





# Periskop


**Alzheimer** (AE) galt über Jahre als seltene, nicht hereditäre Erkrankung. Inzwischen ist sie bei weitem die häufigste Ursache der Demenz. Der Grund dafür liegt in der Anhäufung eines Amyloids, des A $\beta$ . Dieses Peptid ist ein Spaltprodukt eines Vorläufereiweisses. Mutationen in drei Genen und einem Allel des Apolipoproteins E vermögen die hereditäre Form der AE auszulösen. AE ist eine häufige Erkrankung mit einer wesentlichen genetischen Komponente. In einer Studie wurden 1439 Patienten in 437 Fällen von familiärer AE untersucht. Resultat: Genetische Varianten von Ubiquilin-1 auf dem Chromosom 9q22 erhöhen wesentlich das Risiko einer AE, wahrscheinlich über den Abspaltungsprozess des Peptids. – *Bertram L, et al. Family-based association between Alzheimer's disease and variants in UBQLN. N Engl J Med 2005;352:884-94 (Editorial 862-4).* 


Nicht immer, aber immer häufiger ... findet sich – neben Genen, die bereits bekannt und beteiligt sind – eine Mutation im LRRK2-Gen als Ursache familiärer und isolierter **Parkinson**-Erkrankungen. Eine Entwicklung, die in 2002 mit dem Locus PARK8 ihren Anfang nahm und seither rasche Fortschritte macht. Die resultierende Erkrankung ist typisch für Parkinson – aber die Neuropathologie variiert, von reichlich  $\alpha$ -Synuclein-positiven Lewy-bodies im Hirnstamm und Kortex bis zu fehlenden Lewy-Bodies und entsprechender oder varianter Neuropathologie. LRRK2-Mutationen treten bisher in 5–6% familiärer und 1–2% sporadischer Parkinson-Fällen auf. Das ist vorerst der Weisheit letzter Schluss! – *Brice A. How much does dardarin contribute to Parkinson's disease? Lancet 2005;365:363-4 (and 410, 412, 415).* 

**Ximelagatran**, ein Prodrug des Melagatrans, eines Analogs des Hirudins, wird im Dünndarm resorbiert und zu Melagatran biokonvertiert, erreicht Spitzenwerte nach 2–3 Stunden, ist unmittelbar aktiv und wird innerhalb von 12 Stunden renal eliminiert. In fixer Dosis, ohne Koagulationsmonitoring verabreicht, ist es mit einer gut kontrollierten oralen Antikoagulation vergleichbar, wie dies an 2489 (bzw. 3922) Patienten mit tiefer Venenthrombose (bzw. Vorhofflimmern) aus weltweit 279 (bzw. 409 nordamerikanischen) Zentren festgestellt wurde. *Aber:* 9,6 bzw. 6,0% der Patienten zeigen erhöhte Leberenzyme, 1 tödliches Leberversagen. Die Kosten belaufen sich im Vergleich zur herkömmlichen oralen Antikoagulation (>50 000 \$ pro QALY) auf 116 000 \$ per QALY – und das für einen bescheidenen Wirkungsvorteil. – *Fiessinger JN, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein*


*thrombosis. JAMA 2005;293:681-9. – SPORTIF V Investigators. JAMA 2005;293:690-8. – O'Brien CL, et al. JAMA 2005;293:699-706.* 


**Antibiotika** (AB) und **Antibiotikaresistenz**: nicht so offenkundig, wie man denkt! Wie werden AB verteilt? An viele Leute oder an relativ wenige in hohen Dosen? Sind alle AB gleich anfällig für Resistenzentwicklung? Welche Rolle spielt die Bevölkerungsdichte? usw. usf. Für 26 Länder Europas wurde der tägliche Konsum von Antibiotika in DDD (defined daily dose) pro 1000 Bewohner berechnet. Enorme Unterschiede! An der Spitze liegt Frankreich mit 32,2 DDD, die geringste Verschreibungsrate weist mit 10,0 DDD Holland auf. Generell ist eine Verlagerung von eng- auf breitspektrige AB festzustellen. Enorm sind auch die saisonalen Fluktuationen mit Spitzenwerten im Winter. Hohe DDD sind in der Tat mit gewaltigen Resistenzraten verbunden, und der Konsum liegt im südlichen und östlichen Europa über demjenigen in den nördlichen Staaten. – *Goossens H, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance. Lancet 2005;365:579-87.* 

Ein US-Beratungsgremium der Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt in Übereinstimmung mit Australien und der EU, dass alle **COX-2**-Medikamente eine «black box»-Warnung in bezug auf das erhöhte kardiale Risiko erhalten und sich Ärzte nach dem unteren Dosisbereich richten sollen. Die EU hat COX-2-Medikamente (Celecoxib, Valdecoxib und Rofecoxib) für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und Schlaganfall kontraindiziert und Ärzte zur Vorsicht in Fällen mit entsprechenden Risikofaktoren angehalten – und nun überlegt sich Merck, Vioxx wieder auf den Markt zu bringen! – *Lenzer J. FDA advisers warn: COX2 inhibitors increase the risk of heart attack and stroke. BMJ 2005;330:440.* 


**Assoziation?** Ein 36-jähriger Anästhesist kommt zu einer Routineuntersuchung wegen unbestimmten abdominalen Beschwerden. In der Anamnese: auffälliger Verlust der Kopfbehhaarung im vergangenen Jahr. Dazu finden sich eine Hypertonie, ein Serumcholesterin von total 9,6 mmol/L (LDL-Cholesterin 7,2 mmol/L), ein Serumkreatinin von 160 mmol/L, eine Kreatinphosphokinase von 744 U/L, und das EKG zeigte anteroseptale ST-Hebungen. Alopezie, Hypertonie, erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK), chronische asymptomatische ischämische Herzkrankheit – was soll das alles? (Lösung auf Seite 815) 


# Périscope


La maladie d'**Alzheimer** (MA) a passé pendant des années comme une maladie rare, non héréditaire. C'est actuellement l'étiologie la plus fréquente de démence. La cause en est une accumulation d'une amyloïde, l'A $\beta$ . Ce peptide est un produit de la scission d'un précurseur protéique. Des mutations sur trois gènes et un allèle de l'apolipoprotéine E peuvent déclencher la forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est une maladie fréquente à très importante composante génétique. Une étude a examiné 1439 patients de 437 cas de maladie d'Alzheimer familiale. Résultat: les variantes génétiques de l'ubiquiline-1 sur le chromosome 9q22 augmentent considérablement le risque de maladie d'Alzheimer, probablement par le processus de scission de ce peptide. – *Bertram L, et al. Family-based association between Alzheimer's disease and variants in UBQLN1. N Engl J Med 2005;352:884-94 (Editorial 862-4).* 

Pas toujours, mais toujours plus souvent ... nous trouvons – en plus des gènes déjà connus et impliqués – une mutation du gène LRRK2 comme cause de maladies de **Parkinson** familiales et isolées. Un développement qui a débuté en 2002 avec le locus PARK8 et fait depuis lors de rapides progrès. La maladie qui en résulte est typique du Parkinson – mais la neuropathologie varie entre nombreux corps de Lewy  $\alpha$ -synucléine positifs dans le tronc cérébral et le cortex et absence de corps de Lewy avec neuropathologie correspondante ou variante. Les mutations du LRRK2 se voient dans 5-6% des cas de Parkinson familiaux et 1-2% des sporadiques. C'est pour l'instant la conclusion de la science. – *Brice A. How much does dardarin contribute to Parkinson's disease? Lancet 2005;365:363-4 (et 410, 412, 415).* 

Le **ximélagatran**, une prodrug du mélagatran, analogue de l'hirudine, est résorbé dans l'intestin grêle et bioconverti en mélagatran, il atteint ses pics de concentration après 2-3 heures, est actif immédiatement et éliminé par les reins en l'espace de 12 heures. A dose fixe et sans monitoring de la coagulation, il est comparable à une anticoagulation orale bien contrôlée, ce qu'a montré une étude chez 2489 (resp. 3922) patients souffrant d'une thrombose veineuse profonde (resp. d'une fibrillation auriculaire) dans 279 (resp. 409) centres nord-américains. **Mais:** 9,6 resp. 6,0% des patients ont présenté des ascensions des enzymes hépatiques avec 1 insuffisance hépatique fatale. Les coûts se montent à 116000 USD par QALY (contre >50000 USD par QALY pour l'anticoagulation orale classique) – tout ceci pour un bénéfice bien modeste. – *Friesinger JN, et al. Ximelagatran vs low-molecu-*

*larweight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. JAMA 2005;293:681-9. – SPORTIF V Investigators. JAMA 2005;293:690-8. – O'Brien CL, et al. JAMA 2005;293:699-706.* 

**Antibiotiques (AB) et antibiorésistance:** pas aussi notoire que l'on pense! Comment les AB sont-ils distribués? A de nombreux patients ou à relativement peu à hautes doses? Tous les AB sont-ils semblables pour les résistances? Quel rôle la densité de la population joue-t-elle? etc., etc. La consommation quotidienne d'antibiotiques a été calculée en DDD (defined daily dose) par 1000 habitants dans 26 pays d'Europe. Des différences énormes! Au sommet, il y a la France avec 32,2 DDD, et la fréquence la plus faible de prescriptions est en Hollande avec 10,0 DDD. De manière générale, il y a un déplacement des AB à spectre étroit vers les AB à spectre large. Les fluctuations saisonnières sont énormes, avec des pics en hiver. Des DDD élevées sont effectivement associées à des proportions de résistances élevées, et la consommation en Europe du sud et de l'est est plus élevée que dans les pays du nord. – *Goossens H, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance. Lancet 2005;365:579-87.* 

Une commission conseil de la Food and Drug Administration (FDA) américaine en accord avec l'Australie et l'Union Européenne, recommande que tous les emballages de médicaments **COX-2** contiennent un avertissement «black box» sur le risque cardiaque accru et que les médecins s'en tiennent aux doses les plus faibles. L'UE a contre-indiqué les COX-2 (célécoxibe, valdécoxibe et rofécoxibe) chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique et de séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, et incité les médecins à être prudents en présence des facteurs de risque ad hoc – et Merck envisage de remettre Vioxx sur le marché! – *Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase the risk of heart attack and stroke. BMJ 2005;330:440.* 

**Existe-t-il une association?** Un anesthésiste de 36 ans se présente pour un examen de routine en raison de douleurs abdominales peu précises. Il dit que, l'année passée, il a été frappé par une perte de cheveux. Il a une hypertension, un cholestérol total à 9,6 mmol/L (cholestérol LDL 7,2 mmol/L), une créatinine à 160 mmol/L, une créatine-phosphokinase à 744 U/L, et l'ECG montre des surélévations ST antéroseptales. Alopécie, hypertension, créatine-phosphokinase augmentée, cardiopathie ischémique chronique asymptotique – qu'est-ce que tout cela peut bien être? (Pour la solution voir page 816) 