

## Weitere Sorgen mit der Langzeitsicherheit von Medikamenten

Leserbrief zu: Felix B, Krapf R. Sorgen mit den Glitazonen [1]

Wie im *Editorial* von Barbara Felix und Reto Krapf erörtert, verursacht das Medikament Rosiglitazon im kurzfristigen Versuch eine Abnahme der Knochenmineralisation und der Knochenaufbau-marker. Mit der PPAR- $\gamma$ -Stimulierung ist ein erklärbarer Mechanismus für diese Beobachtung vorhanden. Bedenken sind um so mehr gerechtfertigt, als Typ-2-DiabetikerInnen an sich schon eine erhöhte Frakturinzidenz haben, wie Barbara Felix und Reto Krapf weiter ausführen.

Ein ähnlich gelagertes Problem, das von der Öffentlichkeit skotomisiert wird, besteht beim *Morbus Parkinson*. Von den etwa 20 Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson, die ich betreue, hat keine und keiner normale Knochendichtewerte. Ich recherchierte, und es zeigte sich, dass die Assoziation dieser Krankheit mit *Osteoporose* als gesichert gelten darf. Osteopenie und Osteoporose treten bei Parkinson-PatientInnen gehäuft auf [2–5]; die Prävalenz der Osteoporose soll bei diesen Patientinnen und Patienten je nach Alter und Geschlecht 21 bis 78% betragen [5]. Teils konnte ein Zusammenhang mit der symptomführenden Seite [3], teils mit der Krankheitsdauer und -schwere [4, 5] festgestellt werden. Das Frakturrisiko ist beim Morbus Parkinson offenbar um etwa das Zweieinhalbfache gesteigert [6, 7]. Aufgrund der Steifigkeit der PatientInnen, der bevorzugten Fallrichtung nach hinten oder zur Seite hin, sowie wegen des Fehlens von Abstütz-reflexen ist dabei die Schenkelhalsfraktur gegenüber der Rate anders lokalisierter Knochenbrüche überproportional erhöht [6].

Patientinnen und Patienten mit einem Morbus Parkinson sind häufig betagt, immobil und halten sich wenig an der Sonne auf: alles Risikofaktoren für die Osteoporose. Ob darüber hinaus ein Zusammenhang mit den üblicherweise verwendeten Parkinson-Medikamenten besteht, wurde nicht untersucht. Immerhin sind für Dopamin verschiedene renale Wirkungen dokumentiert [8]. Dieselben Effekte treten bei der Gabe von Levodopa auf, das im Körper von der Dopadecarboxylase zu Dopamin umgewandelt wird. In Parkinson-Mitteln wird die systemische dopaminerge Wirkung von Levodopa durch die gleichzeitige Gabe von Dopadecarboxylasehemmern (Benserazid in Madopar® oder Carbidopa in Sinemet®) weitgehend neutralisiert. Allerdings wurden für beide Substanzen ihrerseits zum Teil renale, hormonelle und ossäre Wirkungen beschrieben [9–11]. Ob Parkinson-Medikamente ursächlich oder verschlimmernd am Osteoporoseproblem der behandelten PatientInnen beteiligt sind, ist unsicher. Als mögliche «Übeltäter» kämen hauptsächlich dopaminerge Mittel wie Levodopa plus Dopadecarboxylasehemmer und die Dopaminagonisten in Frage. Obwohl schon 1973 im Rattenversuch nach der Gabe des Dopadecarboxylasehemmers Benserazid *osteomalazieähnliche Knochenveränderungen* beschrieben wurden [11], ging in der Folge niemand dieser Sache nach.

Aufgrund dieser Sachlage wäre eine Neuzulassung von Madopar® heute wohl nicht mehr möglich ohne den Nachweis der Langzeitsicherheit hinsichtlich der Knochen. Nur ist leider (ausser den Parkinson-PatientInnen, die jedoch über die Problematik gar nicht informiert sind) niemand ernsthaft daran interessiert, in dieser Hinsicht weiterführende Studien anzustrengen. So weit, so schlecht. Noch deprimierender an der Sache ist aber, dass weltweit keinerlei Bestrebungen auszumachen sind, die Langzeitsicherheit von Dauertherapiemitteln systematisch zu untersuchen. Wir kratzen da also höchstens an der «Spitze des Eisbergs»! Neue Initiativen wie ein Sicherheitsinventar von Dauermedikamenten und eine bessere Vernetzung elektronischer Diagnoseregister mit Medikationslisten wären hier gefragt.

Schliesslich ist es, wie im *Editorial* erwähnt, für uns Hausärztinnen und Hausärzte schwierig, eine korrekte Knochendiagnostik durchführen zu lassen, da die Parkinson-Krankheit ebensowenig wie der Diabetes eine kassenpflichtige Indikation zur Knochendichtemessung darstellt. So ist die Densitometrie die einzige mir bekannte Untersuchung, bei der ich der Patientin oder dem Patienten erklären muss: «Wenn das Resultat normal ist, dann müssen Sie halt die Kosten von etwa 180 Franken selber verschmerzen – ist die Dichte zu tief, dann zahlt die Krankenkasse die Rechnung.

Markus Gnädinger

## Korrespondenz:

Dr. med. Markus Gnädinger  
 Facharzt für Innere Medizin FMH  
 Research Fellow der Einheit  
 für Hausarztmedizin  
 der Universität Zürich  
 Birkenweg 8  
 CH-9323 Steinach  
[markus.gnaedinger@hin.ch](mailto:markus.gnaedinger@hin.ch)

## Literatur

- 1 Felix B, Krapf R. Sorgen mit den Glitazonen. Schweiz Med Forum. 2007;7(29/30):606–7.
- 2 Kao CH, Chen CC, Wang SJ, Chia LG, Yeh SH. Bone mineral density in patients with Parkinson's disease measured by dual photon absorptiometry. Nucl Med Commun. 1994; 15(3):173–7.
- 3 Ishizaki F, Harada T, Katayama S, Abe H, Nakamura S. [Bone changes in Parkinson's disease] [Article in Japanese]. No To Shinkei. 1993;45(8):719–24.
- 4 Ishizaki F, Harada T, Katayama S, Abe H, Nakamura S. Relationship between osteopenia and clinical characteristics of Parkinson's disease. Mov Disord. 1993;8(4):507–11.
- 5 Yamada T, Kachi T, Ando K. [Osteoporosis and fractures in Parkinson's disease] [Article in Japanese]. Nippon Ronen Iggakai Zasshi. 1995;32(10):637–40.
- 6 Johnell O, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with Parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Age Ageing. 1992; 21(1):32–8.
- 7 Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, et al: Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc. 2004;52(9):1479–86.
- 8 Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes AR. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. Crit Care Med. 1998;26(2):260–5.
- 9 Debska-Slizien A, Ho P, Drangova R, Baines AD. Endogenous renal dopamine production regulates phosphate excretion. Am J Physiol. 1994;266(6 Pt 2):F858–67.
- 10 Inglis GC, Kenyon CJ. Effects of long-term infusions of dopa and carbidopa on renin and steroid secretion in the rat. Endocrinology. 1992;131(6):2941–5.
- 11 Tanaka C, Tanaka S, Itokawa J, Takaori S. Skeletal changes induced by dopa decarboxylase inhibitor in rats. Jpn J Pharmacol. 1973;23(1):123–5.

## Periskop: Rundblick ohne Weitblick?

Obwohl die Stimulanzientherapie bei von ADHS betroffenen Kindern eine der am besten untersuchten Pharmakotherapien in der Kinderpsychiatrie ist und Bazedrin (das erste Amphetaminpräparat) seit 1937, Methylphenidat (bekanntestes Präparat Ritalin®) seit 1954 eingesetzt werden, geht die Kontroverse über angebliche ernsthafte Nebenwirkungen und eine Abhängigkeits- bzw. Suchtentwicklung dieser Substanzen munter weiter.

Vor allem «Fachleute», die selbst weder das Krankheitsbild kennen noch wissen, wie eine entsprechende Therapie korrekt durchgeführt wird, oder «Forscher», die gerne andere ADHS-Medikamente propagieren möchten, erhalten erstaunlicherweise auch heute noch in renommierten Fachzeitschriften die Gelegenheit, ihre Stellungnahmen zu veröffentlichen.

So ist dem «Mann am Periskop» kein Vorwurf zu machen, wenn er in guter Absicht von den im «New England Journal of Medicine» erwähnten «erschütternden kardialen Nebenwirkungen» berichtet [1] oder unter Berufung auf die Zeitschrift «Nature Medicine» die angeblich hohe Zahl von Fällen mit Missbrauch oder Abhängigkeit zitiert [2].

All diese falschen Behauptungen sind jedoch in der Zwischenzeit durch anerkannte ADHS-Experten in den USA richtiggestellt worden, einfach deshalb, weil sie so nicht stimmen.

In der neugegründeten Schweizerischen Fachgesellschaft für Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (SFG-ADHS; vgl. [www.sfg-adhs.ch](http://www.sfg-adhs.ch)) versuchen wir, interessierte Kollegen mit sachlichen und wissenschaftlich abgestützten Informationen über ADHS und dessen Therapie zu versorgen.

## Korrespondenz:

Dr. med. Meinrad H. Ryffel  
 Facharzt für Kinder- und  
 Jugendmedizin FMH  
 Kirchgasse 9  
 CH-3053 Münchenbuchsee  
[mhryffel@hin.ch](mailto:mhryffel@hin.ch)

### Meinrad H. Ryffel

## Literatur

- 1 Periskop. Schweiz Med Forum. 2006;6(33):730.
- 2 Periskop. Schweiz Med Forum. 2006;6(39):888.