

DER MEDIZINER

Journal für Ärztinnen und Ärzte
Ausgabe 10/2008

P.b.b. • 04Z035830 M • Verlagspostamt: 8020 Graz • 17. Jahrgang

Diagnoseproblem
Cluster-Kopfschmerz?

verlagdermediziner

COVERSTORY

6 Cluster-Kopfschmerz hat viele Facetten
Prim. Priv.-Doz. Dr. Christian Lampl



Impressum

Verleger: Verlag der Mediziner. **Herausgeber:** Peter Hübler, Oliver Plank. **Geschäftsführer:** Oliver Plank. **Verlagsleitung:** Peter Hübler. **Projektleitung:** Peter Hübler, Oliver Plank. **Redaktion:** 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

Hypertoniebehandlung im Alter 8
Prim. Dr. Peter Dovjak

Gewichtszunahme bei Diabetes mellitus Typ 2: ein vermeidbares „Schicksal“? 14
OÄ Dr. Heidemarie Abrahamian

Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter 20
OA Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, Univ.-Prof. Dr. Martin Helmuth Borkenstein

Aktuelle Aspekte in der Diagnostik und Therapie bei Tinnitus 24
Dr. Andrea Vogel, Dr. Andreas Gschnait

Methotrexat – der Anker in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis 26
OÄ Dr. Ulrike Stuby, Ass. Dr. Herwig Pieringer

Die überaktive Blase – worunter leidet der Betroffene am meisten? 30
Neues zur Pathophysiologie und Therapie
Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher

Neue Trends in der postoperativen Schmerztherapie 34
Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar

Epilepsie im Alter – klinische Besonderheiten und therapeutische Schwierigkeiten 36
OÄ Dr. Iris Unterberger

FORUM MEDICUM

Splitter 5

Dr. Heidemarie Abrahamian über MDDM und die Kunst, Diabetiker zu demaskieren 19

Vitamin C stört bei Harnuntersuchung 33
Contour TS Blutzuckermessgerät

Ordinationspaket jetzt gratis anfordern! 39

Fachkurzinformationen 43

DOKTOR PRIVAT

Wann ist eine Steuererklärung abzugeben 40
MMag. Dieter Hafner

Harte Zeiten und gute Chancen! 41
Gerhard Vollmann, CFP

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!

1-Jahres-Abo
+ DinersClub Gold Card

um nur € 39,-
pro Jahr (mehr auf Seite 42)

42 Anzeige Plus +

Anzeige Plus 42

Zuviel chronisch Darmkranke

Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation usw. treten bei vielen so häufig und heftig auf, dass die Patienten sich ausgesprochen unwohl fühlen und über „Darmbeschwerden“ klagen. Chronisch Kranke sollten gastroenterologisch abgeklärt werden; jeder vierte Österreicher ist so ein Fall.

Die ständigen Irritationen im Darm machen die Schleimhaut besonders sensibel. Bei einer Antibiotikagabe reagieren die Darmkranken dann häufig mit



Durchfall oder unspezifischen Darmbeschwerden.

Antibiophilus® kann als Darmschutz schon vom ersten Tag der Antibiotikatherapie an gegeben werden. Das Medikament enthält den Lactobacillus Casei Rhamnosus (LCR35 LC) in hoher Dosierung, der gegen die meisten Antibiotika unempfindlich ist.

Antibiophilus ist überdies das erste probiotische Medikament, das bei allen Patienten indiziert ist. Es wird von Säuglingen, Schwangeren und stillenden Müttern genau so gut vertragen wie von geriatrischen Patienten, chronisch Kranken mit Immunschwäche oder Krebspatienten.

Für Kinder, ältere Patienten und bei höherem Tagesbedarf steht Antibiophilus im praktischen Beutel zur Verfügung. In etwas Flüssigkeit eingerührt wird so Antibiophilus getrunken. Für alle anderen Patienten gibt es das Präparat in Kapselform. Im Herbst, in der „Antibiotikazeit“, sind zwei OP Antibiophilus kassenfrei zu empfehlen.

Noax Uno® – bewährter Wirkstoff mit neuer Galenik

Mit nur eine Tablette am Tag 24h gegen den Schmerz: Mit Noax Uno® (Tramadol Hydrochlorid) steht seit Juli 2008 eine neue Tramadol Once-A-Day Formulierung (24h Dosierungsintervall) zur Verfügung. Mit nur eine Tablette am Tag werden kontinuierliche und wirksame Plasmalevel erzielt. Plasma-Peaks, die für das Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich sein können, treten bei Noax Uno® im Gegensatz zu 2x täglich – Retardformen nicht auf.

Schnelle & lange Wirkung

Eine Besonderheit von Noax Uno® ist die 2-Phasen-Galenik. Die Tabletten bestehen aus einem schnell-freisetzenden Teil (Tablettenmantel mit 25% des Wirkstoffes) und einem stark retardierten Tablettenkern, der 75% des Wirkstoffes enthält. Die analgetische Wirkung tritt innerhalb von ein bis zwei Stunden ein und der Wirkstoff wird über weitere 22 Stunden

kontrolliert und kontinuierlich abgegeben. Die nur einmal tägliche Tabletten-gabe fördert die Compliance der Patienten und ermöglicht einen analgetischen Schutz über 24 Stunden. Noax Uno® gibt es zu 100 mg und 200 mg zu jeweils 10 und 30 Stück. Seit 1. Juli 2008 ist Noax Uno in der Green Box.

Infos bei Mag. (FH) Monika Cochlar
CSC Pharmaceuticals
Gewerbestr. 18–20, A-2102 Bisamberg
Telefon 02262/606-241
m.cochlar@csc-pharma.com



Lebenslänglich?

Elisabeth Dostal, Ernährungsmedizinerin und Laborfachärztin, empfiehlt bei positiver Laktoseintoleranz (durch Atem- oder Bluttest nachgewiesen) unbedingt einen Laktose-Gentest anzuschließen, da nur bei erblich bedingtem Laktasemangel eine lebenslange Laktosekarenz bzw. Laktasesubstitution eingehalten werden muss.

Folgen beim Nichteinhalten sind ein im Vollblut nachweisbarer Mangel an Spurenelementen (z.B. Zink, Selen) sowie bei Jod/Harn – mit erheblichen Auswirkungen auf Schilddrüsen-, Darm-, und anderen chronische Erkrankungen.

Infos und Testdurchführung:
Labor Dr. Dostal, Saarplatz 9,
A-1190 Wien, Telefon 01/368 24 72



Spürnase

Wenn Sie irgendwo den jungen Psychologen sehen – Achtung! Christian Rohrauer interessiert sich für Ärzte; hört, was sie zwischen den Zeilen sagen. Versucht professionell Bedürfnisse auszuloten, aber auch den Berufsärger fassbar zu machen. Als Markt- und Meinungsforscher bei Elisabeth Schütz sorgt er dafür, dass Ärzte wirklich verstanden werden und sich die Industrie auf das Wesentliche konzentriert. Seine Daten rücken so manchen Irrglauben zurecht. Er checkt staubtrocken den Wert von Servicetools und misst die Patientenzufriedenheit. „Alle brauchen objektives Feedback!“ sagt Rohrauer, erreichbar unter Telefon 01/42 73 348.

Cluster-Kopfschmerz hat viele Facetten



Priv.-Doz. Dr. Christian Lampl, Präsident der Österr. Kopfschmerzgesellschaft

Im Lehrbuch ist das Bild des Cluster-Kopfschmerzes klar: Streng einseitiger bohrender, brennender Schmerz in der Schläfen- und Augenregion, Tränenfluss, Augenrötung, Lidödem, einseitige Rinorrhö, Schwitzen und Rötung der betroffenen Gesichtshälfte, häufig begleitet von einem Horner-Syndrom. Er tritt über Wochen bis Monate, manchmal aber auch nur wenige Tage in mehrmals täglichen Anfällen, den so genannten Clustern, auf – vor allem im Frühjahr und Herbst, oft in der Nacht. Dazwischen können Pausen von Monaten bis Jahren liegen. Typisch ist auch eine Bewegungsunruhe – die Patienten können nicht mehr stillsitzen und schon gar nicht liegen. Männer sind davon etwa fünfmal häufiger betroffen als Frauen. So weit so klar. In der „freien Wildbahn“ sieht die Situation allerdings anders aus – nämlich weit weniger deutlich.

Diagnostische Herausforderung

Einer Handvoll diagnostizierten Patienten steht in Österreich eine riesige Dunkelziffer gegenüber. Zwar gibt es für Österreich selbst noch keine epidemiologischen Daten, wenn man aber deutsche Zahlen, z.B. von S. Evers im Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2007 als Vergleich heranzieht, kommt man auf zumindest mehrere tausend Patienten für Österreich. Diagnostiziert ist derzeit nicht einmal ein Zehntel.

Die Ursachen des Cluster-Kopfschmerzes sind nach wie vor nicht restlos geklärt. Als Auslöser wird heute eine Erkrankung des Hypothala-

mus vermutet, der „Schaltzentrale“ für den Schlaf-Wach-Rhythmus. Durch noch unbekannte Einflüsse wird der Nervus trigeminus stimuliert – deshalb die typisch einseitigen Kopfschmerzen.

Triggerfaktoren sind neben Alkohol und Nikotin Histamin und Nitroglycerin. Aber auch Lebensmittel und Zusatzstoffe können einen Cluster auslösen. Beispiele sind Glutamat, Käse, Tomaten und Schokolade. Bei manchen Patienten führen auch länger dauernde körperliche Anstrengung oder starke Emotionen zum Kopfschmerz.

Häufig ist es für den Arzt gar nicht so einfach, einen Cluster-Kopfschmerz als solchen zu erkennen. Oft weisen Patienten nicht das Vollbild eines Cluster-

Kopfschmerzes auf, und die meisten kommen mit ihrem Kopfschmerz erst nach Abklingen einer Episode zum Arzt – ohne die genaue Lokalisation oder den speziellen Schmerzcharakter zu beschreiben und ohne eine vegetative Begleitsymptomatik aufzuweisen. Da kann schon einmal ein Cluster-Kopfschmerz als heftige „Migräne-Attacke“ durchgehen. Cluster-Kopfschmerz hat übrigens kein morphologisches Korrelat und keinen Laborparameter. Wichtig ist es deshalb, immer genau nachzufragen. Wo genau sitzt der Schmerz? Kommen die Attacken mehrmals täglich? Hauptsächlich in Frühjahr und Herbst? Eine genaue Anamnese ist für die Diagnose Cluster-Kopfschmerz unerlässlich. Und erst die richtige Diagnose ermöglicht die adäquate Therapie.

Analgetika meist unwirksam

„Normale Schmerzmittel“ können gegen den Cluster-Kopfschmerz nämlich meistens nicht viel ausrichten. Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Ibuprofen sind oft machtlos. Nicht einmal Morphine wirken! Einzig Triptane und medizinischer Sauerstoff können diesen Schmerz unter Kontrolle bringen. Umso wichtiger also ist die richtige Diagnose. Viele Patienten wissen sich nicht mehr anders zu helfen und schlucken Analgetika wie Erdnüsse, manchmal resultiert daraus auch noch ein schmerzmittel-induzierter Kopfschmerz. D. Gaist aus Dänemark etwa fand bei einer Analyse von 2.878 Sumatriptan-Patienten heraus, dass 50% aller verabreichten Triptandosen von nur 5% dieser Patienten konsumiert wurden! Zahlen, die auf hef-



tigsten Substanzmissbrauch hindeuten und angesichts der hohen Dunkelziffer alarmierend sind.

Arzneimittelmissbrauch häufig

Bei sehr häufigen Attacken kann auch eine Standardtherapie mit Triptanen zum Schmerzmittelkopfschmerz führen. Besonders geplagte Patienten mit mehreren Attacken täglich über einen längeren Zeitraum injizieren sich täglich Triptane gegen den Schmerz und brauchen um die 28 Stück pro Monat – dabei kann bereits alles, was über 10 bis 12 Einzeldosen hinausgeht, Arzneimittelkopfschmerzen verursachen. Triptane sollten im Übrigen bei Patienten über 50 nur nach gründlicher Abklärung angewendet werden und sind bei Bluthochdruck, KHK und peripheren Gefäßerkrankungen kontraindiziert. Deshalb ist es essenziell, prophylaktisch die Attackenfrequenz mit Verapamil bzw. Cortison zu senken. Im akuten Anfall ist heute der Medizinische Sauerstoff eine äußerst nebenwirkungsarme Option ohne Suchtpotenzial.



Hochwirksamer Sauerstoff ...

100%iger Sauerstoff zeigt – je nach Studie – bei 70% bis 82% der Patienten gute Wirkung und ist so rasch wirksam, dass er eine Attacke bereits zu Beginn kupieren kann. Diese guten Ergebnisse gibt es allerdings erst, seit er auch richtig angewendet wird. Vor allem in den ersten Studien wurde der Sauerstoff zu niedrig dosiert – von einer anfangs empfohlenen Durchflussrate bei 7 bis 8 Liter pro Minute wurde später auf 10 Liter erhöht. Heute weiß man, dass für eine gute Wirkung 12 bis 14 Liter nötig sind. Ausschlaggebend ist auch die Art der Applikation: Der Patient sollte dabei mindestens 20 Minuten lang sitzend in vorn über gebeugter Position via Maske (ohne Rückatmung) den Sauerstoff einatmen – und nicht liegend über eine Nasensonde. Die effektive Sauerstoffaufnahme via Maske – ohne Rückatmung – bietet in Österreich nur Linde Gas Therapeutics mit Conoxia®. Die Maske ist dabei entscheidend.

Der Patient sollte dabei mindestens 20 Minuten lang sitzend in vorn über gebeugter Position via Maske (ohne Rückatmung) den Sauerstoff einatmen – und nicht liegend über eine Nasensonde. Die effektive Sauerstoffaufnahme via Maske – ohne Rückatmung – bietet in Österreich nur Linde Gas Therapeutics mit Conoxia®. Die Maske ist dabei entscheidend.

... auch für unterwegs

Bisher war die Sauerstofftherapie vor allem durch die eingeschränkte Verfügbarkeit limitiert. Große, unhandliche, kaum transportable Sauerstoffflaschen wurden im Schlafzimmer aufgestellt – und die Patienten trauten sich eben dieses während einer Kopfschmerzphase kaum mehr zu verlassen. An Arbeiten und ein normales Leben war nur mit Hilfe von Triptanen zu denken. Linde Gas bietet medizinischen Sauerstoff neben der 10-Liter-Flasche mittlerweile auch in einer handlichen und leicht transportablen 2-Liter-Flasche für unterwegs an. Somit wird die Therapie überall verfügbar – egal, ob im Job, beim Sport oder abends beim Treffen mit Freunden. Die Patienten können ein ganz normales Leben führen und werden nicht mehr vom Cluster-Kopfschmerz ins Schlafzimmer gesperrt. Sauerstoff darf auch mehrmals täglich angewendet werden und ist damit eine zweite hervorragende, verträgliche Therapieoption neben den klassischen Triptanen.

Sauerstoff vom Neurologen

Erhältlich ist Medizinischer Sauerstoff derzeit in Österreich nur beim Neurologen und in Kopfschmerzambulanzen. Patienten mit unklaren Kopfschmerzen und Verdacht auf Cluster-Kopfschmerz sollten daher jedenfalls an den Facharzt überwiesen werden. Der Sauerstoff wird innerhalb von 24 Stunden nach Ausfüllen eines einfachen Formulars an den Patienten geliefert, Linde Gas setzt sich mit den Patienten in Verbindung und organisiert die ausführliche Schulung in den eigenen vier Wänden. Darüber hinaus bietet sie den Patienten für etwaige Fragen eine 24-Stunden-Hotline. So kann gewährleistet werden, dass die Patienten den Sauerstoff richtig anwenden und optimal von seiner ausgezeichneten Wirkung profitieren.

*Prim. Priv.-Doz. Dr. Christian Lampl
KH der Barmherzigen Brüder Linz
Abteilung für Allgemeine Neurologie
und Schmerzmedizin
Seilerstätte 2, A-4021 Linz
Tel.: 0732-7897-25320
Fax: 0732-7897-25398
sek.neuro2@bblinz.at*



Hypertoniebehandlung im Alter



Prim. Dr. Peter Dovjak

Bedeutung

Die Effektivität der antihypertensiven Behandlung zur Senkung der Mortalität ist für die Allgemeinbevölkerung mit Hypertonie sowie für ein breites Spektrum von Patienten mit Begleiterkrankungen erwiesen. Für die Bevölkerung über 80 Jahre hingegen gibt es kontroverse Daten, die nun in den neusten Studien untersucht wurden. Es ist notwendig die Behandlungsstrategie 2008 an diese neuen Erkenntnisse anzupassen. Die Blutdruckziele sind für Ältere individuell und für diese Patientengruppe gesondert festzulegen.

Wegen der hohen Inzidenz der Erkrankungen im Alter, der großen Bedeutung für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und der erstaunlicherweise noch immer unzureichenden Kontrolle der Erkrankungen ist dieses Thema wichtig. Die ESC (European Society of Hypertension) und die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie haben 2007 Leitlinien zur verbesserten Kontrolle der Erkrankung herausgegeben, wobei in zunehmenden Maße die ältere Bevölkerungsgruppe mit ihren medizinischen Besonderheiten berücksichtigt wird. Die NYHANES-Studie in den USA (National Health and Nutrition Examination Survey) zeigte von 1960 bis 2000 eine steigende Diagnoserate und Behandlungserfolge an, dennoch lag die Rate an richtig behandelten Patienten im Rahmen der Richtlinien zuletzt bei 30% aller Patienten.

Zusammenfassung

- Die Hypertonie-Prävalenz steigt im Alter.
- Die Behandlung senkt die Morbidität und teilweise auch die Mortalität Älterer.

- Die Erkrankung ist trotz hohem Wissensgrad unzureichend kontrolliert.
- Neue Daten für Patienten über 80 Jahre erfordern ein geändertes medizinisches Handeln.

Risikofaktor Hypertonie im Alter bedeutet eine höhere Rate an

- zerebrovaskulären Erkrankungen – 70% aller Insulte mit Hypertonie assoziiert, Inzidenz im Alter steigend;
- Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung – führend in der Mortalitätsstatistik Älterer;
- Niereninsuffizienz;
- peripherer Verschlusskrankheit;
- Alzheimer-Krankheit und andere Demenzformen – verringerte Lebensqualität für Patienten und deren Angehörige;
- Retinopathie.

Schon allein wegen dem erhöhten Risiko an einer Demenz zu erkranken mit dem Leid für die Patienten, den Familien und der Gesellschaft ist die antihypertensive Behandlung sinnvoll.

Klassifikation

Von den verschiedenen Erscheinungsformen der Hypertonie

- isolierte diastolische Hypertonie,
- systolische – diastolische Hypertonie,
- isolierte systolische Hypertonie.

Die isolierte systolische Hypertonie im Alter ist typisch. Der erhöhte Pulsdruck ist ein eigener Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität.

Zusammenfassung

- Die isolierte systolische Hypertonie ist typisch im Alter.
- Die Hypertonie als Risikofaktor ist beachtlich.

Diagnostik

Die Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie sind auch für Ältere hilfreich. Wegen der oft zu beobachtenden orthostatischen Dysregulation wird der Blutdruck bei Älteren zur besseren Beurteilung und Behandlung auch im Stehen gemessen (Tab. 1).

Neben der Blutdruckmessung ist es erforderlich, einen umfassenden Status zu erheben sowie apparative internistische Untersuchungen anzuschließen um die Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten optimal festzulegen. Die sekundäre Hypertonie ist im Alter häufiger und bedarf daher einer sorgfältigen internistischen Abklärung. Die Indikation zur Blutdruckbehandlung ergibt sich aus dem Risikoprofil des jeweiligen Patienten und variiert. Bei hohem Risiko beginnt eine unmittelbare medikamentöse Therapie, bei niedrigem Risiko therapiert man mit Lebensstilmodifikation, Blutdruckkontrolle und stufenweisem Vorgehen.

Tabelle 1

Ein Hypertonie wird diagnostiziert, wenn 7 von 30 Messungen pathologisch sind		
Ideal	< 120/80	mmHg
Normal	120–129/80–84	mmHg
Noch normal	130–139/85–89	mmHg
Hypertonie Stadium I	140–179/90–109	mmHg
Hypertonie Stadium II	>180/110	mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	>140/90	mmHg
Klinische Messung, Ordination	140/90	mmHg
24-Stunden-Blutdruckmessung	125–130/80	mmHg
nächtliche Werte	120/70	mmHg
Selbstmessung	130–135/85	mmHg

Beim älteren, oftmals geriatrischen Patienten sind folgende Syndrome zu suchen zur Beurteilung des Gesundheitszustandes und der Behandlungsrissen: Immobilität, Gangstörungen, Schwindel, Stürze, kognitive Defizite, Inkontinenz, Mangelernährung, Depression, Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzstörungen und verringerte Organreserven.

Geriatern nutzen neben der üblichen internistischen Diagnostik die „Geroskopie“ – das geriatrische Assessment.

Frailty beschreibt den Zustand älterer Patienten der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Stressoren und Erkrankungen. Dabei besteht ein hohes Risiko für Stürze, Erkrankungen, Funktionalitätseinbußen, Institutionalisierung und erhöhter Mortalität. Das funktionelle Alter dient besser als das chronologische Alter zur Steuerung von medizinischen Maßnahmen. Typischerweise brauchen diese Patienten ein hohes Maß an medizinischer Versorgung.

Das klinische Bild der Frailty ist uns geläufig, jeder medizinisch Tätige kennt diese Patienten.

Definition von Frailty:

- Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als fünf Kilo in einem Jahr;
- Erschöpfung;
- Muskelschwäche (Griffstärke);
- langsamer Gang;
- wenig körperliche Aktivität.

Zusammenfassung

- Die Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie gelten auch für Ältere.
- Für die umfassende gesundheitliche Beurteilung nutzen Geriatern das Assessment.
- Entsprechend der Problemliste und wird risikostratifiziert behandelt.

Behandlungserfolge

Irritationen gab es bisher durch die erhöhte Mortalität älterer Patienten unter optimaler Blutdruckbehandlung sowie durch den Blutdruckzielwert, der bei älteren Patienten bei 170–180 mmHg systolisch lag. Oates und Kollegen publizierten in JAGS in einer retrospektiven Kohortenanalyse bei Patienten über 80 Jahre, von denen 84,5% eine antihypertensive Behandlung bekamen, ein kür-

zeres Gesamtüberleben bei einem Blutdruck von unter 140 mmHg systolisch. Auch in diesem Kollektiv konnte zwar die Herzinsuffizienz- und Schlaganfallmortalität und Morbidität gesenkt werden, nicht jedoch die Gesamtsterblichkeit, möglicherweise erklärbar durch Stürze infolge orthostatischer Dysregulation oder der Minderperfusion der Organe bei hochgradiger begleitender Atherosklerose. In den randomisierten kontrollierten Studien (Tabelle 2) wurden rüstige, mobile Patienten untersucht. Sogenannte Go-goes, Slow-goes und No-goes benötigen eine individuelle Untersuchung und Behandlung.

- **Unabhängig lebende SeniorInnen („Go-goes“):** Zeichnen sich durch gute mentale und physische Gesundheit aus und pflegen einen aktiven Lebensstil; mögliche funktionelle oder gesundheitliche Probleme behindern ihre Aktivitäten nicht.
- **Hilfsbedürftige SeniorInnen („Slow-goes“):** Leben mit einigen Einschränkungen aufgrund gesundheitlicher oder sozialer Probleme. Sie werden bis zu einem gewissen Grad von außen unterstützt.

Für ältere Patienten waren bisher folgenden Studiendaten maßgeblich								
Studie	SHEP	Syst-Eur	Syst-China	EWPHE	HEP	STOP	MRC1	MRC2
Kontrollgruppe	2.371	2.297	1.141	82	199	131	199	1.337
Therapie	2.365	2.398	1.253	90	150	137	229	1.314
Ausgangs-RR	> 160/90	> 160/90		> 160/90		> 180/105	160-219	
Alter (SD)	72(7)	70(7)	67(6)	73(8)	70(5)	76(4)	62(1)	70(3)
RR-Reduktion	11/4	10/3	7/2	13/6	13/8	18/6	14/6	11/6
Insult								
Therapie: Kontrolle	103:159	137:186	74:94			26:41		164:188
Gesamt mortalität								
Therapie : Kontrolle	213:242	123:137	61:82			36:63	196:209	
Antihypertensiva	Chlorthalidon Betablocker	Nitrendipin		Diuretika		Diuretika Betablocker Kalziumantagonisten ACE-Hemmer	HCTZ Betablocker	

• **Pflegebedürftige SeniorInnen („No-goes“):** Sind in einem so schlechten gesundheitlichen oder sozialen Zustand, dass sie kontinuierliche Unterstützung und Pflege benötigen. No-goes werden daher in Pflegeheimen oder durch intensive Pflege zu Hause betreut.

Innovativ war die HYVET-Studie (Hypertension in the Very Elderly Trial) die im New England Journal of Medicine im Mai 2008 publiziert wurde. 3.845 Patienten über 80 Jahre (83,6 im Durchschnitt) aus 195 Zentren in 13 Ländern in West- und Osteuropa, China, Australasien und Nordafrika wurden untersucht. Nach einer zweimonatlichen Auswaschphase wurden randomisiert Indapamid (Fludex® retard) und bei zu geringer Wirkung die Kombination mit Perindopril (Coversum® – in Österreich nicht erhältlicher ACE-Hemmer) im Vergleich zu Placebo verabreicht. Der Zielblutdruck lag bei 150/80 mmHg. Der Vorteil für die Studienmedikation war nach einem Jahr ersichtlich. Die Schlaganfallrate konnte in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 34% und die Gesamtmortalität um 21% gesenkt werden im Unterschied zu bisherigen Hypertoniestudien.

Die Behandlung über 80-jähriger, rüstiger Patienten ist daher mit einem Zielblutdruck vom 150/80 sinnvoll.

Zusammenfassung

- Für ältere Patienten gibt es eine klare Behandlungsindikation durch die bestehende Studienlage im Sinne der verbesserten Lebensqualität und Reduktion der Schlaganfall- und Herzinsuffizienzinzidenz.
- Für Patienten über 80 Jahre ist nun

auch unter den beschriebenen Kautelen eine Gesamtmortalitätsreduktion evident.

Therapieempfehlungen im Alter

Die nichtmedikamentösen Maßnahmen

- 10 kg Gewichtsabnahme senkt bei Übergewichtigen den systolischen Druck um 5–10 mmHg.
- 30 Minuten körperliches Training (Puls im Trainingsbereich) dreimal wöchentlich 4–9 mmHg.
- Diät (Obst, Gemüse, Kalium, wenig Fett – z.B. mediterrane Diät) 8–14 mmHg systolisch.
- Nikotinabstinenz senkt das kardiovaskuläre Risiko.
- Kochsalzzufuhr unter 5–6 g (bei Responder) senkt den systolischen Druck um 2–8 mmHg.
- Erhöhter Alkoholkonsum auf 30 g bei Männern und 20 g bei Frauen senkt um 2–4 mmHg.

Diese Maßnahmen sind auch im Alter anwendbar, vor allem bei Patienten ab 65. Das körperliche Training muss individuell erstellt werden, ist akzeptanzkritisch, benötigt viel Motivation und muss richtiggehend rezeptiert werden mit Trainingskontrolle und Leistungskontrolle alle zwei Monate. Die nichtmedikamentösen Maßnahmen sind zusätzlich effektiv und können die Adhärenz zur medizinischen Behandlung sogar verbessern, wenn auch nur für die rüstigen älteren Patienten anwendbar (Go-Goes).

Medikamentöse Therapie

Die großen Hypertoniestudien wurden vorwiegend mit Diuretika und Betablo-

ckern aber auch Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern durchgeführt. Die Bewertung der Unterschiedlichkeit der einzelnen Substanzgruppen ist bezüglich der antihypertensiven Potenz gering, hinsichtlich des Nebenwirkungspotentials und Potentials an günstigen Begleitwirkungen jedoch beachtlich. Die Polypharmazie ist ein wesentlicher Gesichtspunkt, der im Therapieplan Älterer zu berücksichtigen ist. Sowohl die Adhärenz, die Wechselwirkungen (Psychopharmaka, Analgetika) und Interferenzen anderer Medikamente (NSAR, Cortison), oft von anderen Ärzten rezeptiert, sind zu beachten.

Startmedikamente

- ACE-Hemmer,
- Sartane,
- Kalziumantagonisten,
- Diuretika.

Günstig sind Kombinationen zwischen

- ACE-Hemmern und Diuretika,
- Diuretika und Sartanen,
- Sartanen und Kalziumantagonisten,
- Kalziumantagonisten und ACE Hemmern.

Ergänzungsmedikamente und Reservemedikamente: Betablocker, Alphablocker, Sympatholytika, Hydralazin, Alphamethyldopa und Minoxidil.

Die Auswahl des richtigen Medikamentes richtet sich auf alle Fälle nach den begleitenden Erkrankungen der oftmals multimorbiden älteren Patienten – auf die Therapieempfehlungen, die seit 2003 für die häufigsten Komorbiditäten erstellt wird, wird verwiesen. Die Pathophysiologie im Alter und die besonderen Begleiterkrankungen im Alter machen die Behandlung zur besonderen Herausforderung, weil

Tabelle 3

Adhärenz der Pharmakotherapie nach Substanzklassen – Untersuchung über vier Jahre		
Substanzgruppe	Nach 12 Monaten	Nach 24 Monaten
Angiotensinrezeptorblocker	76,4%	50,9%
ACE-Hemmer	60%	46,5%
Kalziumantagonisten	54,1%	40,7%
Betablocker	45,6%	34,7%
Thiaziddiuretika	20,8%	16,4%

Am J Managed Care 2005;11:395-399

- die kognitive Situation klare, einfache, schriftlich niedergelegte und oftmals wiederholte Therapiepläne benötigt, die von eingeschulten Angehörigen oder Pflegekräften gesichert angewandt werden;
- die Immobilität sowie die sogenannte Frailty die selbständige Anwendung von Medikamenten und deren Besorgung in Frage stellt;
- die diastolische Herzinsuffizienz eine häufige Variante der Herzinsuffizienz darstellt und gesondert behandelt wird;
- die renale Insuffizienz Dosisadaptierungen und die Substanzwahl bestimmt;
- das Sinusknotensyndrom mit Bradykardienanfällen intermittierend auftreten kann;
- die orthostatische Dysregulation Anlass zu Stürzen (die vierthäufigste Todesursache älterer Patienten) gibt.

Zusammenfassung

Neben den allgemeinen Kautelen im Rahmen der Pharmakotherapie sind besonders folgende maßgeblich:

- Start low, go slow.
- Begleiterkrankungen beachten – mit einem Hypertensivum mehrere Therapieziele verfolgen.
- Wechselwirkung beachten – Behandlung von Begleiterkrankungen Multimorbider.
- Adhärenz Älterer besonders kritisch – Nebenwirkung, Öffnen der Packung möglich?, Mnestik.
- Blutdruck im Liegen und im Stehen messen.
- Exsiccosezeichen beachten.

Die Substanzgruppen bei der Behandlung Älterer aus geriatrischer Sicht

Bezüglich der Effektivität der Blutdrucksenkung per se ist eine Differentialtherapie der Antihypertensiva nicht sinnvoll. Die Differenzierung ist jedoch nach individueller Risikostratifizierung und dem Assessment zur Verbesserung der Adhärenz und Langzeiteffektivität der Behandlung nötig.

Diuretika: Die häufigste Substanzgruppe in den Hypertoniestudien. Günstig bei der Begleiterkrankung Herzinsuffizienz. Neben der Blutdruckkontrolle auf Gewichtskontrollen bei Herzinsuffizienz achten. Zur Flüssigkeitsbilanzierung sind Elektrolytbestimmungen im Serum in den ersten beiden Behandlungsmonaten oder bei Dosis- und Präparatwechsel erforderlich. Wegen des fehlenden Durstes Älterer besonders auf klinische Exsiccosezeichen achten und die Nierenfunktion prüfen. Bei Niereninsuffizienz ab einem Kreatininwerte von 1,5 mg/dl oder GFR von 50 ml/min auf Aquaphoril® (Xipamid) oder Schleifendiuretika (z.B. Furosemid wechseln). Kritische Nebenwirkungen sind auch neu auftretende Urgeinkontinenz (Sturzursache!) und eine Verschlechterung der kognitiven Funktion bei kritischer zerebrovaskulärer Situation.

ACE-Hemmer: Günstige Substanzgruppe bei der Begleiterkrankung Herzinsuffizienz, stoffwechselneutral, Nebenwirkungsprofil der neuerer Substanzen mit längerer Halbwertszeit günstiger.

Sartane: Gleiche Indikation und Begleiterkrankungen wie ACE-Hemmer, Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit. Gute Studienlage bei zerebrovaskulären Ereignissen.

Kalziumantagonisten: Effekt besonders bei isolierter systolischer Hypertonie nachgewiesen, sinnvoll bei zerebrovaskulärer Erkrankung, stoffwechselneutral, hilfreich bei tachykarden Rhythmusstörungen.

Betablocker: Günstig bei KHK, Herzinsuffizienz, Tremor, reduziertem Ansprechen der Rezeptoren im Alter, retardierte Einmalgabe sinnvoll.

Alphablocker: Vorteilhaft bei Prostatahypertrophie, kräftige blutdrucksenkende Wirkung dosisabhängig bei refraktärer Hypertonie.

Sympatholytika: Günstiges NW-Profil für Ältere, stoffwechselneutral.

Aussicht

Die Entwicklung einer Impfung gegen Angiotensin wird vorangetrieben. Neue Substanzen wie Endothelinantagonisten werden das Armaturium gegen die Hypertonie erweitern.

Zusammenfassung – Hypertonie im Alter

- Blutdruckmessung bei jedem neuen Arztkontakt.
- Hypertonie im Alter ist häufig und eine Behandlungsindikation.
- Die isolierte systolische Hypertonie ist typisch im Alter und ist eine Behandlungsindikation.
- Kein Agismus! Die Substanzauswahl richtet sich nach den gleichen Kriterien wie beim jüngeren Hypertoniker, erweitert durch geriatrische Erkenntnisse.
- Der Zielblutdruck ist relevant, mehr als die exquisite Differentialtherapie.
- Häufig führt die Kombinationstherapie zum Erfolg ohne Nebenwirkungen.
- Betablocker sind besonders bei KHK mit Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung sinnvoll.
- Ein optimaler Therapieplan ergibt sich nach dem geriatrischen Assessment.
- Zielblutdruck beachten je nach Begleiterkrankung, bei Patienten über 80 Jahre 150/80.
- Die Blutdruckbehandlung bei Über-80-Jährigen mit erheblichen Begleiterkrankungen, reduzierter Funktionalität und Immobilität ist nicht untersucht.
- Die Adhärenz ist besonders zu pflegen mit einer umfassenden Betreuung.
- Begleiterkrankungen sind die Regel beim älteren Hypertoniker.
- Wechselwirkungen im Rahmen der Polypharmazie durch Alternativen beggeln.
- Patienten mit Frailty sind engmaschig zu kontrollieren.

*Prim. Dr. Peter Dovjak
LKH Gmunden
Ärztlicher Leiter Zentrum für Akutgeriatrie u. Innere Medizin Buchberg
Am Buchberg 1, A-4801 Traunkirchen
Tel.: +43/(0)50 554/73-0
Fax: +43/(0)50 554/73-22464
peter.dovjak@gespag.at*

Gewichtszunahme bei Diabetes mellitus Typ 2: ein vermeidbares „Schicksal“?



OÄ Dr. Heidemarie Abrahamian

Adipositas ist ein etablierter Risikofaktor für gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität bei Männern und Frauen. Die Ursache dafür wird zumindest zum Teil in einem Cluster von RF gesehen, wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. In einer jüngst publizierten Studie zeigten die Autoren, dass in einer Gruppe von 527.265 Männern und Frauen in einer Follow-up-Periode von zehn Jahren, erhöhte Mortalität nicht nur mit Adipositas (BMI ≥ 30), sondern auch signifikant mit Übergewicht (BMI 25–29,9) assoziiert war (Adams KF et al., N Engl J Med 2006).

Mehr als 80% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes sind übergewichtig oder adipös, viele bereits lange vor der Diabetes-Diagnose. Die Optimierung der Diabetestherapie führt in vielen Fällen zur weiteren Gewichtszunahme, sodass dies eine Barriere für gute metabolische Kontrolle sein könnte. Insbesondere Insulintherapie wird für erhebliche Gewichtszunahmen verantwortlich gemacht.

Betrachtet man die großen Typ-2-Diabetes-Studien in Hinblick auf Gewichtsverlauf, so muss man erkennen, dass Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie zwar einerseits zu deutlicher

HbA_{1c}-Reduktion führt, andererseits aber auch zu beträchtlichen Gewichtszunahmen. In der intensiviert therapierten Kohorte der UKPDS wurde eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 5 kg, das waren 3 kg mehr als in der konventionell therapierten Kohorte, über den Studienzeitraum von zehn Jahren beobachtet. Die höchste Gewichtszunahme erfolgte innerhalb der ersten zwölf Monate der Therapieintensivierung. Unter Insulintherapie lag die Gewichtszunahme im Mittel sogar bei 6,5 kg (UKPDS 33, Lanctet 1998).

In der 4-T-Studie (Treating to Target in Type-2-Diabetes) wurde bei 708 Patienten mit suboptimaler Diabeteskontrolle unter oraler Therapie nach Umstellung auf Insulin in allen drei Therapiegruppen eine beträchtliche Gewichtszunahme innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr beobachtet. Folgende drei Insulinstrategien wurden gewählt:

- basales Insulin,
- prandiales Insulin zu den drei Hauptmahlzeiten und
- Mischanalogon zweimal täglich.

In allen drei Gruppen kam es sowohl zu einer signifikanten HbA_{1c}-Senkung,

als auch zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Je tiefer der HbA_{1c}-Wert gesenkt werden konnte, desto erheblicher war die Gewichtszunahme (Tab. 1). Insulinspiegel und totale exogene Insulindosierung korrelierten signifikant mit dem Ausmaß der Gewichtszunahme. Somit scheint klar zu sein, dass Insulintherapie zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle führt, allerdings mit dem Nachteil der signifikanten Gewichtszunahme (Holman RR et al., N Engl J Med 2007).

Häufig gilt: je dicker, desto insulinresistenter, d.h. desto mehr endogenes bzw. exogenes Insulin wird zur „Normalisierung“ der Glykämie gebraucht. Wenn kein endogenes Insulin mehr vorhanden ist, wird durch sukzessive Steigerung der exogenen Insulindosierung versucht, eine Normoglykämie zu erreichen, mit der Konsequenz einer weiteren Gewichtszunahme. Somit kann die Initiierung der Insulintherapie in einem Circulus vitiosus münden, mit Erreichen des „Point of no Return“, der durch Tagesdosen von > 1 Einheit/kg Körpergewicht Insulin gekennzeichnet ist, ohne Normoglykämie zu erzielen (Yki-Jarvinen H et al., J Clin Endocrinol Metab 1997).

Daher ist es unumgänglich, bereits zu Beginn der Einleitung einer Insulintherapie zu überlegen, wie Gewichtszunahme minimiert werden kann. Für diese Überlegungen ist die Kenntnis der pathophysiologischen Hintergründe, die für die Gewichtszunahme verantwortlich zeichnen, erforderlich, unter dem Motto: „Nur wenn du deinen Feind kennst, kannst du ihn bezwingen.“

Tabelle 1

4-T-Studie: Resultate				
Schema	HbA _{1c} %	HbA _{1c} < 6,5%	Einheiten/kg KG	Gewicht/Jahr
NovoMIX 30®	7,3	17%	0,53	+ 4,7
Novo Rapid®	7,2	23,9%	0,61	+ 5,7
Levemir®	7,6	8,1%	0,49	+ 1,9

Holman RR, NEnglJMed 2007

Mechanismen, die unter Optimierung der Diabeteseinstellung zur Gewichtszunahme führen

Konservierung von zugeführten Kalorien

Der bekannteste Mechanismus ist die Konservierung von zugeführten Kalorien nach Erreichen einer beständigen Nahe-Normoglykämie, sobald die Blutzuckerspiegel unter der Nierenschwelle liegen. Nicht allein der Wegfall von Kalorienverlust über die Nieren, auch die Reduktion des täglichen Energieverbrauches um ca. 5% trägt zur anabolen Stoffwechselsituation bei (Carlson MG et al., Diabetes 1993). In einer Studie, die diese beiden Mechanismen beschreibt, wurde festgestellt, dass nach Stoffwechsellnormalisierung 70% der Gewichtszunahme aus der Konservierung der Kalorien erwuchs und 30% aus der Reduktion des Energieverbrauches. Beide Mechanismen sind für Patienten mit sehr schlechter Stoffwechsell-einstellung nach Normalisierung derselben wirksam.

Auch die permanente geringe Überinsulinisierung, mit Induktion eines generalisierten anabolen Effektes, wird als Mechanismus diskutiert (Russel-Jones DL et al., Eur J Endocrinol 1996).

Kompensation von Hypoglykämien

Gute Blutzuckereinstellung ist häufig mit leichten bis schwereren Hypoglykämien verbunden. Erhöhte Nahrungsaufnahme zur Vermeidung von Hypoglykämien kann die Folge sein. Um diesen Mechanismus als relevanten Beitrag zur Gewichtszunahme zu beweisen, müsste ein Zusammenhang zwischen Frequenz von Hypoglykämien und Gewichtszunahme dokumentiert werden. Allerdings muss erhöhte Kalorienzufuhr, die aus einer erhöhten Frequenz von Neuroglukopenie resultiert, nicht immer ein bewusster Vorgang sein (Russel-Jones DL et al., Diabetes, Obesity and Metabolism 2007). Insgesamt ist diese Hypothese nicht einfach zu beweisen und konnte in Studien bisher lediglich nach Ausschluss aller anderen gewichtssteigernden Faktoren als Ursache angenommen werden.

Zentraler Effekt auf Appetit und Gewichtsregulation

Die physiologische Wirkung von Insulin im zentralen Nervensystem besteht in einer Suppression des Appetites, vermittelt über Zentren im Hypothalamus und

Nucleus arcuatus. Der insulinvermittelte anorektische Effekt funktioniert jedoch nur bei völlig intaktem Zusammenspiel zwischen Insulin- und Leptinsignal. Ein Defekt in diesem Regelmechanismus könnte über eine zentrale Insulinresistenz zu konsekutiv reduziertem Sättigungssignal zum Nucleus arcuatus führen. Somit würde die anabole Wirkung von zirkulierendem Insulin nicht länger durch die katabolen und anorektischen Effekte, die über neuronale Schaltungen im Hypothalamus vermittelt werden, opioniert werden. Dieser Mechanismus, bei dem der Insulintransport durch die Bluthirnschranke reduziert ist und somit zu einem unphysiologischen Wirkungsmuster führt, könnte Mitursache von Gewichtszunahme sein (Schwartz MW et al., J Clin Endocrinol Metab 2004).

Gewicht und unphysiologische Insulinsubstitution

Die Insulinsubstitution im Rahmen der Basal-Bolus-Therapie ist zwar derzeit die modernste und effektivste Insulintherapie bei Sekretionsverlust der β -Zelle, jedoch entspricht die Zeit-Wirkungs-Kurve bei weitem nicht dem physiologischen Insulinsekretionsmuster. Da die perfekte Imitation der physiologischen Insulinsekretion bisher aus verschiedenen Gründen nicht gelungen ist, gibt es im Tagesverlauf mehrfach Phasen sowohl der Insulinunter- als auch der Insulinübersubstitution. Ein wesentlicher Punkt ist die Route der Insulinverabreichung. Unter physiologischen Bedingungen wird Insulin direkt in die Pfortader abgegeben und erreicht als erstes die Leber und supprimiert dort die endogene Glukoseproduktion. Bis zu 60% des Insulins unterliegen durch Rezeptorinteraktion einer Clearance. Die restlichen 40–50% des Insulins gelangen in den systemischen Kreislauf und an Wirkorte wie die periphere Muskulatur zur Verbesserung der peripheren Glukoseverwertung und das Fettgewebe zur Unterdrückung der Lipolyse. Bei subkutan appliziertem Insulin ist die Situation eine völlig andere. Das absorbierte Insulin zirkuliert erst im systemischen Kreislauf mit Überinsulinisierung in der Peripherie und Unterinsulinisierung im hepatischen Kreislauf. Diese unphysiologische Verteilung resultiert in unphysiologischen Reaktionen und könnte zum Teil für die Zunahme des Fettgewebes, die unter Insulintherapie beschrieben wird,

Tabelle 2

Psychopharmaka und Gewichtszunahme (10 Wochen)

Substanz	Handelsname	Gewicht + kg
Clozapine Neuroleptikum	Leponex, Clozapine Hexal	4,45
Olanzapine Neuroleptikum	Zyprexa	4,15
Risperidon	Risperdal	2,10
Haloperidol	Haldol	1,08
Sertindole Antipsychotikum	Serdolect	2,92

Goudie et al; Diabetes, Obesity and Metab 2005

verantwortlich sein. Der Mangel an Insulin in der Pfortader könnte über eine Reduktion der hepatischen Insulin-like-Growth-Factor-Produktion (IGF) Auswirkungen auf das hypophysäre Wachstumshormon zeigen, und damit Konsequenzen in Hinblick auf Aufrechterhaltung der Körperzusammensetzung und Balance zwischen Anabolismus und Katabolismus nach sich ziehen (Russel-Jones DL et al., J Mol Endocrinol 1992).

Medikamente

Aber nicht nur Insulin und manche orale Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe und Glitazone, sondern auch andere Medikamente die im Rahmen einer Komorbidität verabreicht werden, können zu einer Gewichtszunahme bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führen. Insbesondere zeichnen hier bestimmte Psychopharmaka für rasche Gewichtszunahme verantwortlich (Tab. 2).

Folgende Mechanismen können im Rahmen der Therapie mit Psychopharmaka zur Gewichtszunahme führen:

- Stimulation von Appetit,
- Hemmung der Sättigung,
- Veränderung des Essverhaltens und
- Veränderungen im hormonellen Status (Goudie AJ, Diabetes Obes Metab 2005).

Prophylaxe und Therapie der Gewichtszunahme

Prophylaxe der Gewichtszunahme

Zwei Hauptstrategien können zumindest theoretisch als Prophylaxe gegen eine ungewünschte Gewichtszunahme unter Insulintherapie genannt werden:

- Begrenzung der Insulindosierung,
- physiologischerer Applikationsmodus.

Beim ersten Punkt ist der Einsatz von Maßnahmen gefragt, die die Insulinsensitivität der betroffenen Patienten verbessern. Dies gelingt bekannterweise gut durch Gewichtsreduktion mittels gesunder Ernährung und regelmäßiger körperlicher Bewegung. Allerdings ist in vielen Studien der „Rückfall“ beschrieben, d.h. neuerlich Gewichtszunahme nach Wegfall eines strukturierten Lebensstilprogramms. Die Motivation zu gesunder Ernährung und regelmäßiger körperlicher Bewegung außerhalb von strukturierten Programmen gelingt nur in ganz wenigen Fällen und dementsprechend niedrig ist die Adhärenz. In solchen Fällen können natürlich bei entsprechender Notwendigkeit Medikamente zur Gewichtsreduktion wie Sibutramin, Orlistat und Rimobabant eingesetzt werden, siehe dazu weiter unten.

Eine andere Strategie, die Insulinsensitivität zu verbessern, ist die pharmakologische Intervention mit Metformin oder Glitazonen. Metformin ist als Substanz bekannt, die zu Gewichtsabnahme führen kann, sich aber zumindest gewichtsneutral verhält und in Kombination mit Insulintherapie einen insulinsparenden Effekt zeigt. In mehreren Studien wurde eine Gewichtsreduktion unter Metformintherapie beschrieben. Der pathophysiologische Mechanismus dahinter dürfte über ein erhöhtes Sättigungsgefühl gesteuert sein, das über eine metformininduzierte gesteigerte Produktion des anorektischen Peptids „Glucagon-like Peptid-1“ (GLP-1) in den L-Zellen des Dünndarmes vermittelt ist (Yasuda N et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2002).

Auch Glitazone zeigen in Kombination mit Insulintherapie einen insulinsparenden Effekt (Abb. 3). Allerdings kommt es unter Glitazontherapie in vielen Fällen zu einer Gewichtszunahme, die einerseits durch Zunahme des subkutanen Fettgewebes und andererseits durch Flüssigkeitsretention erklärbar ist. In einer rezent publizierten Studie in der sowohl Körperwasser als auch die Körperzusammensetzung gemessen wurden, konnte gezeigt werden, dass 75% der Gewichtszunahme von 3,1 kg, die in der Glitazongruppe beobachtet wurde, durch Wasserretention erklärbar ist (Basu A et al., *Diabetes Care* 2006).

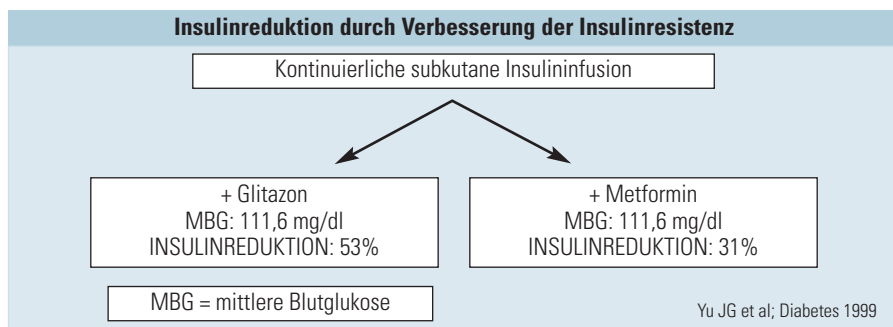
Zum zweiten Punkt, der physiologischeren Insulinsubstitution, ist eine bessere Anpassung der Therapie auf den tatsächlichen Insulinbedarf gefragt. Insulin

soll also dann bereitgestellt werden, wenn es gebraucht wird und genau in der Dosisierung, die notwendig ist. Die Einführung der kurzwirksamen Insulinanaloga (Insulin Lispro = Humalog®, Insulin Aspart = NovoRapid®, Insulin Glulisine = Apidra®) hat zu einer Verbesserung der postprandialen Insulin-Blutzucker-Kurve geführt. Auch die neuen langwirksamen Insulinanaloga imitieren durch das flachere Insulinprofil und die protrahierte Wirkung besser die physiologische Basalinsulinsekretion. Für beide langwirksamen Insulinanaloga (Insulin Glargin = Lantus® und Insulin Detemir = Levemir®)

konnte eine Reduktion von Hypoglykämien im Vergleich zu herkömmlichen Basalinsulinen nachgewiesen werden (Riddle MC et al., *Diabetes Care* 2003).

Insulin Detemir hat darüber hinaus offenbar günstige Auswirkungen auf den Gewichtsverlauf im Sinne von weniger Gewichtszunahme oder sogar geringe Gewichtsabnahme im Vergleich zu NPH-Insulin. Dieser Effekt erreichte in mehreren Studien statistische Signifikanz (Hermansen K et al., *Diabetologia* 2004). Der Mechanismus, der diesem Effekt zugrunde liegt, konnte bisher nicht auf-

Tabelle 3



in der fast 5.000 übergewichtige Typ-2-Diabetiker teilnahmen, konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil nach Gewichtsreduktion gezeigt werden (Williamson DF et al., Diabetes Care 2000).

Aus oben genannten Gründen ist das Anstreben eines akzeptablen Körpergewichtes wesentliche Voraussetzung zur Reduktion von Morbidität und Mortalität. Das primäre Ziel in der Therapie des Typ-2-Diabetes ist die Reduktion der Hyperglykämie. Als wichtiges sekundäres Ziel muss die Vermeidung von Gewichtszunahme entsprechende Beachtung finden. Dafür sollten alle in der modernen Medizin zur Verfügung stehenden Ressourcen herangezogen werden.

geklärt werden, obwohl Hypothesen generiert wurden. Während einer pharmakologischen Clampstudie mit Insulin Detemir wurden die endogene Glukoseproduktion und die periphere Glukoseverwertung gemessen. Im Vergleich zu NPH-Insulin zeigte Insulin Detemir einen stärker supprimierenden Effekt auf die endogene Glukoseproduktion. Es wird angenommen, dass die Albuminbindung (98% des Insulin sind an Albumin gebunden) des Insulinmoleküls diesen günstigen Effekt verursacht. Durch die hohe Albuminbindung ist Insulin in der Peripherie nicht frei verfügbar, allerdings ist über die Lebersinusoide die Verfügbarkeit für Hepatozyten gegeben. Eine weitere spekulative Hypothese, die sich auf Tierversuche gründet, besagt, dass Insulin Detemir eine höhere Penetration in das Zentralnervensystem aufweist und damit höhere intrazerebrale Insulinspiegel vorliegen (s. oben) (Russell-Jones DL et al., Diabetes Obes Metab 2007).

ter Beweis stellen (Hermannsen K et al., Drug Saf 2007).

Auch Pramlintide, ein Amylin-Analogon wurde hinsichtlich dieser Fragestellung untersucht und zeigte Gewichtsreduktionen von 2,5–3,2 kg über einen Zeitraum von sechs Monaten, im Vergleich zu Placebo (Hollander P et al., Obes Res 2004).

Zuletzt müssen auch die α -Glucosidase-Hemmer in dieser Gruppe genannt werden.

Antidiabetische Therapie mit Potential der Gewichtsneutralität bzw. -reduktion

Für Biguanide wurde konsistent der günstige Effekt auf das Körpergewicht nachgewiesen. Metformin scheint in Monotherapie einen gewichtsreduzierenden Effekt zu haben (Hermannsen K et al., Drug Saf 2007).

Eine neue Option in der oralen Diabetestherapie bieten die Gliptine (Januvia®, Galvus®), die sich gewichtsneutral verhalten. Über eine Erhöhung der GLP-1-Spiegel durch Hemmung des abbauenden Enzyms Dypeptidyl-Peptidase werden die anorektischen Wirkungen dieses Darmpeptides evident.

GLP-1-Analoga wie Liraglutide und GLP-1-Mimetika wie Exenatide konnten ihre gewichtsreduzierende Wirkung ebenfalls schon in mehreren Studien un-

Antiadiposita

Auch der Einsatz von Antiadiposita kann bei erfolglos verlaufenden Gewichtsreduktionsprogrammen zielführend sein.

Sibutramin (Reductil®) hemmt im zentralen Nervensystem die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und etwas weniger Dopamin. Es reduziert das Hungergefühl und erhöht das Sättigungsgefühl. Im braunen Fettgewebe steigert es die Thermogenese.

Orlistat (Xenical®) hemmt die intestinale Lipase und reduziert die gastrointestinale Absorption von Fett um ca. 30%.

Schlussfolgerungen

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und schlechterem kardiovaskulären Outcome konnte bisher nicht erwiesen werden. In einigen Studien wurde gezeigt, dass durch Gewichtsreduktion bei diabetischen Patienten nicht nur das Risikoprofil verbessert werden konnte, sondern auch die Überlebenszeit. In einer retrospektiven Studie wurde über eine verlängerte Lebenszeit von drei bis vier Monaten pro verlorenem kg Körpergewicht berichtet (Lean ME et al., Diabet Med 1990). In einer retrospektiven 12-Jahres-Analyse,

OÄ Dr. Heidemarie Abrahamian
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie
Wolkersbergenstraße 1, A-1130 Wien
Tel.: +43/1/801 10-0, Fax-Dw: -21 09
heidemarie.abrahamian@wienkav.at

Dr. Heidemarie Abrahamian über MDDM und die Kunst, Diabetiker zu demaskieren

Geboren in Neukirchen in Niederösterreich, hat OA Dr. Heidemarie Abrahamian in Wien Medizin studiert. 1983 war Turnusbeginn, in der Psychiatrie im Krankenhaus Ybbs. Schon damals hat sie gespürt, dass sie Umgang und Kommunikation mit psychisch Kranken fasziniert. Dennoch führte sie ihre medizinische Ausbildung zunächst in eine andere Richtung: Innere Medizin. Heidemarie Abrahamian absolvierte ihre Facharzt Ausbildung mit drei zusätzlichen Additivfächern: Endokrinologie, Nephrologie und Intensivmedizin. Beruflich häufig mit Diabetikern konfrontiert, über deren Verfassung schon im 19. Jahrhundert zu lesen war, dass süßer Harnfluss oft mit Traurigkeit einher geht, suchte sie nach neuen Instrumenten, jene Patienten besser therapieren zu können. Und so ergänzte die vielseitige Ärztin ihre medizinische Ausbildung mit einer psychotherapeutischen. Nebenbei besuchte sie noch Lehrgänge in psychosomatischer Medizin, Homöopathie und NLP. Derzeit verstärkt sie das Team von Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager im Krankenhaus Hietzing, 3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie und arbeitet auch wissenschaftlich an verschiedenen Projekten: „Testosteron und metabolisches Syndrom bei diabetischen Männern“, „Depression und Diabetes – hormonelle Veränderungen ursächlich?“ so die aktuelle Aufgabenstellung.



OA Dr. Heidemarie Abrahamian

Daniela Hennrich: Diabetes Mellitus und Major Depression – in welchem Zusammenhang stehen diese Erkrankungen?

Dr. Heidemarie Abrahamian: Häufig reagieren Patienten auf die Diagnose „Diabetes“ mit depressiver Stimmungslage, die sich durchaus in einer längerfristigen Episode manifestieren kann. Die Gewissheit, seine Gewohnheiten verändern zu müssen, verunsichert. Allerdings verstärkt eine Depression auch das Risiko, an Diabetes zu erkranken. Ursache ist der ungesunde Lebensstil, bedingt durch die Gleichgültigkeit, die der Patient sich selbst und seinem Leben gegenüber an den Tag legt. Das ist allerdings nicht Neues. Das kann man schon in der Medizineliteratur aus dem 19. Jahrhundert nachlesen: Süßer Harnfluss geht häufig mit Traurigkeit einher. Gram bringt Diabetes hervor. Im Laufe der Zeit in Vergessenheit geraten, hat man das Thema in den 90er-Jahren wieder aufgegriffen. Für mich war das ein entscheidender Impuls, meine Psychotherapieausbildung zu beginnen. Ich wollte mich mit psychischen Veränderungen befassen, die bahrend für chronische Erkrankungen sind, um die Patienten optimal zu therapieren.

Welche Schwierigkeiten ergeben sich bei der Therapie von depressiven Diabetikern?

Depressive Diabetiker sind schwer motivierbar, nehmen ihre Medikamente unregelmäßig bis gar nicht ein und leiden häufiger unter den massiven Folgeerscheinungen des schlecht behandelten Diabetes: Durchblutungsstörungen, Nierenprobleme, Bluthochdruck, Sehstörungen, Herzinfarkt und Schlaganfall. Ist die Depression jedoch behandelt, verbessert sich die Stoffwechselsituation des Diabetikers enorm. Spätschäden sind häufig verhin-derbar.

Woran erkennen Sie, ob der Diabetiker depressiv ist?

In dem ich dem Patienten bestimmte Fragen stelle: Was macht Ihnen Freude im Leben? Was macht Ihnen Spaß? Wenn ihm dann lange nichts einfällt, ist das ein Signal – da liegt was im Argen. Oder: Fühlen Sie sich manchmal ausgebrannt? Häufig stehen die Patienten massiv unter Druck, leiden an Angstzuständen,



Schlafstörungen, kompensieren ihre Frustration mit Essen. Das äußert sich in Essstörungen, aus denen das Übergewicht – eines der höchsten Risikofaktoren für Diabetes Mellitus Typ 2 – resultiert: Binge-Eating-Syndrom, Bulimie, Night-eating-disorder. Es ist schwierig einen Diabetiker dazu zu bringen, seine Masken abzulegen. Doch: Erst dann können wir ihm helfen.

Welche Präventivmaßnahmen könnten vor Diabetes schützen?

Abgesehen von Bewältigungsstrategien bei Stress, sollten schon die Kinder in der Schule lernen, was gesunde Ernährung bedeutet. Ich würde die Einführung des Schulfaches „Gesundes Leben“ begrüßen. Mit Ernährungslehre, Kochkursen, Bewegungsprogrammen und, und, und. Ich habe auch schon versucht, den Wiener Stadtschulrat mit meiner Idee zu begeistern. Bisher ohne Erfolg.“

Weitere Infos über MDDM und über den Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und Major Depression auf www.mddm.at

Passwort: MDDM

FB

MD  **DM**
MAJOR DEPRESSION + DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter

OA Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, Univ.-Prof. Dr. Martin Helmuth Borkenstein

Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz des DM1 ist steigend, sowohl in Österreich als auch weltweit.

Das Ziel bei der Behandlung von Kindern mit Typ-1-Diabetes ist es, eine „nahe normale Blutzuckereinstellung“ mit möglichst wenigen Hypoglykämien zu erreichen, um Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter zu vermeiden.

Die Zusammenarbeit von niedergelassenen Kinderfachärzten und Klinikärzten ist bei der Diagnosestellung, bei zusätzlichen Erkrankungen und in der psychosozialen Betreuung von Kindern mit DM1 und deren Familien von großer Bedeutung.

Epidemiologie

Weltweit zeigt sich ein großer Unterschied in den Inzidenzraten für DM1 bei Kindern unter 14 Jahren mit einer Streubreite von 0,1/100.000 in China bis 45/100.000 in Finnland. In Europa gibt es bis zu zehnfache Unterschiede in den Inzidenzraten. Die höchsten Inzidenzraten findet man in Nord- und Nordwesteuropa und die niedrigsten in Süd- und Osteuropa.

Die EURODIAB collaborative study (eine Zentrale, die 44 europäische Länder registriert) zeigte einen jährlichen Anstieg der Inzidenzrate von 3–4% in den letzten Jahren und davon sind vor allem die osteuropäischen Länder betroffen. Die Zunahme der Inzidenzrate wurde in allen Altersgruppen beobachtet, sie ist aber in einigen Ländern bei den 0- bis 4-Jährigen am höchsten.

Auch in Österreich verzeichnen wir einen starken Anstieg der Inzidenz. Die Inzidenzrate hat sich vom Zeitraum 1979–1984 (7,3/100.000) auf den Zeitraum 2000–2005 (14,6/100.000) verdoppelt und der steilste Anstieg war auch in Österreich in den letzten fünf Jahren bei Kindern < 5 Jahren zu verzeichnen. Die Inzidenz des DM1 in Österreich ist derzeit 14,6/100.000. Den Grund für die Zunahme des DM1 kennen wir nicht.

Ätiologie

Das derzeitige Konzept für die Ätiologie und Pathogenese des DM1 ist, dass exogene Faktoren (ein oder mehrere) einen Autoimmunprozesses bei genetisch determinierten Personen triggern.

T-Lymphozyten infiltrieren das Pankreas und zerstören die insulinproduzierenden β -Zellen, was zum Insulinmangel führt. Marker dieses Autoimmunprozesses, Antikörper gegen Insulin (IAA), Glutamatdecarboxylase (GAD) und Tyrosinphosphat (IA-2) findet man oft Jahre vor der klinischen Manifestation des Diabetes.

Genetische Faktoren

Migrationsstudien konnten zeigen, dass die genetische Variabilität unter den verschiedenen Populationen eine Rolle bei den unterschiedlichen Inzidenzraten spielt. So haben z.B. Kinder aus Sardinien ein höheres Risiko an Diabetes zu erkranken, auch wenn sie in eine Region in Italien mit niedrigerer Inzidenzrate gezogen sind.

In Bezug auf genetische Faktoren gibt es sowohl prädisponierende als auch

schützende Gene. Die wichtigsten davon sind am HLA Klasse II am kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert.

Personen, welche gewisse Gene, wie HLA-DR3 oder HLA-DR4 geerbt haben, haben ein höheres Risiko, an Diabetes zu erkranken, im Gegensatz zu denen, die HLA-DR2 geerbt haben, das mit einem niedrigeren Risiko vergesellschaftet ist.

Umweltfaktoren

Die relativ niedrigen Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen (21–53%) lassen darauf schließen, dass auch nicht-genetische Risikofaktoren in der Pathogenese des DM1 eine Rolle spielen. Als solche nicht-genetischen Risikofaktoren in der Entstehung des DM1 werden folgende Umweltfaktoren diskutiert:

- Virusinfektionen (Enteroviren),
- frühzeitige Kuhmilch- und Glutengabe,
- kurze Stilldauer und
- Umwelttoxine (Nitrate und Nitrosamine) in der Ernährung.

Neuere Studien weisen auch darauf hin, dass eine frühzeitige Vitamin-D-Gabe mit einem niedrigeren Risiko, an DM1 zu erkranken, assoziiert ist.

Diagnose

Bei der Diabeteserstmanifestation sind Kinderfachärzte und/oder Hausärzte oft die erste Kontaktperson. Kinder präsentieren sich oft nicht immer mit diabetes-spezifischen Symptomen. Oft erfährt man die typischen Symptome wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust nur durch gezieltes Nachfragen.

Je jünger die Kinder bei der Erstmanifestation sind, desto unspezifischer und schwerer ist diese, speziell bei Kindern unter zwei Jahren. Kleinere Kinder entgleisen schneller als Erwachsene und müssen deshalb möglichst rasch einem Diabeteszentrum zugewiesen werden, um die Rate der diabetischen Ketoazidosen (DKA) zu senken. Interessanterweise gibt es eine inverse Korrelation zwischen der Häufigkeit einer DKA bei Erstmanifestation und der Inzidenzrate. Wir wissen aber nicht, ob verschiedene genetische Faktoren zu einer mildereren Erstmanifestation führen oder ob die Bevölkerung in Ländern mit hohen Inzidenzraten sensibilisierter ist und deshalb Symptome früher erkannt werden.

Management

Das Management von Kindern und Jugendlichen mit DM1 ist schwierig, denn es gibt keine einfache Formel für Insulindosis, Diät und Lifestyle, die für alle Patienten angewendet werden kann.

Management bei Erstmanifestation

Bei der Diabeteserstmanifestation sollen alle Patienten einem Diabeteszentrum mit einem multidisziplinären Team (Ärzte mit Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie, Diabetesberater, Diätologen und Psychologen) zur Therapie und Schulung zugewiesen werden.

Die Kinder, die sich mit DKA präsentieren, brauchen eine adäquate i.v.-Insulin-, Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, die in internationalen Guidelines festgelegt worden ist.

Langzeitmanagement

Aufgrund der Komplexität des kindlichen Diabetes (Insulintherapie, Diabeteschulung, Diät, psychologische Aspekte...) wird von der internationalen Gesellschaft für pädiatrische Diabetologie (ISPAD) ein multidisziplinäres Team für die Behandlung und Betreuung von Kindern mit Diabetes gefordert (siehe oben).



Die Kinder sollen alle sechs bis acht Wochen bzw. bei Bedarf auch öfter vom Diabetesteam gesehen werden. Einmal jährlich soll eine „Jahresuntersuchung“ auf diabetische Folgeerkrankungen bzw. Zweiterkrankungen durchgeführt werden. Diese Visite beinhaltet Labortests zum Screening auf Zöliakie und Schilddrüsenerkrankungen (beide Erkrankungen treten bei Kindern und Jugendlichen mit DM1 gehäuft auf) und die Untersuchung hinsichtlich diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie.

Um eine gute Betreuung der Kinder und Jugendlichen mit DM1 zu gewährleisten, muss eine gute Kommunikation zwischen Kinderfachärzten/Hausärzten und Klinikärzten stattfinden. Oft haben Kinderfachärzte oder Hausärzte Einblicke in Familienstrukturen und dynamische Prozesse innerhalb der Familie, die für die Klinikärzte nicht offensichtlich sind.

Weiters müssen auch Schulen und Kindergärten über Kinder mit DM1 informiert werden, um in Notfallsituationen, wie z.B. Hypoglykämien, adäquat handeln zu können.

Die psychologische Betreuung ist ein wichtiger Bestandteil im Langzeitmanagement, da Depressionen, Ängstlichkeit (vor allem „Hypoangst“) und Essstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit DM1 häufig vorkommen.

Insulintherapie

Bei Diagnosestellung hängt die Wahl des Therapieregimens von vielen Faktoren (wie Alter, Lifestyle, Sport, Familienstruktur...) ab.

In Österreich werden die meisten Kleinkinder und Volksschulkinder mit einer konventionellen intensivierten Insulintherapie (bestehend aus zwei Injektionen täglich, die jeweils aus einer Mischung aus Langzeit und Kurzzeitinsulin bestehen und zusätzlichen Korrekturinjektionen) behandelt.

Spätestens zu Beginn der Pubertät, einer Zeit, in der es einerseits zu hormonellen Veränderungen kommt und andererseits die Jugendlichen mehr Flexibilität haben möchten, muss eine weitere Intensivierung der Insulintherapie erfolgen, meist in Form einer Basis-Bolus-Therapie (ein- bis zweimal täglich Basisinsulin und zusätzlich Bolusinjektionen zu den Mahlzeiten, entweder mit Normalinsulin oder schnell wirksamer Insulinanaloga).

Seit den Ergebnissen der DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), die zeigen konnten, dass intensivierete Insulintherapien das Risiko für die Entwicklung und Progression von mikrovaskulären Komplikationen (Retinopathie und Mikroalbuminurie) reduzieren, geht der Trend aber dazu, auch schon kleinere Kinder frühzeitig auf intensivierete Therapien umzustellen, um eine möglichst physiologische Insulinsubstitution nachzuahmen.

Außerdem hat die DCCT auch gezeigt, dass eine intensivierete Insulintherapie mit einem dreifach höheren Risiko für Hypoglykämien assoziiert ist. Somit ist das Risiko für Hypoglykämien noch immer der limitierende Faktor beim Versuch, eine

„nahe normoglykämische“ Stoffwechseleinstellung zu erzielen.

In den letzten Jahren wurden „Insulinanaloga“ entwickelt, um eine physiologischere Insulinsubstitution zu erzielen. Es gibt nun sowohl sehr schnell wirksame Insulinanaloga, als auch sehr lang wirksame Insulinanaloga. Studien, in denen Kinder und Jugendliche diese neuen Insulinanaloga testeten, zeigten eine deutliche Reduktion der Hypoglykämien (v.a. der nächtlichen Hypoglykämien) und eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle und eine Steigerung der Zufriedenheit.

Auch CSII (continuous subcutaneous insulin infusion – mittels Insulinpumpen) wird heutzutage vermehrt bei Kindern und Jugendlichen mit DM1 eingesetzt.

Monitoring

Die Blutzuckermessung ist ein Eckpfeiler im täglichen Diabetesmanagement. Regelmäßige und häufige (drei- bis sechsmal tägliche) Blutzuckermessungen helfen, eine optimale Stoffwechseleinstellung zu erlangen und sind notwendiger Bestandteil bei der Anpassung von Insulindosis und Diät. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine gute Stoffwechseleinstellung (ausgedrückt in einem niedrigem HbA1c) mit der Frequenz der Blutzuckerkontrollen korreliert.

Die DCCT zeigte, dass ein Anstieg des HbA_{1c} über 7,5% mit einem Anstieg des Risikos für Spätkomplikationen einhergeht.

Speziell in der Pädiatrie ist es aber schwierig, eine solch strenge Blutzuckereinstellung durchzuführen. Erstens haben besonders kleine Kinder bei zu strenger Blutzuckereinstellung ein höheres Risiko für Hypoglykämien. Und zweitens kommt es in der Pubertät zu einer Insulinresistenz, die es wiederum schwierig macht, eine sehr gute Stoffwechselkontrolle zu erzielen, auch wenn der Patient sehr kooperativ ist.

Hypoglykämien

Das Risiko für Hypoglykämien ist ein kritischer Faktor im Management des Diabetes, speziell bei Kindern und Jugendlichen. Schwere Hypoglykämien und die Angst davor sind sowohl bei den Kindern als auch bei ihren Eltern limitierende Faktoren, um eine „nahe normoglykämische“ Stoffwechseleinstellung zu erreichen.

Hyposymptome bei Kindern unterscheiden sich von den Symptomen der Erwachsenen. Je jünger das Kind ist, desto eher zeigt es neurologische Symptome oder Verhaltensauffälligkeiten (Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Aggressivität, Kopfschmerzen...) als autonome Symptome (wie Blässe, Hunger, Schwitzen, Zittern...).

Ein weiteres Problem bei kleinen Kindern ist das „Nicht-Wahrnehmen“ von hypoglykämischen Symptomen, was wiederum mit einem höheren Risiko für schwere Hypoglykämien und für nächtliche Hypoglykämien (welche auch oft asymptomatisch und prolongiert verlaufen) assoziiert ist. Sehr kleine Kinder mit DM1 können ihre Hyposymptome oft leider auch noch nicht verbalisieren.

Die Behandlung der Hypoglykämie bei Kindern, die bei Bewusstsein sind, besteht aus der Verabreichung von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten (Traubenzucker, Orangensaft, Banane, Zuckerlösungen). Anschließend an die Verabreichung von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten sollen auch noch komplexere Kohlenhydrate (wie zum Beispiel Brot) gegessen werden, um einem neuerlichen Hypo vorzubeugen. Bei Kindern, die das Bewusstsein verloren haben, muss eine Glukagoninjektion (als Fertigspritze verfügbar) i.m. oder s.c. oder 33% Glukose (1,5 ml/kg KG) i.v. verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Glukagon muss das Kind, wenn es wieder bei Bewusstsein ist, Kohlenhydrate zu sich nehmen, um die, durch das Glukagon entleerten, Glykogenspeicher wieder aufzufüllen.

Verhalten bei Erkrankungen

Prinzipiell haben Kinder mit DM1 bei Erkrankungen einen höheren Insulinbedarf. Dies resultiert aus der vermehrten Ausschüttung von gegenregulatorischen Hormonen, was einerseits zur vermehrten Glukoneogenese und Glykogenolyse und andererseits auch zur Insulinresistenz führt. Diesen Mehrbedarf an Insulin sieht man oft trotz verminderter oraler Kohlenhydratzufuhr und die Kinder haben auch ein erhöhtes Risiko, eine DKA zu entwickeln.

Verhalten bei Erkrankungen

Die einzige Erkrankung, die auch zu einem verminderten Insulinbedarf führen kann, sind Erbrechen und Diarrhoe, da es bei einer Gastroenteritis zur verminderten Glukoseresorption kommen kann. Bei Auftreten von Erbrechen sollte aber auch immer Vorsicht geboten sein, da Erbrechen auch ein Zeichen einer beginnenden DKA sein kann.

Die Hauptregel bei Kindern mit DM1, die an einer anderen Erkrankung erkrankt sind, ist:

Niemals die Insulinsubstitution stoppen!

Die Patienten sollten häufige Blutzuckermessungen durchführen und Harnstestungen auf Ketonkörper durchführen, um eine beginnende DKA frühzeitig zu erkennen. Adäquate Korrekturen des Blutzuckers sollen mit Kurzzeitinsulin durchgeführt werden. Bei Persistenz der Symptome (besonders bei hohem Blutzucker und Ketonurie) ist die Kontaktaufnahme mit dem Diabeteszentrum notwendig.

Transition

Am Beginn des Erwachsenenalters sollten die Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen in die Betreuung der Internisten überführt werden.

Literatur beim Verfasser

OA Dr. Elke Fröhlich-Reiterer
 Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde und Facharzt für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie,
 Univ.-Prof. Dr. Martin Helmuth Borkenstein
 Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie Bereich Endokrinologie und Diabetes
 Auenbruggerplatz 30, A-8036 Graz
 Tel.: +43/316/ 385-3361
 elke.froehlich-reiterer@meduni-graz.at

Aktuelle Aspekte in der Diagnostik und Therapie bei Tinnitus



Dr. Andrea Vogel, Dr. Andreas Gschnait

In der heutigen Zeit werden wir Mediziner immer häufiger durch das Symptom Tinnitus gefordert. Zum einen liegt das daran, dass die Anzahl der Betroffenen stetig steigt, zum anderen auch daran, dass immer häufiger in den Medien über Ohrgeräusche berichtet wird. Dabei kommt es naturgemäß zu einer übertrieben katastrophisierenden Darstellung des Tinnitus. Folglich suchen immer häufiger verunsicherte Patienten die HNO-Praxis auf, die schon seit vielen Jahren einen – eigentlich gut kompensierten – Tinnitus haben.

Epidemiologie

- Etwa 10% der österreichischen Bevölkerung hören Ohrgeräusche.
- 4% der Betroffenen fühlen sich durch den Tinnitus belästigt.
- Weniger als 1% der Betroffenen können durch den Tinnitus kein normales Leben führen.

Das mittlere Alter bei Erstauftreten liegt bei 56 Jahren, wobei die Hauptgruppe der Patienten 41–60 Jahre alt ist. Auch bei jungen Patienten kommt es zum Auftreten von Ohrgeräuschen, wobei Kinder nur sehr selten betroffen sind.

Pathogenese

Der letztlich auslösende Mechanismus in der Entstehung eines akuten Tinnitus ist nach wie vor unbekannt. Wir wissen, dass es zu einer Schädigung der Haarzellen im Corti'schen Organ des Innenohres kommt. Dabei werden in geschädigten Zonen innerer Haarzellen neurale Entladungen ausgelöst ohne entsprechenden akustischen Reiz.

Im zentralen Hörsystem gibt es auch in der Stille eine Spontanaktivität aller Neuronen. Bei einer Hörwahrnehmung ändert sich diese Spontanaktivität in bestimmter Weise indem in umschriebenen Arealen die Aktivität abgeschwächt oder verstärkt wird.

Einen ganz wesentlichen Aspekt für das Verständnis der zentralen Verarbeitungsprozesse bei chronischem Tinnitus konnten moderne Untersuchungsmethoden, wie die funktionelle Magnetresonanztomografie, zeigen.

Dabei konnten bei Patienten, die unter chronischem Tinnitus leiden, entlang der zentralen Hörbahn neuronale Zentren mit erhöhter metabolischer Aktivität nachgewiesen werden. Somit ist belegt, dass es sich beim chronischen Tinnitus nicht länger um ein Problem des Innenohres, sondern vielmehr um eine Krankheit der zentralen Hörbahn und damit der Hörwahrnehmung handelt.

Einteilung

Die in therapeutischer Hinsicht wichtigste Einteilung erfolgt nach der Dauer des Bestehens. Die Literatur differenziert dabei:

- Akuter Tinnitus – besteht weniger als drei Monate.
- Subakuter Tinnitus – besteht zwischen drei Monaten und einem Jahr.
- Chronischer Tinnitus – besteht länger als ein Jahr.

Dabei wird empfohlen, in der akuten, wie auch subakuten Phase eine medikamentöse Behandlung mit dem Ziel der Beseitigung oder Besserung des Ohrgeräusches zu beginnen. Zusätzlich soll in

der subakuten Phase die Anpassung eines Hörgerätes bzw. Noisers eingeleitet werden. Erst in der chronischen Phase, sollte es sich um einen dekompensierten Tinnitus handeln, wird eine Tinnitus-Retrainings-Therapie (TRT) empfohlen. In der Praxis zeigt sich ein solches Vorgehen jedoch als ungeeignet.

Zum einen zeigt eine Infusionstherapie oder hyperbare Sauerstofftherapie nur in der absoluten Frühphase eine signifikante Wirkung. Diese Frühphase definieren wir als die ersten drei Wochen nach Auftreten des Ohrgeräusches. Aus medikolegaler Sicht sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt, insbesondere bei Vorliegen einer zusätzlichen Hörstörung – im Sinne eines Hörsturzes – eine Infusionstherapie erfolgen sollte. Wenn ein Patient von sich aus eine Infusionstherapie wünscht, empfehlen wir eine solche durchzuführen, da der Betroffene zu einem späteren Zeitpunkt das Gefühl entwickelt, etwas versäumt zu haben. Eine solche Placebo-Therapie sollte natürlich möglichst nebenwirkungsfrei gehalten werden.

Zum anderen besteht nicht selten schon in der Akutphase ein dekompensierter Tinnitus, der dann natürlich nach den Grundsätzen der Retrainingstherapie behandelt werden muss. Dies beinhaltet selbstverständlich auch die entsprechende Geräteversorgung.

Neben der zeitlichen Einteilung ist die Schweregradeinteilung für die weitere Therapie maßgeblich. Idealerweise sollte diese mittels Tinnitus-Fragebogen, welcher von einem Psychologen ausgewertet wird, ermittelt werden. Da dies in der

täglichen Praxis nicht überall möglich ist, kann man sich auch mit einem vereinfachten Schema behelfen (nach Biesinger et al. 1998):

Frage 1: Leiden Sie unter Tinnitus? Stört Sie der Tinnitus?

- Nein – Grad I
- Ja – weiter mit Frage 2

Frage 2: Sind die negativen Auswirkungen oder Folgen des Tinnitus für sie zeitweise oder dauernd spürbar?

- Zeitweise – Grad II
- Dauerhaft – weiter mit Frage 3

Frage 3: Sind Sie arbeitsfähig bzw. können Sie Ihre Hausarbeit erledigen und Ihre Familie versorgen?

- Ja – Grad III
- Nein – Grad IV

Diagnostik

Der wesentlichste Aspekt in der gesamten Diagnostik bei Patienten mit Tinnitus ist die Anamnese. Hierbei kann bereits der Schweregrad bestimmt und eine zeitliche Einteilung vorgenommen werden. Zusätzlich gibt die Anamnese wichtige Hinweise auf eventuelle Komorbiditäten, wie etwa Erkrankungen der Halswirbelsäule, des Kiefergelenks oder auch Angststörungen und Depressionen.

Ein genauer HNO-Status und die Erstellung eines Tonaudiogramms zur Beurteilung einer eventuell begleitenden Hörstörung stellen den nächsten Schritt dar.

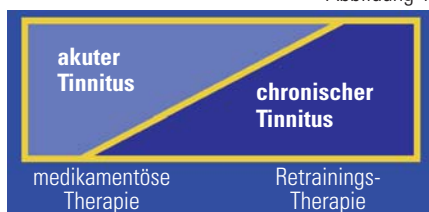
In einer auf Tinnitus spezialisierten Praxis sollten dann noch otoakustische Emissionen und eine Hirnstammaudiometrie (BERA) erhoben werden. Außerdem sollte ein Tinnitus-Matching, das heißt eine Bestimmung des Tinnitus hinsichtlich Frequenz und Lautstärke, durchgeführt werden. Des Weiteren wird die Unbehaglichkeitsschwelle, zur Abklärung einer oft begleitenden Hyperakusis, bestimmt sowie die Residualinhibition des Ohrgeräusches.

Für bestimmte Fragestellungen kann es notwendig werden, andere Fachdisziplinen, wie Röntgenfachärzte, physikalische Mediziner, Kieferorthopäden, Neurologen und Psychiater einzubeziehen.

Therapie

Die Übergänge zwischen akutem und chronischem Tinnitus hinsichtlich der Therapie sollten nicht starr nach festgelegten Zeiträumen erfolgen, sondern fließend:

Abbildung 1



Wir empfehlen in der Frühphase eine rheologisch wirksame Infusionstherapie mit zusätzlicher Applikation von Cortison, z.B. nach dem Stennert-Schema über zehn Tage. Zusätzlich kann eine hyperbare Sauerstofftherapie in einer Druckkammer durchgeführt werden. Bei vorliegendem Innenohrverlust – Hörsturz – kann heute auch eine Plasmapherese an einer Dialyseabteilung sinnvoll sein. Diese zeigt insbesondere bei hochgradigen Hörstürzen in der Frühphase einen signifikanten Erfolg. In ausgesuchten Fällen können Behandlungen mit Schleifen-diuretika oder Kalziumkanalantagonisten wirksam sein.

Wesentlich ist es, schon zu Beginn eine Schweregradbestimmung des Tinnitus vorzunehmen, um bei höhergradig belasteten Patienten eine zusätzliche psychologische Betreuung einleiten zu können.

Bei jedem Patienten sollte bereits in der Akutphase ein Counseling erfolgen, das heißt eine ausführliche Erklärung der Zusammenhänge, die für die Entstehung und Verarbeitung von Ohrgeräuschen wesentlich sind. Je mehr der Patient in der Lage ist diese zu verstehen, desto geringer wird im weiteren Verlauf der Leidensdruck und damit die weitere Therapieerfordernisse sein. Wir regen all unsere Patienten sehr dazu an, möglichst viel über Tinnitus zu lesen und sich zu informieren, wobei entsprechende Literatur empfohlen werden sollte.

Die eigentliche therapeutische Herausforderung stellt der Patient mit dekompensiertem, chronischem Tinnitus dar. Hier ist es nicht möglich ein Schema anzugeben, vielmehr ist es bei solchen Patienten notwendig, einen individuellen Therapieplan zu entwickeln. Dabei ist neben dem HNO-Arzt eine psychologische Verhaltenstherapie der eigentliche Kern der Behandlung. In einem strukturierten Ablauf erlernt der Betroffene schrittweise die Aufmerksamkeitsumlenkung vom Ohrgeräusch weg und damit die Ausblendung des Tinnitus. Ein wesentlicher Teilaspekt dabei ist die Erlernung eines Entspannungsverfahrens,

wie zum Beispiel der progressiven Muskelentspannung nach Jakobsen.

Eine hilfreiche Unterstützung für den Prozess der Aufmerksamkeitsumlenkung stellt eine Geräteversorgung mit einem Tinnitus-Noiser dar. Diese Geräte werden am Ohr getragen und geben ein Rauschen in den Gehörgang ab, das so eingestellt wird, dass es etwas leiser als der Tinnitus ist. Dadurch wird die subjektive Lautstärke des Tinnitus reduziert und damit eine Ablenkung davon erleichtert. Für viele Patienten ist ein solcher Noiser eine enorme Hilfe, da sie damit eine Art Kontrolle über den Tinnitus erlangen und ihm somit nicht mehr ausgeliefert sind.

Liegt neben dem Ohrgeräusch auch eine Hörstörung vor, so ist eine Hörgeräteversorgung immer der erste Schritt. Bei Patienten mit Tinnitus Grad I oder II ist das oft auch schon die einzig notwendige Therapie. Sobald der Patient mit dem Hörgerät in der Lage ist, die natürlichen Umgebungsgereusche wieder besser wahrzunehmen, überdecken diese den Tinnitus.

Eine zusätzliche Hilfe können auch alternativmedizinische Maßnahmen bieten. Dabei können vor allem Regulations-therapien wie Akupunktur oder Osteopathie unterstützend wirksam sein. Eine alleinige solche Behandlung zeigt allerdings keinen Erfolg.

Bei begleitenden Erkrankungen der Halswirbelsäule oder des Kiefergelenks sollte auf jeden Fall eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden, da diese beiden Organe einen Einfluss auf den Tinnitus haben können.

Zusammenfassung

Für jeden Betroffenen ist eine individuelle Therapie notwendig, bei der alle beteiligten Disziplinen eng zusammenarbeiten müssen um eine bestmögliche Versorgung zu gewährleisten. Damit ist auch für Patienten mit chronischem, dekompensiertem Tinnitus eine Bewältigung dieser Erkrankung möglich.

*Dr. Andrea Vogel
Dr. Andreas Gschnait
Tinnituszentrum Wien
Hadikgasse 108/1, A-1140 Wien
Tel.: +43/1/892 08 97 oder
+43/664/446 85 90
www.tz-wien.at*

Methotrexat – der Anker in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

OÄ Dr. Ulrike Stuby, Ass. Dr. Herwig Pieringer

Methotrexat (MTX) ist zum **zentralen Baustein** im therapeutischen Repertoire der rheumatoiden Arthritis (RA) geworden. In den meisten Ländern ist MTX das in dieser Indikation am häufigsten verwendete DMARD (disease-modifying antirheumatic drug). Als MTX erstmals Anfang der 1950er-Jahre in der Rheumatologie verwendet wurde, begann in etwa zur gleichen Zeit die Erfolgsgeschichte der Kortikosteroide. Somit wurde MTX vorerst nicht die heutige Aufmerksamkeit zuteil. Erst die Langzeitnebenwirkungen der Steroide und der hohe Toxizitätsgrad der anderen damals verwendeten DMARDs wie Gold und D-Penicillamin rückte MTX wieder in den Fokus klinisch rheumatologischer Forschung. Ab den 1980er-Jahren erlangte dann MTX zunehmend jenen zentralen Stellenwert, den die Substanz heute hat¹.

MTX hat **mehrere Angriffspunkte** und der endgültig verantwortliche Wirkungsmechanismus ist nicht definiert: MTX wirkt als ein Folsäure-Antagonist durch Hemmung der Dihydrofolate-Reduktase und weiterer folsäureabhängiger Enzyme, es erhöht die Adenosin-Freisetzung, hemmt die Adenosin-Deaminase und moduliert das Zytokinprofil². Es sind wohl mehrere Angriffspunkte für den Gesamteffekt der Substanz verantwortlich.

Drei Hauptanforderungen werden an ein ideales DMARD gestellt

Wirkung auf die Krankheitssymptome

Die Substanz muss die klinische Aktivität der RA, d.h. die Symptome reduzieren können. Darunter fallen Parameter wie Anzahl der geschwollenen und druckdolenten Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit oder die Faustschlusskraft. Auch laborchemische Parameter

wie CRP und BSG werden miteinbezogen. In mehreren Untersuchungen wurde die klinische Wirksamkeit von MTX auf die Erkrankungssymptome der RA belegt^{3,4}.

Nachdem es durch MTX zu einer „Krankheitsmodifizierung“ (Übersetzung des englischen Begriffes „disease-modifying antirheumatic drug“, der hinter dem Akronym DMARD steht) kommt, **setzt die Wirkung von MTX nicht unmittelbar nach Erstgabe ein**, sondern erst nach vier- bis sechswöchiger Therapiedauer. Hierbei unterscheidet sich MTX ganz wesentlich von der Wirkung der Kortikosteroide oder der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), jedoch nicht von der Wirkung anderer traditioneller DMARDs wie Salazopyrin, Leflunomid etc. Somit ist sowohl vom Arzt als auch vom Patienten Geduld nötig, um die Dauer bis zum erwartenden Wirkungseintritt abzuwarten.

Die Wirksamkeit der traditionellen DMARDs (gemeint sind damit alle Nicht-Biologika) generell und MTX im speziellen kann also frühestens nach zweimonatiger Therapie (eine ausreichende Dosis vorausgesetzt!) beurteilt werden. Wichtig ist somit die Aufklärung des Patienten, dass MTX nicht als „Schmerzmittel“ wie NSAR verordnet wird. Eine Einnahme „bei Bedarf“ wirkt dem Sinn der Therapie (Hemmung der Krankheitsprogression) entgegen.

In den ersten Monaten einer MTX-Therapie empfiehlt sich daher zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkungseintritt von MTX niedrigdosierte Kortikosteroide dazuzugeben. Greift die MTX-Therapie dann, so werden die Kortikosteroide reduziert und idealerweise später ganz abgesetzt.

Hemmung der Krankheitsprogression

Ein DMARD soll die radiologische Progression der RA, die zu Destruktion und in Folge zur Behinderung führt⁵, hemmen. Dies ist ein durchaus ehrgeiziges Ziel und wird nicht von allen derzeit als DMARD verwendeten Substanzen gleich erfüllt. Obwohl die Hemmung der radiologischen Progression essentiell für die Langzeitprognose der RA ist, so ist es doch erstaunlich, dass für die meisten traditionellen DMARDs nur wenige hochqualitative Studien mit einer genügenden Anzahl von Patienten vorliegen, die einen solchen Effekt belegen könnten⁶.

Für MTX gibt es einige randomisierte, kontrollierte Studien (vs. Placebo und/oder anderen DMARDs)^{7,8,9}, die eine positive Wirkung hinsichtlich Hemmung der radiologisch nachweisbaren Gelenkdestruktion zeigen. Weiters gibt es einige Beobachtungsstudien^{10,11,12}.

Gerade bei chronischen Erkrankungen wie der RA ist die **Compliance** bei der medikamentösen Therapie wichtig und bekanntlich schwierig zu erzielen. Es ist deshalb für den Behandlungserfolg ganz wesentlich, dass der Patient über seine Erkrankung sowie die Behandlungsziele bestens informiert ist und die Auflagen dieser Therapie aktiv mitträgt. Patientenschulungen tragen hier wesentlich zum Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge, zur Krankheitsakzeptanz und zum Abbau von Ängsten gegenüber Therapien bei. Letztlich stärken Schulungen die Fähigkeit des Patienten aktiv die Therapie mitzutragen und seinen Erkrankungsverlauf in eine positive Richtung zu steuern.

Minimierung der Toxizität bei

Langzeitanwendung

Auch aufgrund seines guten Nutzen/Risiko-Profiles hat sich MTX in der Langzeitanwendung bei RA und anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen seinen Platz erobert.

Nebenwirkungen unter MTX treten immer wieder auf, sind jedoch selten so schwer bzw. so einschränkend, dass ein Therapieabbruch erfolgen muss. Tabelle 1 gibt einen Überblick über häufige Nebenwirkungen. Die meisten **Nebenwirkungen** sind von geringer Ausprägung und bleiben auf den Einnahmetag beschränkt. Kommt es z.B. zu Abgeschlagenheit, Übelkeit nach der Tabletteneinnahme, so sollte die Einnahme abends erfolgen. Am nächsten Tag sind die meisten Patienten dann wieder voll einsatzfähig. Auch die Aufteilung der Einnahme auf zwei Dosen innerhalb einer Woche ist denkbar.

Auch ein Versuch einer **parenteralen Gabe** von MTX kann unter Umständen die Nausea zum Verschwinden bringen. Die s.c.-Gabe von MTX ist bezüglich der Wirksamkeit der oralen Gabe überlegen, bei der die intestinale Resorption bis zu 30% verringert sein kann.

Eine häufige Beobachtung ist das **Ansteigen der Transaminasen** unter einer MTX-Therapie. Dies scheint bei vorgeschädigter Leber häufiger der Fall zu sein. Bei Patienten mit Psoriasis ist es in früheren Studien zu häufigen schwerwiegenden Leberkomplikationen gekommen. Die Situation ist mit RA-Patienten nur

Tabelle 1

Nebenwirkungen unter MTX
<ul style="list-style-type: none"> • Häufig, aber selten gefährlich • Gastrointestinal: Nausea, Vomitus, Stomatitis, Diarrhoe,... • Hepatotoxizität • „MTX-Lunge“ • Haut: Alopezie, selten Ausschlag • Fatigue, Fieber • Kopfweh – ZNS-Toxizität (eher Hochdosistherapien bei Neoplasien zuzuordnen) • Myelosuppression: Makrozytose, Anämie, Panzytopenie • Niere: toxisch nur bei hohen Dosen – aber Ausscheidung bei Niereninsuffizienz beeinträchtigt! • Eventuell vermehrt Rheumaknoten? (schlechte Datenlage) • Teratogenität • Aufklärung! Kontrazeptionsschutz für Mann UND Frau für sechs Monate über Therapieende hinaus!

bedingt vergleichbar. Zum einen liegen bei den erwähnten Studien gewisse methodische Limitierungen vor, zum anderen wurde auch der offenbar häufigere Alkoholkonsum bei Psoriasispatienten im Vergleich zu RA-Patienten als eine Erklärung genommen. Faktum ist, dass laborchemische Kontrollen bei RA-Patienten nötig sind, jedoch keine routinemäßig durchgeführten Leberbiopsien.

Zu unterbrechen ist eine MTX-Therapie zumindest dann, wenn AST/ALT den oberen Cut-off-Wert um mehr als das dreifache der Norm übersteigen. Generell sollten Patienten unter MTX-Therapie auf einen regelmäßigen Genuss von Alkohol verzichten.

Die **regelmäßige Gabe von Folsäure** wirkt sich günstig auf gastrointestinale Nebenwirkungen aus, kann die Makrozytose der Erythrocyten hemmen und wirkt auch **hepatoprotektiv**^{17,18}. Es empfiehlt sich bei MTX-Langzeittherapie (v.a. bei höheren MTX-Dosen) eine regelmäßige Substitution des Wochenbedarfs an Folsäure (ca. 10 mg). Folsäure sollte einmal wöchentlich in einer Dosis von 5–10 mg gegeben werden, jedoch nicht am MTX-Einnahmetag. Einer damit verbundenen etwas geringeren Effektivität von MTX steht die o.g. hepatoprotektive Wirkung entgegen¹⁹.

Eine sehr seltene, aber bedeutsame Nebenwirkung einer MTX-Therapie stellt das Auftreten einer **Pneumonitis** dar. Dieser dürfte eine Hypersensitivität zu Grunde liegen. Klinisch kann es zu Fieber, Eosinophilie, Pleurodynie, Husten und Atemnot kommen. Der Auskultationsbefund kann in diese Richtung weisen. Diagnostisch in diesem Fall notwendig, v.a. in der Differentialdiagnose zu anderen pulmonalen Erkrankungen wie Rheumalunge oder infektiöse Geschehen, sind Thorax-CT und Bronchoalveoläre Lavage. MTX ist bei jeglichem Verdacht auf eine Pneumonitis abzusetzen. Auch wenn keine guten Daten über deren Effektivität vorliegen, so sollten Kortikosteroide zur Therapie eingesetzt werden.

Wegen der insgesamt ebenfalls selten auftretenden **Myelosuppression** (Leukopenie oder Thrombopenie) sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Bei einem Abfalls der Leukozyten $\leq 3,0$ G/l oder der Thrombozyten ≤ 100 G/l sollte MTX bis zur Normalsierung pausiert werden.

Bei **eingeschränkter Nierenfunktion**

(GFR < 50 ml/min) steigt die Gefahr einer Myelosuppression durch kumulative MTX-Toxizität. MTX sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion in der **Dosis reduziert** oder durch ein anderes DMARD ersetzt werden.

Bei Patienten und Patientinnen im zeugungsfähigen Alter ist auf eine **effektive Kontrazeption** zu achten, die aus Sicherheitsgründen auch mindestens sechs Monate über das Therapieende hinausreichen muss. MTX ist teratogen und es darf unter dieser Therapie keinesfalls zu einer Schwangerschaft kommen. Dies gilt nicht nur für Frauen, sondern auch für Männer (Tab. 1)!

Theoretisch kann es unter einer MTX-Therapie im Falle von Operationen zu **Wundheilungsstörungen** und lokalen Wundinfekten kommen. Die vorliegenden Daten zeigen allerdings, dass eine perioperativ fortgeführte MTX-Therapie sicher ist und eine Unterbrechung die Ausnahme darstellen sollte²⁰.

MTX-Therapie in der Praxis

Die herkömmliche Applikation von MTX erfolgt peroral. Als effektiv werden Dosen ab 15 mg/Woche angesehen. Eine Steigerung bis maximal 30 mg/Woche ist manchmal zum Erzielen eines ausreichenden Therapieeffektes notwendig. Die Wirkung von MTX ist dosisabhängig¹³. Eine parenterale Anwendung ist ebenso üblich (in Österreich vorwiegend subkutan, in anderen Ländern auch intramuskulär oder intravenös). Die s.c.-Gabe hat den Vorteil, dass v.a. bei höheren Dosen, bei denen die Resorption oral verhältnismäßig geringer ist, die Bioverfügbarkeit höher und damit die Wirkung besser ist. Das erklärt, warum Patienten die unter oraler MTX-Therapie kein ausreichendes Ansprechen zeigen, vom Wechsel auf eine subkutane Gabe profitieren¹⁴.

Die **Indikation zum Beginn einer MTX-Therapie** ist, nach Ausschluss von Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz, schwerer Leberschaden, schwere pulmonale Erkrankungen, frühere Unverträglichkeit, Blutbildungsstörungen, fehlende Antikonception) dann gegeben, wenn nach rheumatologischer Einschätzung eine **aktive RA** vorliegt. Für die Diagnosestellung ist dabei nicht die Erfüllung von Kriterien (ACR etc.) erforderlich, sondern, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA hoch ist. Gerade in den ersten Monaten einer

entzündlich rheumatischen Erkrankung („Früharthritis“) lässt sich bei einem erheblichen Teil der Patienten noch keine definitive Diagnose stellen.

Die aktuelle Therapiestrategie der RA zielt auf eine möglichst frühe Beeinflussung des Krankheitsprozesses. Es besteht die Vorstellung, dass es ein sogenanntes „window of opportunity“, in den ersten zwei Erkrankungsjahren bei der RA gibt. In dieser Phase entwickelt sich die Gelenkdestruktion besonders rapide und lässt sich, so die Hypothese, durch eine möglichst intensive Therapie besser hemmen als bei späterem Therapiebeginn¹⁵. Damit sollte der ganze weitere Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden. Derzeit gilt als **Therapieziel der frühen RA die Remission**, d.h. Fehlen jeglicher Gelenk- oder Allgemeinsymptome, negative Entzündungsparameter und die Hemmung der radiologischen Progression (als Goldstandard der Beurteilung der Effektivität).

Im Allgemeinen wird MTX zu Beginn als **Monotherapie** eingesetzt. Das Erzielen einer Remission mit MTX alleine ist allerdings nur bei weniger als 30% der Patienten zu erreichen.

Kombinationen von MTX mit anderen DMARDs sind deshalb zum Erzielen eines besseren Therapieeffektes häufig notwendig.

Kombinationen von MTX mit anderen traditionellen DMARDs (z.B. Salazopyrin, Leflunomid, Chloroquin, Cyclosporin A) werden häufig verwendet und in ihrer Wirksamkeit, gerade auch bei Mehrfachkombination (z.B. MTX + Salazopyrin + Hydroxychloroquin + Cortison) gut belegt. Nachteile sind neben der einzunehmenden Tablettenzahl auch die erhöhte Nebenwirkungsrate.

Seit zehn Jahren werden diese Kombinationen traditioneller DMARDs zugunsten einer **Kombination von MTX mit TNF- α -Blockern** eingesetzt. Studien haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit einem TNF- α -Blocker in klinischer Hinsicht nur wenig effektiver ist als eine MTX-Monotherapie. Die derzeit in der RA-Indikation zugelassenen TNF-Blocker sind Remicade® (Infliximab), Enbrel® (Etanercept) und Humira® (Adalimumab). Der Vorteil der TNF- α -Blocker liegt jedoch in ihrer raschen Wirkung, dem Fehlen der für die traditionellen DMARDs häufigen Nebenwirkungen (z.B. auf die Leber) und

Tabelle 2

Empfehlungen der ÖGR
Laborkontrollen unter MTX (anfangs monatlich, nach einem Jahr bei stabilen Werten alle drei Monate):
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild inkl. Thrombozyten • Leberfunktionsparameter (alk. Phosphatase, Gamma-GT, GPT) • Kreatinin • kompletter Harn
Therapieunterbrechung bzw. -abbruch
<ul style="list-style-type: none"> • Sofort bei Verdacht oder Bestehen einer MTX-Lunge • Leukozyten < 3.000 • Thrombozyten < 100.000 • akute Infektionen • Serumkreatinin > 1,3 mg/dl • Stomatitis • GOT und GPT > 3-fachem des oberen Normalwerts.

in der ausgezeichneten Hemmung der Gelenkdestruktion. Kombiniert man TNF- α -Blocker mit MTX, so ist sowohl klinisch als auch radiologisch gesehen eindeutig das beste Ergebnis zu erzielen¹⁶.

Als **Biologika der 2. Generation** sind derzeit in Österreich Orenica® (Abatacept) und Mabthera® (Rituximab) zugelassen. Sie sind in ihrer Wirkung **ebenfalls von der Kombination mit MTX abhängig**. Somit bleibt MTX auch weiterhin der Anker im therapeutischen Instrumentarium der RA.

Die von der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie **empfohlenen Kontrolluntersuchungen** unter einer MTX-Therapie finden sich zusammengefasst in Tabelle 2.

Ein Aufklärungsbogen für Patienten kann unter <http://www.rheuma2000.at/patienten/Patienten.php> -> Methotrexat heruntergeladen werden.

*OÄ Dr. Ulrike Stuby,
Ass. Dr. Herwig Pieringer
AKH der Stadt Linz, 2. Medizinische
Abteilung, Rheuma-Ambulanz
Krankenhausstraße 9, A-4020 Linz
Tel.: +43/732/7806-6120
Fax-DW: 806-6135
ulrike.stuby@akh.linz.at*

Literatur

1. Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. Am J Med 1983;75:69-73.
2. Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Brit J Rheum 1997;36:1196-1204.
3. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, Wolfe F, Wall B, Anderson L, Gall E, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. Arthritis Rheum 1994;37:1492-8.
4. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarburo C, Polisson RP, Weiner SR, Luggen ME, Billingsley LM, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1985;28:721-30.
5. Kirwan JR. Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1999 Mar;26(3):720-5.
6. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, Wolfe F. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. Rheumatology (Oxford). 2002 Dec;41(12):1346-56.
7. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. Ann Intern Med. 1991;114:999-1004.
8. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N, Weissman BN. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. Arthritis Rheum. 1993;36:1028-1034.
9. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurler F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum. 2000 Mar;43(3):495-505.
10. Kremer JM, Lee JK. A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Update after a mean of fifty-three months. Arthritis Rheum 1988; 31:577-84.
11. Reykdal S, Steinsson K, Sigurjonsson K, Brekkan A. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: Effects on radiological progression. Scand J Rheumatol 1989; 18:221-6.
12. Rau R, Herborn G, Karger T, Weidner D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy: A controlled study. Arthritis Rheum 1991;34:1236-44.
13. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1989 Mar;16(3):313-20.
14. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Guimbal-Schmolck C, Brandt A; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008 Jan;58(1):73-81.
15. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis—clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. J Rheumatol. 2002 Nov;29(11):2278-87.
16. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sando M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;363:675-81.
17. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte LB. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2001 Jul;44(7):1515-24.
18. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol. 1998 Jan;25(1):36-43.
19. Khanna D, Park GS, Paulus HE, Simpson KM, Elashoff D, Cohen SB, Emery P, Dorrier C, Furst DE. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc analysis from two randomized controlled studies. Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3030-8.
20. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2008 Apr 15. [Epub ahead of print].

Die überaktive Blase – worunter leidet der Betroffene am meisten?

Neues zur Pathophysiologie und Therapie



Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher

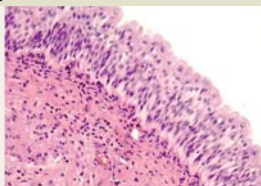
Die überaktive Blase ein „Hypersensitivitätsproblem“?

Die überaktive Blase (Overactive Bladder, OAB) ist ein klinischer, auf bestimmten Symptomen basierender Begriff. Nach der Definition der ICS (2002) ist die überaktive Blase durch folgende Symptome charakterisiert: Imperativer Drang mit oder ohne Inkontinenz, häufig kombiniert mit gehäufter Miktion tagsüber und/oder nachts, ohne dass ein Harnwegsinfekt oder eine andere offensichtliche Pathologie (z.B. ein Blasen-tumor) besteht. Das wichtigste, weil die Patienten am meisten belastende Symptom ist der imperative Drang (die „Urgency“). Der imperative Drang ist nach der ICS definiert als das plötzlich auftretende, nicht unterdrückbare Verlangen (compelling desire) die Harnblase zu entleeren. Dadurch unterscheidet sich der imperative Drang entscheidend vom physiologischen Harndrang („Urge“): Der normale Harndrang nimmt allmählich mit der Blasenfüllung zu und führt letztlich zu einer kontrollierten Miktion zu geeigneter Zeit und am geeigneten Ort. Der imperative Drang hingegen tritt ohne Vorwarnung plötzlich auf.

Abbildung 1

Pharmakotherapie bei überaktiver Blase

- Barriere
- Sekretion
- Austausch
- Signalfunktion



Urothel und Suburothel

Wir wissen heute, dass das Urothel weit mehr ist als nur eine semipermeable Membran. Urothel und Suburothel sind ein sensorisches Organ und entscheidend für die Weiterleitung der affe-

Diese beiden Drangqualitäten zu unterscheiden ist im Rahmen der Anamnese nicht immer einfach und erfordert vom Patienten ein gewisses Maß an Intelligenz. Eine darauf Rücksicht nehmende, in Japan durchgeführte „Patient trust study“ ergab, dass die Episoden mit imperativem Drang („Urgency episodes“) bei 43 der untersuchten Frauen mit OAB mitunter nur einmal täglich oder noch seltener auftraten, dass aber dennoch der dadurch entstehende Leidensdruck in erster Linie zum Arztbesuch führte. Weiters zeigt sich, dass bei Betroffenen mit OAB auch der normale Harndrang, unabhängig von der Blasenfüllung, öfter auftritt als bei Normalpersonen.

Das plötzliche Auftreten des imperativen Drangs ist mit einer Lichtschalterfunktion vergleichbar. Sobald der sensorische Input einen kritischen Wert erreicht hat, wird der imperative Drang getriggert, wahrscheinlich über die nicht-myelinisierten C-Fasern (s.u.).

Das Phänomen des imperativen Harndrangs gilt als „corner stone symptom“ der überaktiven Blase und hat zu einer Fokussierung der Forschung auf die afferente Seite des Miktionsreflexes geführt.

renten Impulse. Sie sezernieren eine Reihe von wichtigen Neurotransmittern, wie u.a. ATP, NO und Acetylcholine, weiters exprimieren sie eine Reihe von Rezeptoren, u.a. M2- und M3-Rezeptoren. Die suburothelialen Myofibroblasten sind lange spindelförmige Zellen, die untereinander verbunden sind und dadurch Reize weiterleiten, sodass ihnen im Rahmen der Reizantwort seitens der Harnblase wohl eine Verstärkerfunktion zukommt.

Die afferente Blaseninnervation

Myelinisierte A- δ -Fasern, hauptsächlich im Detrusor lokalisiert, reagieren auf die Detrusordehnung während der Blasenfüllung und vermitteln das Gefühl von Blasenfüllung und Harndrang.

Die nicht-myelinisierten, ebenfalls sensorischen C-Fasern sind weit verbreitet, sie finden sich sowohl im Detrusormuskel als auch im Suburothel ebenso wie in der Basalschicht des Urothels. Ihr „Threshold“ für Dehnung ist höher als der der A- δ -Fasern, sie sind unter Normalbedingungen kaum aktiv. Sie können aber durch eine Reihe von Neurotransmittern (ATP, Neurokinine), durch den Nerve Growth Factor (NGF) sowie chemische Mediatoren getriggert werden. Werden diese Substanzen unter pathologischen Bedingungen vermehrt exprimiert, führen sie zur Triggerung dieser C-Fasern. Diese haben eine beachtliche Neuroplastizität: Bei experimentell induzierter Blasenauflastung kommt es zu einer Zunahme der C-Fasern von etwa 40% und gleichzei-

Abbildung 2

Wie wirken Anticholinergika?

• **Klassisches Konzept**

Wirkung auf der afferenten Seite des Miktionsreflexes im Detrusor

• **Neues Konzept**

Sie blockieren auch M2- und M3-Rezeptoren im Urothel/Suburothel.

Wirkung auch auf der afferenten Seite des Miktionsreflexes im Detrusor.

tig zu einer Zunahme z.B. von NGF. Diese adaptive Hypertrophie und Plastizität der axonalen Strukturen führt zu einer Vermehrung der C-Fasern-Aktivität und damit je nach Art der Triggerung zu Symptomen der überaktiven Blase oder zum Schmerzsyndrom. Durch Beeinflussung dieser afferenten Aktivitäten lassen sich die Symptome reduzieren: Tatsächlich gelingt es durch Botulinumtoxin A in den C-Fasern die Expression von Capsaicin-Rezeptoren und von ATP-Rezeptoren (P2X3) zu reduzieren und so die Symptome zu verbessern. Dies gelingt auch durch Resiniferatoxin, das die Rezeptoren dieser C-Fasern blockiert und damit zu einer Besserung vor allem des imperativen Drangs im Rahmen der OAB führt.

Wirken Anticholinergika auch auf der afferenten Seite des Miktionsreflexes?

Traditionell werden Antimuscarinika gegeben, damit sie die muskarinergen Rezeptoren des glattemuskulären Detrusors und damit den parasympathischen Input reduzieren, was zur Schwächung der Detrusorkontraktion führen soll. In der Speicherphase ist die parasympathische Aktivität gleich null und trotzdem können Antimuscarinika die Blasenkapazität erhöhen und den imperativen Drang positiv beeinflussen. Dieses Paradoxon wird jedoch verständlich, wenn man die Rolle der Antimuscarinika und jener Substanzen, die einen klinisch relevanten Einfluss auf die Triggerung lokaler, nicht-detrusorgekoppelter sensorischer Nerven untersucht: Das Urothel exprimiert M2- und M3-Rezeptoren sowie nikotinerge Rezeptoren, es sezerniert Acetylcholin, das zusammen mit anderen Neurotransmittern u.a. über M-Rezeptoren, die sich auch auf den Nervenenden der C-Fasern befinden, die afferente Aktivität in diesen triggert. Dieser lokale Effekt unterscheidet sich grundsätzlich von dem der efferenten Seite.

Oral eingenommene Antimuscarinika werden z.T. in hohen Konzentrationen im Harn ausgeschieden und verbleiben lange in der Harnblase. Unter pathologischen Bedingungen wie bei OAB, unter der es durch die neuronale Plastizität der C-Fasern zu einer vermehrten Expression von Rezeptoren und zu einer erhöhten Produktion von neuen Transmittern kommt, bewirken sie über das Urothel einen klinisch relevanten blockierenden Effekt auf die entsprechenden Rezeptoren.

Entscheidend für die Aktivität der Afferenzen ist der Acetylcholinspiegel im Urothel und Suburothel: Niedrige Konzentrationen stimulieren offensichtlich die nikotinergen Rezeptoren, die im Urothel zur Freisetzung von NO führen, was den afferenten Input reduziert; höhere Konzentrationen führen zur Aktivierung der muskarinergen Rezeptoren und damit zu einer Erhöhung der afferenten Signale und zur Auslösung von Symptomen der OAB. Unter Normalbedingungen unterdrückt demnach das im Urothel und Suburothel generierte Acetylcholin die Weiterleitung afferenter Impulse, unter pathologischen Bedingungen aktiviert es die C-Fasern und damit den afferenten Input.

Zusammenfassung

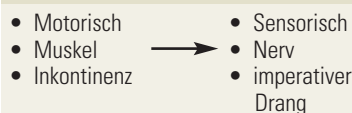
Die Aktivität der afferenten Nervenbahnen, insbesondere der C-Fasern, ist in erster Linie für die Generierung der Symptome der überaktiven Blase, die in der Speicherphase der Harnblase auftreten, verantwortlich. Die Pathophysiologie ist komplex, wobei dem Urothel und dem Suburothel als sensorische Organe, die vor allem unter pathologischen Bedingungen eine Reihe von Rezeptoren exprimieren und wichtige Neurotransmitter sezernieren, eine zentrale Rolle zukommt.

Das Urothel sezerniert u.a. Acetylcholin, das in niedriger Konzentration zur Freisetzung von NO und damit zur Beruhigung der Blase, in höherer Konzentration zur Sekretion von ATP und damit zu Symptomen der überaktiven Blase

se führt. Anticholinergika bessern die in der Speicherphase auftretenden Symptome der überaktiven Blase wohl dadurch, dass sie – in hohen Konzentrationen im Harn ausgeschieden – in der Harnblase über das Urothel und die dort am Nervenende der C-Fasern lokalisierten M-Rezeptoren blockieren. Tierexperimentelle Untersuchungen haben auch eine Wirkung von parenteral gegebenen Anticholinergika auf die Aktivität in den afferenten Nerven bewiesen. Ihre Wirkung auf der afferenten Seite ist wahrscheinlich für die Beeinflussung der überaktiven Blase entscheidend und wichtiger als die Blockierung der parasympathischen Impulsübertragung auf der efferenten Seite. Diese Erkenntnisse sollten dazu führen, dass Antimuscarinika bzw. Substanzen entwickelt werden, die in die afferente Impulsgenerierung eingreifen und so gezielt eine Beeinflussung der überaktiven Blase ermöglichen.

Abbildung 3

Überaktive Blase 2008



Literatur

Yoshimura N. et al. J. Urol 2002 ; 168 :1897-913.
 Kim Y. Et al. Urology 2005 ;65 :238-42.
 De Groat WC. Urology 2004 ; 64 :7-11.
 Masuda H. et al. Nature 2000 ; 407 :1011-5
 Birdler LA, Kanai AJ, de Groat WC. J. Urol 1997 ; 158 :1989-95.

*Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher
 Leiter der Neuro-Urologie an der
 Univ.- Klinik Innsbruck
 Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck
 Tel: +43/512/504-23 850
 helmut.madersbacher@tilak.at*

Vitamin C stört bei Harnuntersuchung

Winter ist Schnupfenzeit

In der kalten Jahreszeit wird sehr gerne prophylaktisch zu Vitamin C gegriffen, um eine nahende Verkühlung zu verhindern. Sei es der Frucht- oder Gemüsesaft, der mit Vitamin C angereichert wurde, oder gleich das Vitamin-C-Pulver, das in den Tee gerührt wird. Darüber hinaus findet man Ascorbinsäure auch mittlerweile in vielen Lebensmitteln als Antioxidans zugesetzt, z. B. in Mehl, Wurst, Bier und Wein.

Vitamin C im Harn

In einer Studie von Brigden et al. wurden die Ascorbinsäure-Konzentrationen im Harn von 557 Patienten gemessen. Ein hoher Prozentsatz der gemessenen Harne zeigte Konzentrationen, die bereits Störungen bei der Diagnostik verursachen können.

Wieviel Vitamin C kann nun ein Mensch zu sich nehmen, ohne Interferenzen durch Ascorbinsäure-Konzentrationen im Harn zu bekommen? In der Studie von Nagel et al. wurden Harnproben mit Glukose, Hämoglobin und As-

corbinsäure versetzt und mit den gängigsten fünf Harnteststreifen getestet. Um falsch negative Ergebnisse bei Glukose und Hämoglobin zu erhalten, reichen schon 10 mg/dl Ascorbinsäure aus. Das entspricht der Konsumation von einem 1/4 bis 1/2 Glas Fruchtsaft!

Combur®-Harnteststreifen zeigen keine Ascorbinsäure-Interferenzen

Bei Ascorbinsäure-Konzentrationen von 20 mg/dl und bei 50 mg/dl Glukose konnte nur noch der Combur®-Harnteststreifen richtige Ergebnisse anzeigen, alle anderen Teststreifen zeigten falsch negative Resultate. Ebenso konnte bei Hämoglobin-Konzentrationen von 10 Ery/µl und 20 mg/dl Ascorbinsäure nur noch der Combur®-Harnteststreifen richtige Ergebnisse wiedergeben. Wiederum zeigten alle anderen Teststreifen falsch negative Resultate.

Die Vorteile der Combur®-Harnteststreifen

Die Combur®-Harnteststreifen von Roche Diagnostics sind nach der einzig-

artigen Netzeinsiegelungsmethode konfektioniert. Diese Netzeinsiegelung

- ermöglicht eine gleichmäßige Benetzung des Testfeldes,
- schützt vor Berührung (Schweiß, Hautcreme etc.),
- verhindert Störeinflüsse durch den sonst notwendigen Klebstoff.

Durch diesen Aufbau der Testfelder wurde es möglich, die Ascorbinsäure-Störung auszuschließen.

Die standardisierte Auswertung der Harnteststreifen mit einem Harnanalysengerät wie Urisys® 1100 oder cobas u 411 bringt nicht nur mehr Qualitätssicherung in der Diagnostik, sondern kann auch durch einen direkten Datentransfer in die EDV die Harnanalyse in den Gesamtbefund integrieren. Dies spart jedenfalls Zeit und Arbeit. *FB*

Literatur

1. Brigden et al.; Clin. Chem. 38 (1992), 3, 426–31
2. Nagel et al.; Clin. Lab. 52 (2006), 149–53

Neue Trends in der postoperativen Schmerztherapie



Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar

Jeder Patient hat nach einer Operation Anspruch auf eine adäquate Schmerztherapie. Die Qualität ist jedoch häufig fraglich. Regelmäßige Messungen der subjektiv empfundenen Schmerzstärke finden noch zu selten statt, obwohl dies eine unverzichtbare Voraussetzung für die individuell angepasste Therapie ist. Einer im Jahr 2004 durchgeführten IMAS-Umfrage im Auftrag der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) zufolge, erhalten Patienten nur bei Bedarf und nicht in festen Zeitintervallen ein Analgetikum oder es werden Schmerzmittel in zu geringen Dosen verabreicht. Nur ein Drittel der befragten Patienten gab an, nach großen operativen Eingriffen schmerzfrei zu sein. Eine präoperative Aufklärung über die Möglichkeiten einer postoperativen Schmerztherapie erhielten nur 48%.

Postoperative Schmerzen können unterschiedliche Ursachen haben: Interventionsbezogene, etwa infolge der OP-Technik, oder aber patientenbezogene Ursachen, die in Zusammenhang mit vorbestehenden chronischen Schmerzen stehen können. In jedem Fall kommt dem effektiven Schmerzmanagement in der postoperativen Phase eine besondere Bedeutung zu: Schmerzen erhöhen die sympathomimetische Aktivität und bewirken auf diese Weise eine Steigerung der Herzfrequenz, des systolischen Blutdrucks und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Schmerzen nach Operationen haben eine Auswirkung auf die Chronifizierung. Perkins und Kehlet (Anesthesiology 2000) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass es nach Amputationen in 30–81% der Fälle zu Stumpf- und Phantomschmerzen, bei Thorakotomien in 47%, nach Eingriffen an der weiblichen Brust

in 11–57%, an der Gallenblase in 3–56% und nach Operationen der Leistenhernien in 11% zu chronischen Schmerzen kommen kann.

Schmerzmanagement beginnt perioperativ

Postoperative Schmerzen müssen jedoch gar nicht erst entstehen, wenn die Schmerzbehandlung bereits vor dem Eingriff geplant wird. Grundsätzlich soll prä- und intraoperativ mit einer Schmerztherapie begonnen werden, sei es durch Regionalanästhesie oder durch Verabreichung lang wirksamer Analgetika vor dem Ende der Narkose in einer Dosierung, die den zu erwartenden postoperativen Schmerz abfängt. Das vermindert den physischen und psychischen Stress für den Patienten. Auch sollte der Betroffene möglichst schon vor einem operativen Eingriff über die zu erwartenden Schmerzen und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden. Das reduziert die Angst und somit auch die Schmerzen.

Reicht das intraoperative Management nicht aus, kommt es darauf an, die auftretenden Schmerzen frühzeitig zu erkennen, um sie behandeln zu können. Eine exakte Schmerzmessung ermöglicht, die Dosierung der Schmerzmedikamente genau an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen und Erfolg beziehungsweise Misserfolg der Maßnahmen zu erfassen.

Fast-Track: In diesem Zusammenhang hat die so genannte Fast-Track-Chirurgie zu einer erheblichen Verbesserung für den Patienten beigetragen. Dieses aus Dänemark stammende Konzept funktioniert nach dem Motto: „Wenig Stress für den Körper bringt schnelle Erholung.“

Nach langjährigen Erfahrungen ist bekannt, dass nicht nur Operationen selbst sondern auch begleitende Maßnahmen Stressreaktionen auslösen, die eine Rekonvaleszenz erschweren. Genau hier setzt das Fast-Track-Konzept an, indem es auf eine optimale Vorbereitung und perioperative Behandlung von Patienten abzielt. Auch bei der Schmerzlinderung lassen sich Verbesserungen durch Fast-Track feststellen. Eine adäquate und opiat sparende Schmerztherapie kann am besten durch eine thorakale Periduralanästhesie erreicht werden. Die Vorteile der Regionalanästhesie gegenüber der systemischen Schmerzstillung liegen in der geringeren Sedierung, niedrigen pulmonalen Komplikationsraten, einer geringeren Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen sowie einer weitgehend ungestörten Erhaltung der Darmmotilität. Für den Patienten bedeutet das: Er fühlt sich schneller fit. Allein die Tatsache, dass der Patient ab dem zweiten Tag normale Nahrung zu sich nehmen und frei umhergehen kann, fördert das Gefühl der Rekonvaleszenz und weckt den Wunsch nach frühzeitiger Entlassung.

Multimodales Konzept

Um eine Optimierung des postoperativen Managements zu erreichen, müssen in erster Linie die organisatorischen Strukturen im Krankenhaus überdacht und verbessert werden. Postoperative Schmerztherapie besteht aus mehr als nur vielfach eingesetzten Analgetika in unterschiedlichen Kombinationen. Auch der postoperative Schmerz benötigt ein multimodales Konzept, in das Chirurgen, Anästhesisten und das Pflegepersonal eingebunden sind. Nach der Entlassung kommt aber auch dem betreuenden

Hausarzt eine entscheidende Rolle zu. Die Schmerztherapie kann hier in den meisten Fällen mit nichtopioiden Analgetika, die bereits stationär verabreicht wurden, fortgeführt werden. Klagt der Patient über einen längeren Zeitraum über starke Schmerzen, stehen so gut wie immer operationsbedingte Komplikationen dahinter: Das kann eine Nachblutung oder auch eine Anastomoseninsuffizienz sein. Bei Verdacht auf eine postoperative Komplikation muss der Patient unverzüglich an die Spitalsambulanz verwiesen werden. Es geht aber nicht nur um gutes Schnittstellenmanagement zwischen Spital, Ambulanzen und niedergelassenem Bereich sondern auch um die Kooperation zwischen Haus- und Fachärzten.

Postoperative Medikation

Als Basismedikation in der postoperativen Schmerztherapie hat sich Paracetamol gut etabliert. Nicht selten erfolgt die Schmerztherapie auch mit NSAR. Allerdings muss hier an die Thrombozytenhemmung sowie an den potenziell ungünstigen Einfluss dieser Substanzen auf die Nierenfunktion und das Risiko von gastrointestinalen Blutungen gedacht werden. Bei längerer Anwendung sollte daher immer zusätzlich ein effektiver Magenschutz verabreicht werden. Neue COX-2-Hemmer beeinflussen hingegen gezielt das COX-2-Enzym, das die Entzündung und den Schmerz verursacht. Da sie nicht auf die Thrombozytenaggregation wirken, verringern Coxibe insbesondere auch die Gefahr einer medikamentös bedingten postoperativen Blutung. Als weiteres Nichtopiatalalgetikum kommen Metamizol und Paracetamol bei viszeralen Schmerzen zur Anwendung.

Bei mittelstarken Schmerzen kann als zusätzliche Bedarfsmedikation schnell

wirksames Tramadol (z.B. Noax Uno®) auch in Tropfenform verabreicht werden. Bei starken Schmerzen ist die Kombination von Nicht-Opiatanalgetika und Opioiden zu empfehlen. Ist der Patient ausreichend wach und kooperativ, kann stationär das patientenkontrollierte intravenöse bzw. epidurale Schmerzmanagement (PCIA, PCEA) angewandt werden. Dabei bestimmt der Patient selbst, wann er die Bolusgaben eines Analgetikums erhält, und kann diese Applikation innerhalb bestimmter Grenzen selbst auslösen. Seit kurzem ist ein vergleichbares iontophoretisches transdermales System (ITS) mit Fentanyl verfügbar, das ebenfalls vom Patienten bedient wird. Überdosierungen verhindert auch hier ein Kontrollmechanismus.

Eine neue PCA-Technik wurde nun in Österreich eingeführt. Das neue, nicht-invasive, iontophoretische patientenaktivierte transdermale System (IONSYS) dient der Verabreichung von Fentanyl durch den Patienten zur Behandlung akuter, mäßiger bis starker postoperativer Schmerzen ausschließlich im Krankenhaus. Die ersten Untersuchungen zur iontophoretischen Anwendung von Fentanyl haben gezeigt, dass diese Form der Verabreichung bei der Therapie akuter postoperativer Schmerzen eine echte Alternative zur intravenösen Anwendung von Fentanyl darstellt. Dies unter anderem, weil eine elektronisch gesteuerte Dosierung unabhängig von der Dosierungshäufigkeit eine stets gleichmäßige, reproduzierbare Abgabe von Fentanyl ermöglicht.

In drei placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III zeigte sich IONSYS dem Placebo überlegen, wobei sich in allen Studien unter IONSYS eine geringere Abbruchrate, höhere Patientenzufriedenheit mit der Schmerzlinderung,

eine bessere globale Einschätzung durch den Prüfarzt und ein besserer letzter erhobener Schmerzscore zeigte. Ebenso in Vergleichsstudien mit einer i.v. Morphine PCA erwies sich IONSYS als therapeutisch äquivalent, wobei allerdings signifikant mehr Patienten über eine „ausgezeichnete“ Schmerzkontrolle mit dem neuen IONSYS-System berichten.

Die Schmerztherapie scheitert letzten Endes aber immer an der Organisation. Wir müssen die organisatorische Struktur verbessern: Es sollte ein Akutschmerzdienst für 24 Stunden zur Verfügung stehen. Ein unbedingtes Muss ist die Schmerzmessung und die Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkung der analgetischen Methoden sowie Implementierung von Algorithmen oder Guidelines.

Um eine Optimierung der postoperativen Schmerztherapie zu erwirken und die Organisation zu verbessern, bedarf es einer intensiven Zusammenarbeit zwischen den anästhesiologischen und den chirurgischen Abteilungen unter Einbeziehung aller beteiligten Fachdisziplinen. Nur der gemeinsame Weg führt zum optimalen Benefit unserer Patienten.

*Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar
A.ö. LKH Klagenfurt
Abteilung für Anästhesiologie und
Allgemeine Intensivmedizin
Zentrum für Interdisziplinäre
Schmerztherapie, Onkologie und
Palliativmedizin
St. Veiter Straße 47, A-9020 Klagenfurt
Tel.: +43/463/538-23 703
Fax-DW: -23 070
rudolf.likar@lkh-klu.at*

Epilepsie im Alter – klinische Besonderheiten und therapeutische Schwierigkeiten

OÄ Dr. Iris Unterberger

Der Anteil der über 60-jährigen Menschen hat innerhalb der letzten zwei bis drei Jahrzehnte stark zugenommen (Abb. 1). In einer 1992 durchgeführten Studie wurde eine 130%-ige Zunahme der über 75-Jährigen bis 2050 geschätzt, verglichen mit einer Zunahme der unter 20-Jährigen um lediglich 20%. Ein Großteil der älteren Menschen leidet an chronischen Erkrankungen und nimmt im Durchschnitt mehr als drei Medikamente ein. Dies stellt eine Herausforderung für alle Aspekte der medizinischen Behandlung dar, insbesondere für das Management älterer Patienten, die an Epilepsie leiden. Die Behandlung älterer Menschen erfordert eine besondere Berücksichtigung der Ursache der Epilepsie, der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (NWs) sowie der häufig bestehenden Begleiter-

krankungen und die dadurch bedingte Komedikation.

Das Risiko für neu auftretende epileptische Anfälle nimmt im Alter deutlich zu und erreicht mit Inzidenzraten über 200 pro 100.000 pro Jahr den Gipfel bei den über 80-Jährigen (Abb. 1). Die Ursache liegt zum größten Teil in der deutlichen Zunahme von zerebrovaskulären und degenerativen Erkrankungen in dieser Altersgruppe, die zu symptomatischen Epilepsien führen, zum anderen Teil aber scheint das Alter per se durch entsprechende neurobiologische Veränderungen des Gehirns einen Risikofaktor für das Auftreten epileptischer Anfälle darzustellen. Grundsätzlich müssen eine neu aufgetretene Epilepsie im Alter (über 60 bzw. 65 Jahre; eine sogenannte „Epilepsie im Alter“) von einer „gealterten Epilep-

sie“ unterschieden werden. Darunter versteht man Patienten, die viele Jahre an einer Epilepsie leiden oder gelitten haben und mit der Erkrankung gealtert sind. Neu aufgetretene Epilepsien im Alter stellen jedoch eine besondere Gruppe dar, der große Beachtung geschenkt werden muss. Die hohe Bedeutung von epileptischen Anfällen bei älteren Patienten ist in einer britischen Studie verdeutlicht, wo 25% aller neu aufgetretenen Anfälle bei über 60-Jährigen festgestellt wurden.

Epilepsiesyndrome und Anfallstypen

Fokale Epilepsien repräsentieren den überwiegenden Anteil der Epilepsien im Alter. Daher herrschen fokale Anfälle (komplex fokal > einfach fokal > sekundär generalisiert tonisch klonische Anfälle) vor. Komplex fokale Anfälle (d.h. solche mit Bewusstseinsdämmung) können bei älteren Patienten eine sehr subtile, unspezifische Symptomatik verursachen und kaum bemerkbar sein. Bei sekundär generalisiert tonisch klonischen Anfällen kann im Vergleich zu jüngeren Patienten die postiktale Reorientierungsphase beträchtlich länger andauern und zu weiteren diagnostischen Schwierigkeiten führen, insbesondere wenn dabei neurologische Auffälligkeiten, wie z.B. eine postiktale Lähmung, (Todd'sche Lähmung) bestehen.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die klinische Diagnose epileptischer Anfälle im Alter kann aufgrund der häufig sehr subtilen und unspezifischen subjektiven Symptome Schwierigkeiten bereiten. Eine genaue Fremdanamnese ist

Abbildung 1

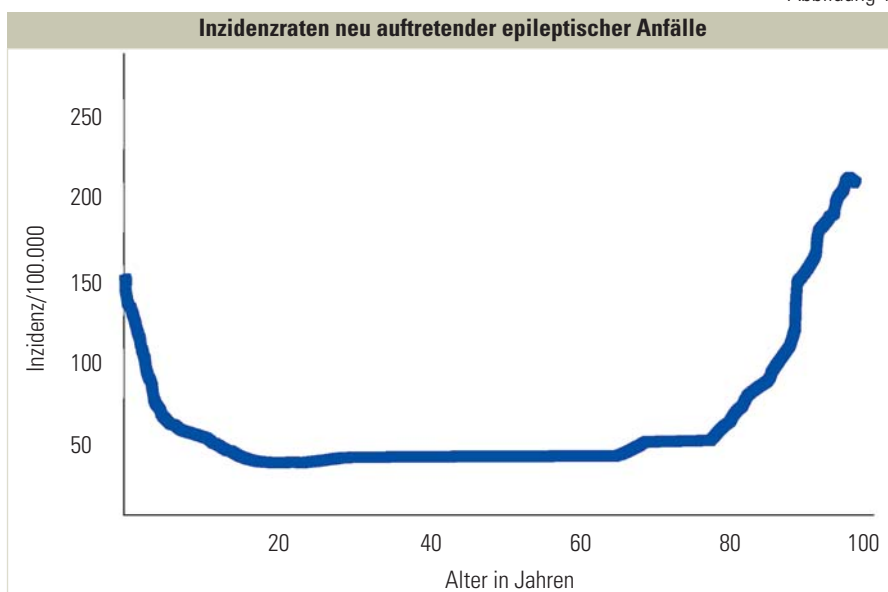


Tabelle 1

Differentialdiagnosen zur Epilepsie im Alter	
Neurologisch:	transitorisch-ischämische Attacke (TIA), transiente globale Amnesie (TGA), Migräne, Restless-legs-Syndrom, Bewegungsstörungen, REM-Schlaf, Verhaltensstörung, Demenz
Kardiovaskulär:	Synkope, Orthostase, Sick-Sinus-Syndrom, Arrhythmien
Endokrin-metabolisch:	Hypoglykämie, Hyponatriämie, -kaliämie, Vitaminmangelzustände
Psychiatrisch:	nichtepileptische psychogene Anfälle, Psychosen, Verwirrheitszustände

Tabelle 2

Antiepileptika in der Übersicht	
Carbamazepin (CBZ)	<ul style="list-style-type: none"> ausgedehnte hepatale Metabolisierung, 30–40%-ige Reduktion der CBZ-Clearance im Alter > Dosisreduktion! hohes Interaktionspotential (Clarithromycin, Erythromycin, Imipramin, Grapefruit Juice, Ketoconazole, Codein, Acetaminophen, VPA, Fluoxetin, Verapamil, Diltiazem) Risiko der Hyponatriämie v.a. in Kombination mit Diuretika verzögerte atrioventrikuläre Überleitung
Phenytoin (DPH)	<ul style="list-style-type: none"> nicht lineare dosisabhängige Kinetik, hohe Proteinbindung ~ 90% hepatale Metabolisierung kann präexistente Polyneuropathie aggravieren hohes Interaktionspotential (Amiodarone, Ca-Antagonisten, Theophyllin, Furosemid, Digitoxin, Disopyramid, CBZ, VPA) verzögerte atrioventrikuläre Überleitung
Valproinsäure (VPA)	<ul style="list-style-type: none"> hohe Proteinbindung mit sättigbarer Kinetik (cave: Hypalbuminämie im Alter, Interaktionen mit Medikamenten mit hoher Proteinbindung, z.B. Aspirin, Tiagabin) hepatale/mitochondriale β-Oxidation Interaktionen (LTG, CBZ-10, 11-e, Aspirin) selten chronische VPA-Enzephalopathie (Tremor, Parkinson-Syndrom, Demenz) Blutungsneigung? cave: Tremor
Phenobarbital (PB), Primidon	<ul style="list-style-type: none"> hohes Sedierungspotential, deshalb besondere Vorsicht und nur ausnahmsweise (bei KI gegen andere AEDs) im Alter lange HWZ!, Phenobarbital hepatal-metabolisiert, Primidon einerseits hepatal-metabolisiert (zwei aktive Metaboliten = Phenobarbital und Phenyläthylmalonamid) hohes Interaktionsprofil von Phenobarbital (Orale Antikoagulantien, Ca-Antagonisten, Acetaminophen, Cimetidin, Chloramphenicol, Cyclosporin, Desipramin, Digitoxin, Haloperidol, Theophyllin...)
Gabapentin (GBP)	<ul style="list-style-type: none"> Absorption durch ein sättigbares Aminosäuren-Transportersystem keine Proteinbindung, renale Elimination (Dosisanpassung nach Creatinin-Clearance!) keine Interaktionen
Lamotrigin (LTG)	<ul style="list-style-type: none"> mäßige Proteinbindung, hepatale Glukuronidierung und renale Elimination Interaktionen (CBZ und DPH, VPA) cave: Arzneimittellexanthem
Levetiracetam (LEV)	<ul style="list-style-type: none"> geringe Proteinbindung geringer hepataler Metabolismus, renale Elimination, sehr niedriges Interaktionspotential
Tiagabin (TGB)	<ul style="list-style-type: none"> hohe Proteinbindung (cave: Hypalbuminämie im Alter, Interaktionen mit Medikamenten mit hoher Proteinbindung, z.B.: VPA, Aspirin) hepataler Metabolismus wenig Erfahrung im Alter
Topiramat (TPM)	<ul style="list-style-type: none"> hepatale Metabolisierung, renale Elimination negative Effekte: Kognition, Sprache Interaktionen: DPH \uparrow \uparrow
Pregabalin (PGB)	<ul style="list-style-type: none"> nahezu ideale Pharmakokinetik, keine Interaktionen keine Erfahrung bei Älteren
Zonisamide (ZNS)	<ul style="list-style-type: none"> keine Erfahrung bei Älteren
Abkürzungen: AED: Antiepileptika	

von hervorragender Bedeutung. Die wichtigsten Abklärungsschritte umfassen neben einer ausführlichen Anamnese eine Blutabnahme inklusive Bestimmung von Elektrolyten und Blutzucker, die Durchführung eines EKG, eines EEG und einer zerebralen Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie. In besonders unklaren Situationen kann die prolongierte Video-EEG-Ableitung einen wertvollen Beitrag zur Diagnosefindung leisten. Grundsätzlich empfiehlt sich die Konsultation eines speziell epileptologisch erfahrenen Facharztes für Neurologie zur weiteren Abklärung und Therapieempfehlung.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen zu epileptischen Anfällen im Alter stellen kardiovaskuläre Synkopen, transiente ischämische Attacken, transiente globale Amnesien, akute Verwirrheitszustände unterschiedlicher Ätiologie, endokrin-metabolisch bedingte Enzephalopathien, organische Psychosen und psychogene nichtepileptische Anfälle dar (Übersicht Tab. 1).

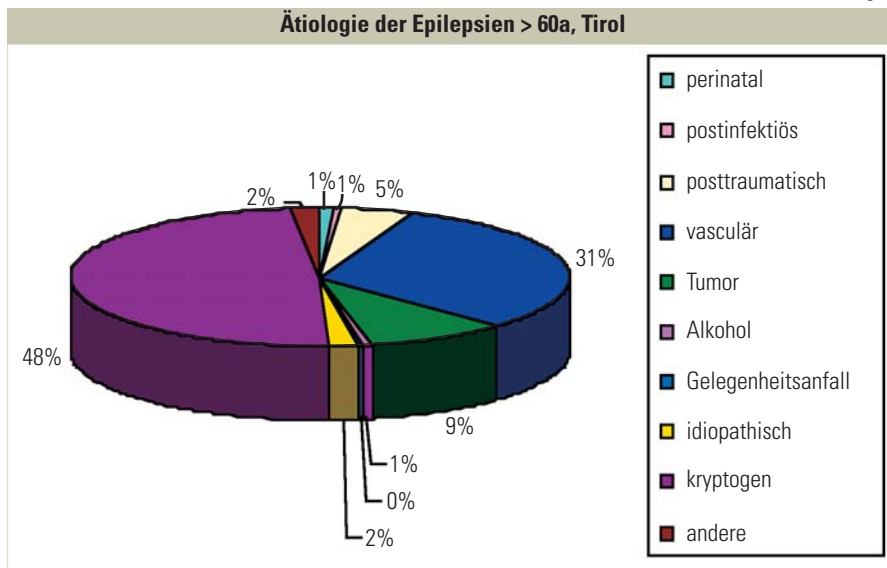
Ätiologie

Die häufigsten Auslöser akut symptomatischer Anfälle im Alter sind vaskuläre Ereignisse (ca. 40%), gefolgt von systemischen metabolischen Störungen, akutem Schädel-Hirn-Trauma, Alkoholabusus, ZNS-Infektionen oder toxischen (medikamentösen) Ursachen (Abb. 2). Für Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen findet sich verglichen mit der Gesamtpopulation ein 20-fach erhöhtes Risiko für Epilepsie, für SHT-Patienten ein dreifach erhöhtes sowie für Patienten mit dementiellen Syndromen ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie. Mehr als 30% der Patienten mit akut symptomatischen Anfällen erleiden einen Status epilepticus, welcher im Alter prolongiert verlaufen kann und mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet ist. Eine zugrundeliegende Ursache für unprovokede Anfälle bzw. Epilepsien findet sich im Alter deutlich häufiger (70%) verglichen mit jüngeren Altersgruppen (35%).

Therapeutische Überlegungen

Die altersabhängige hohe Komorbidität, die – beinahe regelhaft bestehende – Polytherapie mit konsekutiven potentiellen Medikamenteninteraktionen sowie spezielle pharmakokinetische Veränderungen (Einschränkung der gastrointestinalen Funktion, des hepatalen Meta-

Abbildung 3



bolismus sowie der renalen Funktionen) und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten, erfordern ein besonders sorgfältiges Auswählen einer möglichst wechselwirkungsarmen und sicheren antiepileptischen Therapie (AEDs).

Das Therapieprinzip „start low and go slow“ gilt umso mehr für die Altersepilepsien, zumal hier häufig zu rasche zu hohe Dosierungen verabreicht werden, die dann aufgrund unnötiger dosisabhängiger Nebenwirkungen zum vorzeitigen Therapieabbruch führen. Generell ist die Erwachsenenendosis um 30–50% zu reduzieren und das langsame Einschleichen zu beachten.

Derzeit steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Die „Standardantiepileptika“ (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproinsäure) werden den sogenannten „neuen Antiepileptika“ (Lamotrigin, Gabapentin, Tiagabin, To-

piramat, Levetiracetam, Pregabalin, Zonisamide) gegenübergestellt (Tab. 2). In zwei großen randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass Lamotrigin und Gabapentin im Vergleich zu nicht retardiertem Carbamazepin gleich gut wirksam, aber besser verträglich sind. Aufgrund der signifikant geringeren Therapieabbrüche unter Lamotrigin und Gabapentin werden diese Medikamente als erste Wahl bei Altersepilepsie empfohlen. Eine weitere Studie (STEP-ONE-Trial, seit 2007 in Deutschland, Österreich und Schweiz), die Levetiracetam mit Lamotrigin und retardiertem Carbamazepin als Standardtherapie vergleicht, ist zurzeit im Gange und die Ergebnisse bleiben abzuwarten. Die rezenten Therapieempfehlungen der Internationalen Liga gegen Epilepsie für ältere Patienten mit neu diagnostizierten fokalen Anfällen heben Lamotrigin und Gabapentin als Antiepileptika der ersten Wahl hervor.

Eine dauerhafte prophylaktische antiepileptische Behandlung bei vaskulären Ereignissen, SHT oder Entzündungen sowie nach einem akut symptomatischen, provozierten Anfall ist nicht indiziert. Nach einem ersten unprovokierten Anfall ist die Aufnahme einer AED-Therapie unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung zu überlegen. Nach einem zweiten unprovokierten Anfall ist aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine AED-Therapie einzuleiten.

Zusammenfassung

Aufgrund der weiter zu erwartenden deutlichen Zunahme älterer Menschen und des dadurch bedingten dramatisch erhöhten Risikos für das Auftreten epileptischer Anfälle, kommt der Epilepsie im Alter eine besondere Bedeutung zu. Die Behandlung älterer Menschen mit Epilepsie stellt aufgrund der diskutierten diagnostischen Schwierigkeiten, der häufigen Komorbidität und der oft zahlreichen Begleitmedikamente eine besondere Herausforderung dar. Das Therapieprinzip „start low and go slow“ sollte gerade für diese Patientengruppe beherzigt werden, um eine möglichst wirkungsvolle aber nebenwirkungsarme Behandlung gewährleisten zu können.

Literatur beim Verfasser

OÄ Dr. Iris Unterberger
 Univ.-Klinik für Neurologie
 Epilepsiemonitoringeinheit und EEG-Labor
 Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck
 Tel.: 0512/504-81 803, Fax-Dw: -24 284
 iris.unterberger@i-med.ac.at

Contour TS Blutzuckermessgerät Ordinationspaket jetzt 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.

Das bestätigt eine jüngst von Prof. Raine durchgeführte Studie, die 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.

Falschkodierung kommt häufig vor

Einer von sechs Patienten (oder ca. 16%) 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!

Contour TS hat die No-Coding-Technologie

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

Die Auswertung dieser Studie brachte ein erstaunliches Ergebnis: Kodierungsfehler können in signifikanten Insulindosierungsfehlern resultieren. (Das Ri-



siko 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.

Die Firma Bayer wirbt mit einer gerade laufenden Contour-TS-Aktion, wo man unter der angegebenen Infohotline Contour-TS-Blutzuckermessgeräte für die Ordination und Weitergabe an Patienten kostenlos anfordern kann.

Jetzt bestellen unter 0810/00 82 93

Weitere Informationen unter www.bayerdiabetes.at

FB

Wann ist eine Steuererklärung abzugeben

Bei angestellten Ärzten/Ärztinnen kann es bei der Geltendmachung von diversen Steuerabsetzposten zu erheblichen Steurrückzahlungen kommen. Andererseits kann auch eine Verpflichtung zur Abgabe einer Steuererklärung bestehen.

Derjenige, der nämlich als Spitalsarzt auch Klassegelder oder andere ärztliche Nebeneinkünfte (z.B. Vertretungshonore) bezieht, sollte von einem Steuerberater überprüfen lassen, ob nicht der Fall einer Pflichtveranlagung gegeben ist.

Eine Verpflichtung zur Abgabe einer Steuererklärung besteht, wenn

- Nebeneinkünfte von mehr als € 730,- im Jahr neben dem eigentlichen Gehalt vorliegen, oder
- mehrere Gehälter gleichzeitig zufließen, oder
- steuerpflichtige Bezüge aus einer gesetzlichen Krankenversicherung, Insolvenzausfallgelder oder Bezüge gemäß Heeresgebührengesetz zugeflossen sind, oder
- Pflichtbeiträge aus der gesetzlichen Sozialversicherung zurückgezahlt wurden, oder
- nicht zustehende Freibeträge berücksichtigt wurden, oder
- der Alleinverdiener/Alleinerzieherabsetzbetrag gewährt wurde, obwohl die Voraussetzungen nicht vorlagen.

In all jenen Fällen muss beim Finanzamt eine Veranlagung durchgeführt werden. Im Zuge dessen können Werbungskosten, Sonderausgaben und außergewöhnliche Belastungen angesetzt werden.

Wenn die Klassegelder unter den steuerpflichtigen Bruttobezügen aufscheinen (weil sie vom Dienstgeber bereits im Rahmen der Lohnverrechnung abgerechnet wurden), sind diese nicht nochmals separat in der Steuererklärung anzuführen.

Die neben dem Arbeitsgehalt erhaltenen Zahlungen fallen genauso wie die Einkünfte aus einer regulären laufenden Privatpraxis in der Regel in die Einkünfte aus selbständiger Arbeit. Klassegelder sind demzufolge dann nicht erklärungs-pflichtig, wenn sie aufgrund landesgesetzlicher oder besonderer krankenhauserner Regelungen in die monatliche Gehaltsverrechnung einbezogen worden sind und davon Lohnsteuer einbehalten wurde.

Ein Blick auf die monatlichen Gehaltsabrechnungen zeigt, ob die Klassegelder bereits versteuert wurden. Sollten unter den steuerpflichtigen Bruttobezügen die Klassegelder aufscheinen, sind jene nicht nochmals in die Steuererklärung gesondert anzuführen.

Tipp

Einzelne Finanzämter verlangen von den Krankenhäusern im Zuge der abgabenrechtlichen Offenlegungspflicht jährlich Listen (Zahlentabellen) mit den zur Auszahlung gelangenden Klassegeldern. Jene Listen werden regelmäßig mit den abgegebenen Steuererklärungen verglichen. Bei Nichtabgabe von Steuererklärungen können Finanzstrafverfahren im Sinne des Finanzstrafgesetzes (FinStrG) eingeleitet werden. Weiters ist allgemein bekannt, dass Betriebsprüfer bei Ärzten/Ärztinnen eventuell an Kollegen/Kolleginnen bezahlte Assistenz- und Vertretungshonore verzeichnen und zu Kontrollzwecken weiterleiten.

Umsätze von Ärzten/Ärztinnen sind von der Umsatzsteuer unecht befreit (§ 6 Abs 1 Zif 19 Umsatzsteuergesetz). Unecht steuerbefreit bedeutet, dass Ärzte/Ärztinnen für die ausgeführten Leistungen keine Umsatzsteuer bezahlen müssen, sich aber gleichzeitig auch keine Vorsteuer abziehen dürfen.

Bei Überschreiten der Kleinunternehmergrenze (Umsätze von mehr als € 30.000,- pro Jahr) ist die Umsatzsteuer für sonstige Tätigkeiten wie z.B. Vortragstätigkeiten, Lehrtätigkeiten, schriftstellerische Tätigkeiten, Konsultativitäten und die Lieferung von Medikamenten oder Hilfsmitteln zu melden und an das Finanzamt abzuführen.

Wie erstelle ich eine Steuererklärung?

Im Formular „E1a“ erfolgt eine Zusammenstellung der Einnahmen und Ausgaben sowie des Gewinnes. Der berechnete Gewinn wird im Einkommensteuerformular „E1“ eingetragen.

Wenn dagegen lediglich eine Arbeitnehmerveranlagung abzugeben ist, genügt es, die Werbungskosten, Sonderausgaben und außergewöhnlichen Belastun-



MMag. Dieter Hafner

Tipp

Oft weiß man als Laie gar nicht, was nicht alles absetzbar ist. Gerade Ausgaben für Fortbildungen (inklusive Reisen in diesem Zusammenhang) oder Ausgaben für Vorstellungsgespräche werden oft übersehen. Eine Erstberatung bei mir ist kostenlos.

gen in die vorgesehenen Felder im Formular „L1“ einzutragen.

Das Formular „L1“ und „E1“ kann per Internet über Finanzonline (www.bmf.gv.at) an das Finanzamt übermittelt werden.

Hinsichtlich des Termins sollte beachtet werden, dass innerhalb von fünf Jahren nach Ablauf des betreffenden Jahres die Arbeitnehmerveranlagung („L1“) beim Finanzamt eingereicht werden kann. Ist man jedoch zu einer Veranlagung verpflichtet, muss diese Erklärung bis zum 30.9. des nächsten Jahres eingereicht werden.

Angestellte Ärzte, die ohnehin wegen anderer Einkünfte einkommensteuerpflichtig sind, müssen die Einkommensteuererklärung („E1“) ohne Aufforderung abgeben. Stichtag ist hier der 30.6. des folgenden Jahres, wenn die Erklärung online abgegeben wird



Für nähere Auskünfte stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

MMag. Dieter Hafner, Steuerberater
Am Leonhardbach 10b, A-8010 Graz
Telefon: +43/316/32 51 37
hafner@dh-treuhand.at

Harte Zeiten und gute Chancen!

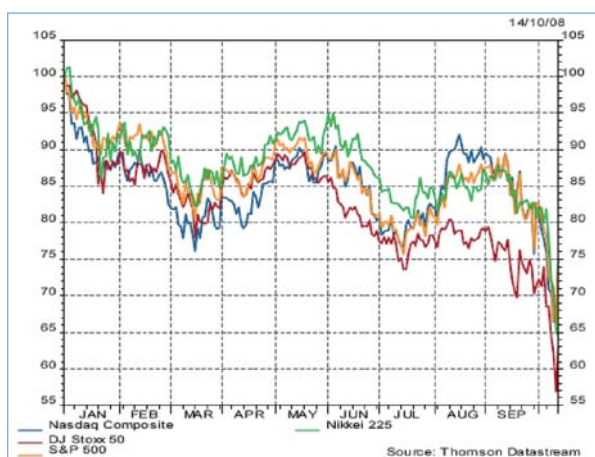
Nachdem der Ministerrat in der KW 41 eine unbegrenzte Einlagensicherung für private Sparer beschlossen hat, muss das betreffende Gesetz, damit es in Kraft treten kann, allerdings noch vom Parlament beschlossen werden. Die erste Möglichkeit dazu gibt (oder gab es; je nachdem, wann Sie diesen Artikel lesen können) es in der konstituierenden Sitzung des Nationalrates am 28. Oktober 2008.

Da anzunehmen ist, dass die Entscheidung positiv ausfällt, können Frau oder Herr Anleger sich für's Erste einmal beruhigt zurücklehnen und, unabhängig von der Tatsache, wie bonitätsstark das jeweilige Bankinstitut, dem man sein Vertrauen schenkt, nun wirklich ist, auf gesicherte Ersparnisse blicken. So gibt es von staatlicher Seite – neben den Sicherungseinrichtungen, welchen jede österreichische Bank aufgrund von EU-Richtlinien angehören muss – staatliche Hilfe, um wieder so etwas wie Normalität in den Alltag der Sparer zu bringen.

Hier einige Tipps, welche Sie trotzdem bedenken sollten

- Achtung vor zu deutlichen „Ausreißern“ bei der Zinsgewährung! – Wie überall im Wirtschaftsleben muss höheres Risiko mit mehr Ertrag ausgeglichen werden. Daher ist es ratsam, sich über die derzeit gültigen sog. EURIBOR-Sätze zu informieren; damit bezeichnet man Gelder, welche zwischen den Banken (INTER-BANK-OFFERED-RATE) angeboten und für gewisse Laufzeiten bezahlt werden. Davon müssen Sie als Kunde einen Abschlag von ca. 0,5% in Abzug bringen; der sich ergebende Zinssatz ist dann eine realistische Verzinsung, welche Sie von einer Bank mit guter Bonität und fairen Konditionen erwarten können!
- Viele Wertpapierinvestments stellen sog. „Sondervermögen“ dar, welches Sie, sollte ein Bankinstitut tatsächlich in Schieflage kommen, meist problemlos zu einer neuen Bank Ihres Vertrauens übertragen können.

- Setzen Sie bei Ihrer Veranlagung auf mehrere „Pferde“! – Sie erinnern sich an die alte und viel bemühte Anlagepyramide, an deren unterster Stelle die Konten und Sparbücher zu finden waren; je weiter man nach oben geht, desto hochwertiger werden die Anlageprodukte. Sie stoßen dann auf Anleihen und klettern weiter zu Fonds und Aktien, die Ihnen als Konsument natürlich mehr Wissen und Zeit abverlangen.



- Kaufen Sie nur, was Sie wirklich verstehen. Man erwirbt ja nicht irgendein Kilo Äpfel, sondern sorgt für die Zukunft vor! Die wirklich rührende Geschichte der jungen Studentin, die das für einen Autokauf ersparte Kapital dem bösen Broker übergeben hat, welcher dann damit die noch böseren Zertifikate gekauft hat, finde ich höchstens zum Schmunzeln. Wenn man ehrlich ist, pasierte der Fehler hier auf beiden Seiten. In Österreich ist es seit Jahren verpflichtend, sich als Bankberater einen Eindruck über die finanzielle Situation, den Wissensstand sowie die Risikobereitschaft der Anleger zu verschaffen. Erst dann kann eine zielführende Beratung erfolgen.

Und wie geht es weiter? Eingetrübte Gewinnperspektiven

Dass die Krise nicht auf die Finanzspähre beschränkt bleiben wird, ist inzwischen Marktkonsens. Die Gewinnprognosen der Analysten erscheinen hingegen noch überhöht. Die nächste Revisionswelle nach unten dürfte im Zuge der Berichtssaison zum dritten Quartal bevorstehen. Da sich das Geschäft nach der Sommerpause wohl kaum belebt hat, werden die Unternehmen ihre Ausblicke



Hypo Landesbank Vorarlberg
Joanneumring 7, A-8010 Graz
Und gerne bei Ihnen vor Ort!

zurücknehmen und die Perspektiven für 2009 in düsteren Farben malen. Eine nachhaltige Kurserholung ist damit nicht in Sicht. Wir haben unsere Prognosen entsprechend nach unten angepasst.

Allerdings bietet die Krise großartige Einstiegsmöglichkeiten für Mutige! – Alleine an der Wiener Börse sieht man z.B. bei Andritz, Raiffeisen International oder Voest interessante Kurse, welche von Anlegern bereits genutzt werden. Hier empfiehlt sich eine Aufspaltung Ihrer Order auf mehrere Termine, um so die Gefahr einer Fehleinschätzung zu minimieren. Wir warten zu, da laut unserer Meinung noch tiefere Kurse zu sehen sein werden.



Gerhard Vollmann
Certified Financial
Planner
Leiter Private
Banking

Telefon: +43/050 414-68 14
Mobil: +43/664/80414-68 14
gerhard.vollmann@hypovbg.at



**Mag. (FH)
Andreas Draxler**
Filialleiter
Privatkunden

Telefon: +43/050 414-6813
Mobil: +43(0)664/80414-6813
andreas.draxler@hypovbg.at

ABONNEMENT

- Ich bestelle den **MEDIZINER** zum 1-Jahres-Abonnement-Preis von € 39,- inkl. Porto.
- Ich bestelle den **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 **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

DER MEDIZINER

10/2008



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
Co-Dilatrend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Combur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conoxia (Linde Gas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contour TS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gabapentin „Torrex“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inkontan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mepri/Co-Mepri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Noax Uno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parfenac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reductil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Remicade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Topamax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypo Landesbank Vorarlberg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wichtig!

Bei Literaturanforderung bitte unbedingt hier (Absender) signieren!

Titel, Name, Vorname

Straße, PLZ/Ort

Datum

Fax: 04263/200 74

verlagdermediziner, Reiftanzplatz 20, A-9375 Hüttenberg

CO-DILATREND®-Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Carvedilol 25 mg, Hydrochlorothiazid 12,5 mg; **Anwendungsgebiete:** Arterielle Hypertonie, besonders wenn mit den Mono-substanzen keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Präparates oder Sulfonamidderivate, Erregungsleitungs- und -leitungsstörungen (Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, AV-Block 2. und 3. Grades), außer bei Patienten mit Schrittmacher, ausgeprägte Hypotonie (systolischer RR < 85 mmHg), hochgradige Bradykardie (Herzfrequenz < 50/min), dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV), die eine intravenöse Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Substanzen erfordert, kardiogener Schock, Prinzmetal Angina, pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale, Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, schwer eingeschränkte Leberfunktion, schwer eingeschränkte Nierenfunktion, Anurie, therapieresistente Hypokaliämie und Hyponatriämie, Hyperkalzämie, gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern, gleichzeitige i.v. Gabe von Verapamil und Diltiazem, Schwangerschaft und Stillperiode, Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (aufgrund fehlender Untersuchungen). Vorsicht ist geboten bei schweren peripheren Durchblutungsstörungen, metabolischer Acidose, Diabetes mellitus, Hyperurikämie oder Gicht, Phäochromozytom, Psoriasis in der Eigen- und Familienanamnese, schweren, Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese, Hyposensibilisierungstherapie, gleichzeitiger Gabe von Cimetidin. Hilfsstoffe: Saccharose, Lactose, Polyvidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Eudragit, Natriumcitrat, Methylhydroxypropylcellulose, Macrogol, Talkum, Titandioxid, Farblack Indigocarmin (E 132), Polysorbit. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Austria GmbH, Engelhornstraße 3, 1211 Wien, Tel.: (01) 277 39, Fax: (01) 277 39 – 254, **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Wirkstoffgruppe:** Alpha- und Betablocker in Kombination mit Thiazid-Diuretikum. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

CONOXIA® medizinisches Gas. **Zusammensetzung:** (Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge) Sauerstoff (O₂). **Darreichungsform:** Inhalationsgas. **Anwendungsgebiete:** Akute oder chronische Hypoxie bzw. Hypoxämie jeglicher Ursache und in jedem Lebensalter infolge von: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Gasausaustauschstörungen der Lunge, Atemwegserkrankungen, Störungen der Atemmechanik, Zentralnervösen oder neuromuskulären Störungen der Atmung, Vergiftungen (z.B. Kohlenmonoxid, Cyanid), Schockzuständen jeglicher Genese, Akuter Anämie. **Zusätzliche Indikationen:** Extrakorporale Oxygenierung, Überdruckbehandlung bei Dekompensationskrankheit (Taucherkrankheit), Anaerobier-Infektionen (Gasbrand), Cluster-Kopfschmerz (Bing-Horton-Syndrom). Als Trägergas für gasförmige und volatile Anästhetika zur Vermeidung hypoxämischer Blutgaswerte (Sauerstoffanteil mindestens 30 Vol. %). **Gegenanzeigen:** Keine. Die Sauerstofftherapie unter Spontanatmung darf wegen der drohenden Hypoventilation nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden bei: extremer Adipositas, Patienten mit chronisch erhöhter arterieller CO₂-Konzentration (COPD), zentralnervösen Störungen der Atmungskontrolle. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Keine Einschränkungen bekannt. **Hilfsstoffe:** Keine. **Zulassungsinhaber:** Linde Gas GmbH, Waschenbergerstraße 13, A-4651 Stadl-Paura, +43 50 4273 0, +43 50 4273 1900. Zulassungsnummer: 1-26092. Zulassungsdatum: 24.10.2006. Stand der Information: Juni 2007. **Rezeptpflicht:** Rezeptfrei. Weitere Angaben zu Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation entnommen werden.

diabetex® **Bezeichnung:** Diabetex 500 mg, 850 mg und 1000 mg – Filmtabletten. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 500 mg, 850 mg bzw. 1000 mg Metformin Hydrochlorid, entsprechend 390 mg, 662,9 mg bzw. 780 mg Metformin. **Hilfsstoffe:** Tablettkern: Polyvidon K30, Magnesiumstearat; Filmschicht: Talkum, Hypromellose, Polyvidon K25, Titandioxid (E-171), Stearinsäure, Eisenoxid rot E-172 (nur bei Diabetex 850 mg). **Anwendungsgebiete:** Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Diabetex kann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. Bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von Diabetes-bedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metformin als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Metformin Hydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile; Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (z.B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen); Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können (z.B.: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln); Akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können (wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock); Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus; Stillzeit. Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Klasse:** A10BA02. **Zulassungsinhaber:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien

Inkontan Filmtabletten. **Zulassungsinhaber und Hersteller:** Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., 6060 Absam/Tirol. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 15 mg Trosipiumchlorid (1 Filmtablette enthält 30 mg Trosipiumchlorid). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusorinstabilität oder Detrusorhyper-reflexie mit den Symptomen häufiges Harmlassen, Harndrang und unwillkürlicher Harnabgang mit oder ohne Harndrang. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates, Harneverhaltung, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmien, Myasthenia gravis, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megacolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 10ml/min/1,73 m²), Kinder unter 12 Jahre. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen/Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Co-Mepiril-Tabletten. **Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** 20 mg Enalaprimaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, die mit einem ACE-Hemmer als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden kann. **Gegenanzeigen:** • Anurie • Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil dieses Arzneimittels. • Angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer. • Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidabkömmlingen. • Stenose der Nierenarterien • Schwangerschaft • Stillzeit. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose, Maisstärke, Maiskeimstärke, Magnesiumstearat, rotes und gelbes Eisenoxid (E172). **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Kwida Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** ACE-Hemmer. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 1/2006

MEPRIL 5 mg - Tabletten, MEPRIL 10 mg - Tabletten, MEPRIL 20 mg - Tabletten. **Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** 1 Tablette enthält 5 mg, 10 mg bzw. 20 mg Enalaprimaleat. **Anwendungsgebiete:** • Behandlung der Hypertonie • Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz • Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer links-ventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] 35 %). **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, einem der Bestandteile dieses Arzneimittels oder einem anderen ACE-Hemmer. • anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes angioneurotisches Ödem • hereditäres oder idiopathisches Angioödem • 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft **Hilfsstoffe:** Lactose vorverkleisterte Stärke, Talkum, Hydroxypropylcellulose (5 mg-Tabletten), Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat. Eisenoxid rot (E172), 10 und 20 mg-Tabletten), Eisenoxid gelb (E172, 20 mg-Tabletten). **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Kwida Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Antihypertensiva Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 05/2006

Noax Uno® 100 mg / 200mg Retardtabletten, Packungsgrößen: 10 und 30 Stück. **Zusammensetzung:** 1 Retardtablette enthält 100 mg bzw. 200 mg Tramadol Hydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile. Akuter Vergiftung oder Überdosierung mit zentral wirkenden Beruhigungsmitteln (Alkohol, Schlafmittel, andere opioide Analgetika, usw.). Patienten, die gleichzeitig mit MAO-Hemmern behandelt werden oder mit MAO-Hemmern während der letzten zwei Wochen behandelt wurden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lineolol. Bei schwerer Leberinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance < 10 ml/min). Bei Epilepsie, die nicht ausreichend durch eine Behandlung kontrolliert wird. Tramadol darf nicht verabreicht werden während der Stillzeit, wenn eine länger dauernde Behandlung, zum Beispiel mehr als 2 bis 3 Tage erforderlich ist. Hilfsstoffe: Polyvinylacetat; Povidon; Natriumdiodecylsulfat, Siliciumdioxid (Kollidon SR), Xanthangummi, Pflanzenöl hydriert (Baumwollsaamenöl), Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Hydroxypropylmethylcellulose (E 1442) (Contramid). **Zulassungsinhaber:** CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Heiligenstädter Straße 385b, 1190 Wien. **SG, Abgabe auf Rezept, NR, apothekenpflichtig, ATC-Code:** N02AX. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekten und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Parfenac Creme, Parfenac dermatologische Emulsion, Parfenac Fettsalbe, Parfenac Salbe. **Zusammensetzung:** 1 g Creme enthält 50 mg Bufexamac, sonstige Bestandteile: Benzylalkohol, Macrogolstearat, Cetylstearylalkohol, Iso-propylpalmitat, Glycerolmonostearat, Polyethylenglykol-100 (Mono, Di) Stearat, Glycerol, Sorbitollösung 70%, Milchsäure, gereinigtes Wasser, 1 g dermatologische Emulsion enthält 50 mg Bufexamac, sonstige Bestandteile: Benzylalkohol, Macrogolstearat-1000 / Cetylstearylalkohol 2:8, Iso-propylpalmitat, Glycerol, Sorbitollösung 70%, Milchsäure, gereinigtes Wasser, 1 g Fettsalbe enthält 50 mg Bufexamac, sonstige Bestandteile: Macrogolstearat-1000 / Cetylstearylalkohol 2:8, Propylenglycol, weißes Vaseline, 1 g Salbe enthält 50 mg Bufexamac, sonstige Bestandteile: Aluminiumstearat, dünnflüssiges Paraffin, Hartparaffin, Wollwachsalkohole, mikrokristalline Kohlenwasserstoffe, weißes Vaseline, Glycerinmonostearat und dioleat, Iso-propylmyristat, Magnesiumsulfat 7H₂O, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Creme/Fettsalbe/Salbe: Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zur Milderung von Entzündungssymptomen der Haut, die aufgrund einer bestehenden Neurodermitis oder eines chronischen Ekzems aufgetreten sind. Dermatologische Emulsion: Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zur Milderung von Entzündungssymptomen der Haut, die aufgrund einer bestehenden Neurodermitis bei Erwachsenen aufgetreten sind. Creme/Fettsalbe/Salbe/dermatologische Emulsion: Wird die Therapie in einer hochakuten Phase begonnen, sollte zunächst ein Corticoid zur Anwendung kommen. Das Gleiche gilt für einen akuten Schub. Der jeweilige Beginn der Anwendung ist individuell zu handhaben. **Gegenanzeigen:** Creme/Fettsalbe/Salbe/dermatologische Emulsion: Parfenac darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Bufexamac oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der „Austria-Codex-Fachinformation“ zu entnehmen.

Reductil® 10 mg –Kapseln, Reductil® 15 mg –Kapseln. **Zusammensetzung:** 1 Kapsel Reductil® 10 mg enthält 10 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat (entsprechend 8,37 mg Sibutramin). 1 Kapsel Reductil® 15 mg enthält 15 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat (entsprechend 12,55 mg Sibutramin). **Anwendungsgebiete:** Reductil® 10 mg / 15 mg ist indiziert als unterstützende Therapie im Rahmen eines Gewichtsmanagements bei Patienten mit einer ernährungsbedingten Adipositas und einem Körpermassenindex (BMI = Body Mass Index) von 30 kg/m² oder höher, Patienten mit ernährungsbedingtem Übergewicht und einem BMI von 27 kg/m² oder höher, bei denen adipositasbedingte Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämie vorliegen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat oder einen der sonstigen Bestandteile. • Organische Ursachen der Adipositas. • Schwerwiegende Essstörungen in der Anamnese. • Psychiatrische Erkrankungen. Sibutramin hat im Tierversuch mögliche antidepressive Wirkungen gezeigt, es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Sibutramin bei bipolaren Patienten manische Episoden auslöst. • Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. • Gleichzeitige oder weniger als 2 Wochen zuvor geklingende Anwendung von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) sowie anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Mitteln zur Behandlung von psychischen Erkrankungen (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika) oder zur Gewichtsreduktion oder von Tryptophan zur Behandlung von Schlafstörungen. • Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Tachykardie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzrhythmusstörungen oder zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall oder TIA) in der Anamnese. • Unzureichend eingestellte Hypertonie (> 145/90 mmHg; siehe Abschnitt 4.4.1). • Hyperthyreose. • Schwere Leberfunktionsstörung. • Schwere Nierenfunktionsstörung und bei Patienten im dialysepflichtigen Endstadium der Erkrankung. • Benigne Prostatatypyperplasie mit Restharnbildung. • Phäochromozytom. • Engwinkelglaukom. • Drogen-, Arzneimittel- oder Alkoholabusus in der Anamnese. • Schwangerschaft und Stillzeit. • Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, aufgrund unzureichender Erfahrung. • Patienten über 65 Jahre, aufgrund unzureichender Erfahrung. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhülle: hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose. Kapselgelbe (E 104), Chinolingelb (E 104), Gelatine, Indigocarmin (E 132), Natriumdiodecylsulfat, Titandioxid (E 171). Kapselhülle (15 mg): Gelatine, Indigocarmin (E 132), Natriumdiodecylsulfat, Titandioxid (E 171). **Druckfarbe:** Dimeticon, Propylenglycol, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Phospholipid. (E 322), Schellacklasuren, Titandioxid (E 171). **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** ABBOTT Ges.m.b.H., Perfektastraße 84A, A-1230 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiadiposum, ATC-Code A08A A10. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen, sowie zu Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiv immunsuppressive Wirkstoffe, **ATC-Code:** L04AB02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbit 80, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat. **Anwendungsgebiete:** • Rheumatoide Arthritis: Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: • Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Anti-rheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. Methotrexat-naive Patienten oder Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. • Morbus Crohn bei Erwachsenen: Remicade ist indiziert zur: • Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. • Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Firstbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. • Morbus Crohn bei Kindern: Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. • Colitis ulcerosa: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben, oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. • Ankylosierende Spondylitis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Psoriasis-Arthritis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden in Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. • Psoriasis: Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei Erwachsenen, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht getragen wird. **Gegenanzeigen:** Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe bekannt ist. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Schwangerschaft: Post-Marketing Berichte von ungefähr 300 Schwangerschaften unter Infliximab zeigten keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNF- α -Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF- α selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität. Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese aus mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2008. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

