

bensqualität von Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, bei denen ein Medikamentenwechsel erforderlich ist, im folgenden Jahr unter einem von vier „atypischen“ Mitteln deutlicher verbessert als unter einem von zwölf konventionellen Präparaten. Im Gegensatz zur ursprünglichen Hypothese findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, numerisch schneiden die konventionellen Mittel sogar besser ab. Sekundär geprüfte Psychopathologie und motorische Störwirkungen unterscheiden sich ebenfalls nicht. Reduzierte Power und hohes Cross over – 43% wechseln von der Gruppe der konventionellen Mittel zu den „Atypika“, 32% in die umgekehrte Richtung – schränken allerdings die Aussagekraft der Studie ein.

Auch in der firmenunabhängigen US-amerikanischen Langzeitstudie CATIE* unterscheidet sich die sekundär erfasste Lebensqualität¹⁶ bei den 455 Teilnehmern, die ihr „Atypikum“ oder Perphenazin nach einem Jahr noch einnehmen, nicht.¹⁷ In einer früheren Auswertung ließen sich bereits weder in der Wirksamkeit noch in der Verträglichkeit deutliche Vorteile nachweisen (a-t 2005; 36: 98-100).

■ **Die Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität aus den praxisnahen Studien CUTLASS 1 und CATIE sind ernüchternd.¹⁸ Für die behauptete Überlegenheit der neueren „Atypika“ fehlen Nachweise.**

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 CRAMER, J.A. et al.: Schizophrenia Bulletin 2000; 26: 659-66
- 2 NABER, D.: Ärzte Ztg. vom 8. Okt. 2002
- 3 FRITZE, J. et al.: Nervenarzt 2005; 76: 1559-64
- 4-13 Aus: *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2:*
- M 4 HUNTER, R.H. et al.: Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia, Stand Febr. 2003
- M 5 MOTA NETO, J.I.S. et al.: Amisulpride for schizophrenia, Jan. 2002
- M 6 DUGGAN, L. et al.: Olanzapine for schizophrenia, Stand Febr. 2005
- M 7 De SILVA, P. et al.: Zolopine for schizophrenia, Stand Aug. 2006
- M 8 BAGNALL, A. et al.: Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness, Stand Aug. 2000
- M 9 SRISURAPANONT, M. et al.: Quetiapine for schizophrenia, Jan. 2004
- M 10 HOSALLI, P., DAVIS, J.M.: Depot risperidone for schizophrenia, Stand Aug. 2003
- M 11 LEWIS, R. et al.: Sertindole for schizophrenia, Stand Mai 2005
- M 12 RUMMEL, C. et al.: New generation antipsychotics for first episode schizophrenia, Stand Juli 2003
- M 13 EL-SAYEH, H.G., MORGANTI, C.: Aripiprazole for schizophrenia, Stand Febr. 2006
- 14 LEWIS, S.W. et al.: Health Technology Assessment 2006; 10: Nr. 17; <http://www.hta.ac.uk/excsummm/summ1017.htm>
- R 15 JONES, P.B. et al.: Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 1079-87
- 16 SWARTZ, M.S. et al.: Schizophrenia Bulletin 2003; 29: 33-43
- 17 SWARTZ, M.S. et al.: Am. J. Psychiat. 2007; 164: 428-36
- 18 LIEBERMAN, J.A.: Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 1069-72

Kurz und bündig

Antidepressiva bei Postinfarkt-Depression? Kardiovaskuläre Erkrankungen und Depressionen sollen nach Prognosen bis zum Jahr 2020 weltweit die wichtigsten Ursachen verlängerter oder beeinträchtigter Lebenszeit sein (MURRAY, C.J.L., LOPEZ, A.D.: Lancet 1997; 349: 1498-1504). Sie sind nicht unabhängig voneinander: Ischämische Herzerkrankungen erhöhen das Risiko von Depressionen und umgekehrt. Depressionen betreffen ungefähr jeden fünften Patienten nach Myokardinfarkt und gehen mit erhöhter kardialer und Gesamtmortalität einher (VAN MELLE, J.P. et al.: Psychosom. Med. 2004; 66: 814-22). Neben veränderten autonomen Funktionen wie eingeschränkter Herzschlagvariabilität werden als Ursache für die erhöhten kardiovaskulären Risiken vor allem Complianceprobleme diskutiert. Wird die depressive Symptomatik verringert, könnte dies dazu beitragen, dass die internistisch erforderliche Medikation zuverlässiger eingenommen wird. Profitieren „depressive Herzranke“ somit „zweifach von stimmungsaufhellender Therapie“ (Ärzte Zeitung vom 16. Jan. 2006)? Bislang fehlen aussagekräftige Studien zur Frage, ob Antidepressiva die Mortalität depressiver Patienten nach Infarkt senken (BUSH, D.E. et al.: Agen-

cy for Healthcare Research and Quality, Evidence Report Nr. 123, Mai 2005). Auch die aktuell publizierte MIND-IT*-Studie (VAN MELLE, J.P. et al.: Brit. J. Psychiatry 2007; 190: 460-6) ändert diese Situation wegen problematischen Designs und ungenügender Power nicht. Wie in Studien mit internistisch gesunden depressiven Patienten (a-t 2005; 36: 45-7) ist die antidepressive Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung nicht nur in MIND-IT, sondern auch in weiteren Studien gering (LESPÉ-RANCE, F. et al.: JAMA 2007; 297: 367-79; GLASSMAN, A.H. et al.: JAMA 2002; 288: 701-9). Ein Editorial zum Thema verdeutlicht die unbefriedigende Situation: Nur mit wirksameren Behandlungsmethoden könnte der Einfluss auf kardiovaskuläre Endpunkte in Studien mit realisierbaren Fallzahlen untersucht werden (CARNEY, R.M., FREEDLAND, K.E.: Br. J. Psychiatry 2007; 190: 467-8). Ob die bislang nach Infarkt untersuchten Antidepressiva, beispielsweise Sertalin (ZOLOFT u.a.), hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte nützen, bleibt fraglich. Sie sollten daher nur dann verwendet werden, wenn sie wegen der depressiven Symptomatik notwendig erscheinen.

Vorerst keine Erstattung von ▼GARDASIL in Spanien: Die Kosten der Impfung gegen humane Papillomviren ▼GARDASIL werden vom spanischen nationalen Gesundheitssystem vorerst nicht übernommen. Das Gesundheitsministerium hält die Wirksamkeit der Vakzine für unzureichend belegt. Die Aufnahme in das nationale Impfprogramm will die Behörde von den Ergebnissen weiterer Untersuchungen abhängig machen, die sie angefordert hat. Studien sollen die Prävalenz der Viren in Spanien, die Kosten-Nutzen-Relation und die Auswirkungen präventiver Impfprogramme abklären. Ergebnisse werden frühestens in drei Jahren erwartet (Scrip 2007; Nr. 3272: 4). Auf Druck von Lobbyisten kündigt das Ministerium eine Entscheidung zur Erstattung für Ende des Jahres an (Scrip 2007; Nr. 3275: 6). In Deutschland und in zahlreichen anderen Ländern wird GARDASIL bereits öffentlich empfohlen und von vielen Kassen erstattet. Dabei ist der Nutzen der Impfung auf der Basis der veröffentlichten Daten nicht beurteilbar (a-t 2007; 38: 57-9).

Korrespondenz

ZUR FSME-IMPfung

In diesem Jahr ist der Begriff Endemiegebiet ersetzt worden durch „Risikogebiet“, in Baden-Württemberg sind alle bisher nicht betroffenen, aber an betroffene angrenzenden Landkreise in den Bereich Risikogebiet hineingezählt worden. Dadurch erhöht sich die Nachfrage seitens der Patienten erheblich. Wie ist die momentane Risikoeinschätzung für die Erkrankung einerseits und für die Impfung andererseits, für Kinder und Erwachsene?

J. FISCHER (Facharzt für Allgemeinmedizin)
D-72649 Wolfschlugen
Interessenkonflikt: keiner

Die Idee könnte aus den Marketingabteilungen der Hersteller von FSME-Impfstoffen stammen: Seit einigen Wochen verzichtet das Robert Koch-Institut (RKI) auf die früher übliche Unterscheidung zwischen Hochrisiko- und Risikogebiet sowie Regionen mit geringer FSME-Endemizität.¹ Jetzt gibt es nur noch „Risikogebiete“. Das sind nach neuer Definition Land- (LK) und Stadtkreise (SK), in denen die Inzidenz der gemeldeten FSME-Erkrankungen im Zeitraum 2002 bis 2006 höher als 1 pro 100.000 Einwohner war. Tatsächlich wird diese – bereits sehr niedrig angesetzte – Inzidenzgrenze aber lediglich in 80 (62%) der 129 jetzt als Risikogebiet bezeichneten Kreise erreicht.* Außerdem werden Kreise mit geringerer FSME-Inzidenz definitionsgemäß zum Risikogebiet, wenn alle angrenzenden Kreise signifikant erhöhte Er-

* MIND-IT = the Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial
** Fünfjahresinzidenzen aller Kreise mit p-Werten im Internet zu finden unter: <http://www.rki.de> → Infektionsschutz → Epidemiologisches Bulletin → Archiv → 2007 → Gesamtübersicht → Anlage zu 15/2007

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

FSME-Impfstoff: FSME-IMMUN (A, CH)

humaner Papillomvirus-Impfstoff: GARDASIL (A, CH)

Sertalin: GLADEM (A, CH)

* CATIE = The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Alendronat: FOSAMAX
70 einmal wöchentlich (A)
FOSAMAX
Wochentabletten (CH)

Etidronat: DIDRONEL
(A, CH)

Omalizumab: XOLAIR
(A, CH)

Pamidronat: AREDIA
(A, CH)

krankungsraten aufweisen. 33 Stadt- und Landkreise erhalten allein durch diese Neudefinition den Status eines Risikogebietes.¹ Dabei wurden in sieben dieser „Risikogebiete“ bislang „niemals FSME-Erkrankungen erworben“: SK Ansbach, LK Germersheim, LK Hohenlohekreis, SK Mannheim, LK Rhein-Pfalz-Kreis, SK Speyer und SK Worms.¹ In Artikeln der Tagespresse und auch der Ärztezeitung² wird all dies nicht erläutert, sondern die größere Zahl der Risikogebiete mit zunehmender Ausbreitung des FSME-Risikos gleichgesetzt. Der Run auf die Impfung und die damit verbundenen Lieferengpässe sind somit hausgemacht.

„Die Wahrscheinlichkeit“, nach Zeckenstich in FSME-Risikogebieten an einer voll ausgeprägten FSME zu erkranken, ist „sehr niedrig“ und liegt „geschätzt in Abhängigkeit von der Zeckendurchsuchung zwischen 1 : 10.000 (Zeckendurchsuchung ca. 0,1%) und 1 : 300 (Zeckendurchsuchung ca. 3,5%)“.³ Angesichts der Impfstoffknappheit haben das Paul-Ehrlich-Institut und die Impfstoffhersteller ein Flussdiagramm als Hilfe für die Impfentscheidung herausgegeben.⁴ Damit wird zumindest der Reflex „Aufenthalt in FSME-Risikogebiet = Impfindikation“ durchbrochen: Bei Aufenthalt oder Reise in ein Risikogebiet ohne wesentliche Exposition (z.B. Städtereisen) und damit niedrigem Infektionsrisiko besteht „keine akute Impfindikation“.⁴

Studien mit direkten Vergleichen von Nutzen und Schaden der angebotenen FSME-Vakzinen (ENCEPUR, FSME-IMMUN) fehlen. Die aktuellen Impfstoffe scheinen besser verträglich zu sein als die Vorläufervakzinen, die wegen Unverträglichkeit zurückgezogen werden mussten (a-t 2001; 32: 41-3). Aber auch in Verbindung mit den neueren Produkten wird über Verdacht auf schwerwiegende Impfkomplicationen berichtet, beispielsweise Krampfanfälle (NETZWERK-Berichte 12.769, 12.965, 14.344) oder Myelitis (13.904, 14.234). In Gebieten mit geringem Infektionsrisiko kann die Gefährdung durch die Impfung daher größer sein als durch die Infektion. Bei naturnahen Aufenthalten in tatsächlichen Risikogebieten erscheint zumindest für Ältere die Nutzen-Schaden-Abwägung eher positiv. „Harte“ Evidenz aus Studien mit klinischen Endpunkten liegt jedoch nicht vor.

Kinder sind nur minimal durch FSME gefährdet, obwohl sie – abgesehen von Kleinkindern – wahrscheinlich häufiger Kontakt mit Zecken haben als Erwachsene. „Der Grund ... dürfte darin liegen, dass die Rate klinisch manifester Infektionen im Kindes- und Jugendalter noch geringer ist als bei Erwachsenen“.⁵ Bleibende neurologische Schäden sind bei Kindern eine „Rarität“ (a-t 2002; 33: 26), Impfstoff-Unverträglichkeiten jedoch sehr häufig: 28% der Ein- bis Zweijährigen bzw. 7% der Drei- bis Fünfjährigen reagieren auf FSME-IMMUN JUNIOR mit Fieber von 38-39° Celsius, 3% bzw. 0,6% mit Temperaturen von 39,1-40° Celsius.⁶ Kopfschmerzen sind sehr häufig. Nervenentzündungen, Enzephalitis u.a. kommen vor. Die Impfung von Kindern gegen FSME erscheint uns hierzulande in der Regel entbehrlich.

- 1 Epidem. Bull. 2007; Nr. 15: 129-35
- 2 Ärzte Ztg. vom 26. Juni 2007
- 3 Epidem. Bull. 2007; Nr. 22: 185
- 4 <http://www.pei.de> → Informationen zu FSME-Impfstoffen
- 5 JILG, W.: internist. prax. 2007; 47: 283-91
- 6 Baxter: Fachinformation FSME-IMMUN JUNIOR, Stand Aug. 2005

Netzwerk aktuell

Verwirrtheit und Halluzinationen unter Alendronat (FOSAMAX u.a.): Jeweils zwei Tage nach Einnahme der Wochendosis von Alendronat (FOSAMAX 70 u.a.) ist eine Patientin mit Osteoporose verwirrt und entwickelt Halluzinationen, die etwa zwei Tage anhalten. Nach Absetzen des Bisphosphonates ist die 80-Jährige beschwerdefrei (NETZWERK-Bericht 14.567). Bei einer Literaturrecherche finden sich mehrere ähnliche Berichte über optische, akustische und olfaktorische Halluzinationen nach intravenöser Gabe von Pamidronat (AREDIA u.a.), zyklischer Anwendung

von Etidronat (DIDRONEL u.a.) bzw. wöchentlicher Einnahme von Alendronat. Alle Autoren halten es für unwahrscheinlich, dass diese Effekte auf Veränderungen des Kalziumspiegels zurückzuführen sind (FOLEY-NOLAN, D. et al.: Ann. Rheum. Dis. 1992; 51: 927-8; BURNET, S.P., PETRIE, J.P.: Aust. N.Z. J. Med. 1999; 29: 93; COLEMAN, C.I. et al.: Pharmacotherapy 2004; 24: 799-802). Psychiatrische Reaktionen, darunter 14 Berichte über Verwirrtheit und 7 über Halluzinationen, in Verbindung mit Bisphosphonaten veranlassten die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2005 zu einer Warnung (AkdÄ: Dtsch. Ärztebl. 2005; 102: A-3546). Aktuell dokumentiert die Kommission zu Alendronat 6 Meldungen über Verwirrtheit und 2 über Halluzinationen (AkdÄ: Schreiben vom 6. Juli 2007). In Alendronat-Fachinformationen, beispielsweise von FOSAMAX, fehlt ein entsprechender Hinweis bis heute.

Nebenwirkungen

WARNUNG VOR ANAPHYLAXIE DURCH ASTHMAMITTEL ▼OMALIZUMAB (XOLAIR)

Der monoklonale Anti-IgE-Antikörper ▼Omalizumab (XOLAIR) soll als Zusatztherapie bei schwerem persistierendem allergischen Asthma dienen. Er wird alle zwei oder vier Wochen durch medizinisches Fachpersonal subkutan injiziert. Laut Fachinformation sollen anaphylaktische Reaktionen „selten“ vorkommen.¹

In den USA ordnet die Arzneimittelbehörde FDA jetzt einen hervorgehobenen Warnhinweis (Boxed Warning) an, weil anaphylaktische Reaktionen häufiger als bisher angegeben auftreten und zudem auch noch Stunden und Tage nach der Injektion einsetzen können. 124 Spontanberichte liegen der FDA vor. Diese entsprechen „mindestens 0,2% der behandelten Patienten“.² Unter Berücksichtigung der üblichen Dunkelziffer könnte somit ein Risiko im Prozentbereich bestehen. Unter dem Begriff Anaphylaxie schließt die FDA Bronchospasmen, Blutdruckabfall, Synkopen, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, generalisierten Pruritus u.a. ein. Klinik-einweisung wird bei 15% der Betroffenen erforderlich.

Nach Auswertung der Postmarketingberichte setzen die anaphylaktischen Symptome bei jedem zweiten Patienten später als eine Stunde nach der Injektion ein, bei jedem dritten später als sechs Stunden. Auch noch ein bis vier Tage nach der Anwendung sind die Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben (bei 5%).

Vor allem nach den ersten drei Injektionen ist mit der Störwirkung zu rechnen (nach der 1. Dosis bei 39%, 2. Dosis 19%, 3. Dosis 10%). Die anaphylaktischen Reaktionen können aber auch nach mehr als einjähriger Anwendung auftreten. Reexposition nach Anaphylaxie bedeutet eine besondere Gefährdung: Bei 18 von 23 Patienten treten erneut anaphylaktische Symptome auf. Verstärkte Symptomatik kommt vor.²

■ **Wer ▼Omalizumab (XOLAIR) injiziert, muss auf lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen vorbereitet sein. Diese können noch Stunden und Tage nach der Injektion auftreten und selbst dann noch, wenn der Antikörper ein Jahr oder länger vertragen worden ist. Patienten müssen über die Symptome informiert sein, damit sie, wenn diese auftreten, sofort ärztliche Hilfe aufsuchen.**

■ **Wegen unzureichender Dokumentation des Nutzens, ungeklärter Langzeitriskos einschließlich Kanzerogenität und der bedrohlichen Unverträglichkeitsreaktionen raten wir seit Markteinführung von der Anwendung des teuren Antikörpers ab (a-t 2006; 37: 3-4, 13).**

- 1 Novartis Pharma: Fachinformation XOLAIR, Stand März 2006
- 2 FDA: Information for Healthcare Professionals - Omalizumab (marketed as Xolair), 2. Juli 2007; <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumabHCP.htm>

* Vorversion am 3. Juli 2007 als blitz-a-t veröffentlicht.