effektivität gegen das Asthma hat.

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist Montelukast als Monotherapie nur beim kindlichen Asthma Erfolg versprechend. Bei Erwachsenen ist Montelukast eine Add-on-Therapie zur ICS-Therapie beim Asthma.

Da CyLTe ein wichtiger chemotaktischer Faktor für Eosinophile sind, ist es nicht überraschend, dass sie in publizierten Arbeiten in der Therapie der chronischen hyperplastischen eosinophilen Sinusitis und Polyposis nasi eine gewisse Bedeutung haben.

Zur Systematisierung der allergischen Rhinokonjunktivitis als Risikofaktor für die Entstehung eines Asthma wurde die Einteilung nach ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) entwickelt (J Allergy Clin Immunol 2001). Nach der ARIA-Einteilung wird eine mild bis moderat-schwere intermittierende (< 4 Tage oder < 4 Wochen) von einer persistierenden (\geq 4 Tage/Woche und \geq 4 Wochen) Rhinitis unterschieden (Abb. 2).

Bei der Therapie des Asthma bei Erwachsenen sei auf die GINA-Empfehlung verwiesen, wobei ab Beschwerden von häufiger als 2x/Woche tagsüber und/ oder häufiger als 2x nachts/Monat

Tabelle 1

Pharmakokinetische und -dynamische Charakteristika topischer GKS

	Beclometason (Beconase®)	Budesonid (Rhinocort®)	Triamcinolon (Nasacort®)	Fluticason (Flixonase®)	Momentason (Nasonex®)
Relative Rezeptorempfindlichkeit	1345	935	361	1800	1960
Syst. Bioverfügbarkeit	15%	11%	20%	< 2%	< 1%
Lipophilie	2,80	2,85	1,17	3,46	3,58
Bindung an menschl. Nasenschleimhaut	2,88	1,67	keine Daten	4,28	3,69

reaktion, selten sind systemische NW wie Rhinitis und Müdigkeit, sehr selten Atemnot und Kreislaufversagen.

Verfügbar sind standardisierte Präparate gegen diverse Pollen (insbesondere Gräser, Birke, Ragweed und Beifuß), Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Katzenhaare. Besonders effektiv ist die SIT gegen Pollen. Je länger die Allergie besteht und je ausgeprägter das allergische Sensibilisierungsspektrum ist, um so weniger wirkt die SIT.

Folglich wird empfohlen, die SIT möglichst früh ab dem Zeitpunkt von belastenden Beschwerden im Bereich der oberen Atemwege, am besten noch vor Ausbruch eines Asthma, zum Einsatz zu bringen.

Schlussfolgerung

Die Herausforderung für den Arzt im Umgang mit Allergien nimmt zu. Besonders für den FA für Allgemeinmedizin gilt es, an eine Allergie zu denken und eine Zuweisung zur allergologischen Austestung an ein spezialisiertes Zentrum durchzuführen. Bei Vorliegen einer Typ-I-Allergie sollte immer auch nach einem Asthma bronchiale gescreent werden.

Derzeit gibt keine sichere Strategie zur Primärprävention einer allergischen Diathese.

Bei bestehender Allergie sollte stets, wenn durchführbar, eine Expositionsprophylaxe erfolgen. Liegt eine mäßig-

schwere AR mit oder ohne Asthma vor, ist eine SIT frühzeitig im Verlauf der Erkrankung zu diskutieren. Die SIT gilt als sicheres Verfahren in den Händen eines erfahrenen Arztes.

*Dr. Wolfgang Pohl
FA für Lungenheilkunde
Ärztlicher Leiter des Institutes
for Clinical Research
ÖÄK-Diplom Sportmediziner
Hans-Kudlich-Gasse 11/2/5
A-2230 Gänserndorf
Tel.: +43/2282-60460
pohl.wolfgang@aon.at*

Seretide Forte verlangsamt als einzige Pharmakotherapie die Progression bei COPD

Der Verlauf des forcierten expiratorischen Volumens der ersten Sekunde (FEV₁) gilt als ein wesentlicher Parameter für die Progression einer COPD. Patienten mit reduziertem FEV₁ haben unter anderem eine erhöhte Anzahl proinflammatorischer Zellen (wie z.B. CD8⁺-Lymphozyten), eine erhöhte Exazerbationsrate, eine verringerte Lebensqualität und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (Saetta et al., 1998; van Eden et al., 2008, Calverley et al., 2007). Die Verminderung der Progression der

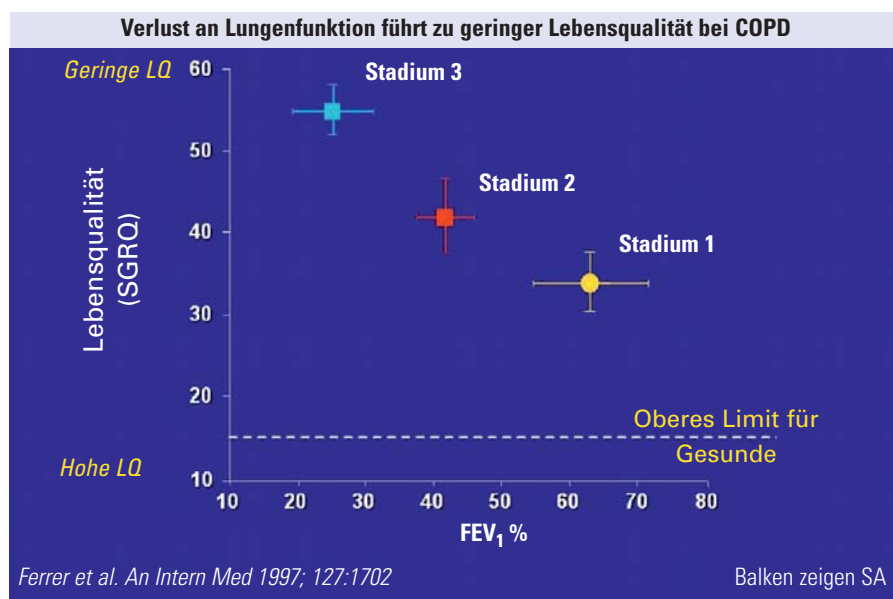
COPD ist deshalb in vielen COPD-Leitlinien ein primäres Ziel beim Management dieser Erkrankung.

Erstmalig konnte für eine Pharmakotherapie gezeigt werden, dass der Verlust an FEV₁ bei COPD-Patienten durch eine Erhaltungstherapie mit Seretide forte (2 x 1) über drei Jahre hinweg signifikant reduziert wird (Celli et al., AJRCCM 2008;178:332-338). Celli und Kollegen konnten bei fast 5.400 Patienten und über 26.000 Spirometriemessungen über



drei Jahre erstmals zeigen, dass etwa die Hälfte des jährlichen Lungenfunktionsverlustes bei Patienten unter einer Seretide forte-Therapie eingespart werden kann. Dieser Effekt spiegelte sich auch in der signifikant besseren Lebensqualität und der signifikanten Reduktion von Exazerbationen um 25–40%, je nach Schweregrad.

Aufgrund dieser Ergebnisse der TORCH-Studie (Calverley et al., NEJM 2007;356:775-89) ist Seretide forte als Erhaltungstherapie für Patienten mit COPD, mit einem FEV₁ < 60% des Normwertes und mehr als einer Exazerbation pro Jahr zugelassen und kann seit 1. März 2008 nach Erstverschreibung durch den Pneumologen IND kassenfrei (grüne Box) verschrieben werden.



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 AIRPLUS, Rainerstraße 1, 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

1/2009



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
Allergodil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiophilus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contour TS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grazax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nyzoc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seretide (Asthma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seretide (COPD)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tracleer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tygacil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Velmetia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wichtig!

Bei Literaturanforderung bitte unbedingt hier (Absender) signieren!

Titel, Name, Vorname

Straße, PLZ/Ort

Datum

UNTERSCHRIFT

Fax: 04263/200 74

verlagdermediziner

Reiftanzplatz 20, A-9375 Hüttenberg • Payer-Weyprecht-Straße 33-35, A-8020 Graz

Antibiophilus® - Kapseln, Antibiophilus® - Beutel. Zusammensetzung: 1 Kapsel zu 250 mg bzw. 1 Beutel zu 1,5 g enthält lebensfähige Keime von *Lactobacillus casei*, var. *rhamnosus* mit einer Mindestkeimzahl von 10^9 pro Gramm. **Hilfsstoffe:** Kapseln: Kartoffelstärke, Lactose, Maltodextrin, Natriumthiosulfat, Natriumglutamat, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid E-171; Beutel: Kartoffelstärke, Lactose, Maltodextrin. **Anwendungsgebiete:** Durchfälle unterschiedlicher Genese, insbesondere auch Behandlung von durch Antibiotikatherapie oder durch Strahlenbehandlung bedingten Durchfällen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **ATC-Klasse:** A07FA01 Zulassungsinhaber: Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.

Allergodil-Augentropfen. 0,5mg/ml. Augentropfen. **Zusammensetzung:** (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge) Azelastinhydrochlorid 0,05 % (0,5 mg/ml). Jeder Tropfen enthält 0,015 mg Azelastinhydrochlorid, als Hilfsstoffe Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel), Dinatriumedetat, Hypromellose, Sorbitol, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung und Vorbeugung der Symptome der saisonalen allergischen Konjunktivitis bei Erwachsenen und Kindern (ab dem Alter von 4 Jahren). Behandlung der Symptome der nicht-saisonalen (perennialen) allergischen Konjunktivitis bei Erwachsenen und Kindern (ab dem Alter von 12 Jahren). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe. **Pharmakodynamische Eigenschaften:** Antiallergikum, ATC Code: S01GX07. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Meda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Allergodil-Nasenspray: Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Die Lösung enthält 1 mg / ml Azelastinhydrochlorid. Ein Sprüstoß (0,14 ml) enthält 0,14 mg Azelastinhydrochlorid, als Hilfsstoffe Natriumedetat, Methylhydroxypropylcellulose, Zitronensäure, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumchlorid und gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) und zur Behandlung der perennialen allergischen Rhinitis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kinder unter 6 Jahren dürfen nicht mit Allergodil-Nasenspray behandelt werden. **Pharmakodynamische Eigenschaften:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Rhinologika; Antiallergika exkl. Corticosteroide, ATC-Code: R01AC03. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Meda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

MEDA
www.meda.at

NYZOC® 20 mg – Filmtabletten, NYZOC® 40 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Nyzoc 20 mg - Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin. Nyzoc 40 mg - Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: 149 mg Lactose wasserfrei (Nyzoc 20 mg - Filmtabletten) bzw. 298 mg Lactose wasserfrei (Nyzoc 40 mg - Filmtabletten), mikrokristalline Cellulose (E 460), prägelatinisierte Maisstärke, Butylhydroxyanisol (E 320), Magnesiumstearat, Talkum (E 553b). **Tablettenfilm:** Hydroxypropylzellulose (E 463), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b). **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie: Behandlung einer primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Kombination mit diätetischen Maßnahmen, wenn das Ansprechen auf diätetische und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliches Training und Gewichtsreduktion) nicht ausreichend ist. Behandlung einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie in Kombination mit diätetischen Maßnahmen oder anderen lipidsenkenden Behandlungsmethoden (z.B. LDL Apherese) oder falls diese Behandlungsmethoden nicht angewendet werden können. **Kardiovaskuläre Prävention:** Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind und in Verbindung mit der Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Simvastatin oder anderen Bestandteilen. Akute Lebererkrankung oder ungeklärte anhaltend erhöhte Serumtransaminasenwerte. Schwangerschaft und Stillzeit. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA Reduktasehemmer, ATC Code: C10AA01. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Nycomed Austria GmbH, St.-Peter-Str. 25, A-4020 Linz, Österreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0309].

Kurzinformation Pantoprazol Sandoz® 20mg - magensaftresistente Tabletten. OP zu 14 und 30 Stück. Pantoprazol Sandoz® 40mg - magensaftresistente Tabletten. OP zu 7, 14 und 30 Stück. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 20mg/40mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** der Farbstoff Ponceau 4R Aluminiumsalz (E124). **Anwendungsgebiete:** Pantoprazol Sandoz® 20mg: Zur Behandlung der leichten Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen, Schluckbeschwerden); zur Langzeit-Therapie und Prävention von Rezidiven bei Refluxösophagitis. Pantoprazol Sandoz® 40mg: Zwölffingerdarmgeschwür (Ulcus duodeni); Magengeschwür (Ulcus ventriculi); mittelschwere und schwere Formen der Speiseröhrenentzündung (Refluxösophagitis); Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen:** Pantoprazol 20mg/40mg sollte bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Pantoprazol 20mg/40mg nicht angewendet werden. Wie andere PPIs sollte Pantoprazol nicht mit Atazanavir verabreicht werden. **Wirkstoffgruppe:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer; **ATC-Code:** A02BC02. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Calciumstearat; mikrokristalline Cellulose; Crospovidon; Hydroxypropylcellulose (Typ EXF); Natriumcarbonat, wasserfrei; hochdisperses Siliciumdioxid. Überzug: Hypromellose; gelbes Eisenoxid (E172); Macrogol 400; Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1); Polysorbitol 80; Ponceau 4R Aluminiumsalz (E124); Chinolingelb Aluminiumsalz (E104); Natriumdodecylsulfat; Titandioxid (E 171); Triethylcitrat. **Drucknote:** Macrogol 600; Schellack; Povidon; Eisenoxid schwarz (E172); Eisenoxid gelb (E172). **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Austria. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekt sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Seretide Diskus junior 50/100 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Seretide Diskus standard 50/250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Seretide Diskus forte 50/500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Einzeldosis von Seretide enthält: 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolbinafoat) und 100, 250 oder 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine). **Klinische Angaben:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Adrenergika und Antiasthmatika, **ATC-Code:** R03AK06. **Anwendungsgebiete:** Asthma bronchiale. Seretide Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamen Beta2-Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: • bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder • bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Seretide 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD). Seretide ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD, mit FEV1 <60% des Normwertes (präbronchodilatatorisch) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder den sonstigen Bestandteil. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline Pharma GmbH., Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekten und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der „Austria-Codex Fachinformation“ zu entnehmen.

1. Galie N, et al. Lancet. 2008;371:2093-2100
2. Rubin LJ, et al. N Engl J Med. 2002;346:896-903
3. Channick RN, et al. Lancet. 2001;358:1119-1123
4. Fachinformation Stand per Juli 2008
5. Data on file, Actelion Pharmaceuticals

Fachkurzinformation

Tracleer® 62,5 mg/125 mg Filmtabletten.

Zusammensetzung: Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 62,5 mg bzw. 125 mg Bosentan (als Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Carboxymethylstärke-Natrium Typ A), Povidon, Glyceroldibehanat, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Triacetin, Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Ethylcellulose. **ATC-Code:** C02XX01 **Anwendungsgebiete:** Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei primärer idiopathischer und familiärer PAH, sekundärer PAH auf dem Boden einer Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Verbesserung des Krankheitsbildes wurde ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO/NYHA-Klasse II gezeigt. Tracleer® ist außerdem indiziert zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Sklerodermie-Patienten, die an digitalen Ulzerationen leiden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Bosentan oder einem der Hilfsstoffe. Child-Pugh-Klasse B oder C, d. h. mittlere bis schwere Leberfunktionsstörungen. Vor Behandlungsbeginn Erhöhung der Leber-Aminotransferasen, d. h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes. Gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin A. Schwangerschaft. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd., BSI Building 13th Floor, 389 Chiswick High Rd., London W4 4AL, United Kingdom. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Stand der Information:** Juli 2008. **Alle weiteren Informationen entnehmen Sie bitte der Austria-Codex-Fachinformation.**

Tygacil 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: Jede 5 ml-Durchstechflasche Tygacil enthält 50 mg Tigecyclin. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Tigecyclin. **Anwendungsgebiete:** Tygacil ist zur Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation): • Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen • Komplizierte intraabdominale Infektionen. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe können überempfindlich gegen Tigecyclin sein. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat Salzsäure, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). **Inhaber der Zulassung:** Wyeth Europa Limited, Maidenhead, Berkshire, Vereinigtes Königreich. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Tetracycline, ATC-Code: J01AA12. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** März 2008. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

1. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luneford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1979-1987.
2. Daten von MSD Österreich
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205.

Bezeichnung des Arzneimittels. Velmetia 50 mg/850 mg Filmtabletten. Velmetia 50 mg/1000 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H₂O) und 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon K29/32 (E 1201), Natriumdodecylsulfat, Natriumstearylfumarat. **Tablettenüberzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Velmetia ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Velmetia ist auch in Kombination mit einem Sulfonharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. **Gegenanzeigen:** Velmetia ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; diabetischer Ketoazidose; diabetischem Präkoma; mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie: Dehydratation, schweren Infektionen, Schock, intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln; akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie: Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich stattgefundenem Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörung; akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus; Stillzeit. **Inhaber der Zulassung:** Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN 11 9BU, Vereinigtes Königreich. Vertrieb in Österreich: Kwizda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD07. Weitere Angaben zu Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

