

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. U. Schwabe, Prof. Dr. med. R. Lasek, J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höfler

Redaktion:

K. Luzar

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00

Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55

www.akdae.de

e-mail: avp@akdae.de

ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 35,- (für Studenten/AiP: EUR 18,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2004



Editorial

Bordeaux-Runden in der Bananenrepublik? Seite 74

Therapie aktuell

GMG – Ausweichmanöver der Pharmaindustrie Seite 75

Wie sicher ist unsere Nahrung? Seite 76

Vergleich zwischen niedermolekularem und unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolien Seite 76

Welche Ohrentropfen zur Lokalthherapie bei Otitis externa acuta? Seite 77

Randomisierte Doppelblindstudie zur Penicillintherapie der akuten Racheninfektion im Kindesalter Seite 78

Zur Therapie der Lyme-Borreliose Seite 79

Indikationen der Protonenpumpeninhibitoren Seite 80

Impfsicherheit versus Impfskepsis Seite 81

Cytochrom-Genotypisierung: Wann ist sie erforderlich? Seite 83

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Neue Augentropfen (Olopatadin, Epinastin) bei allergischer Konjunktivitis – eine Bereicherung der Therapie? Seite 85

Verlängerung der adjuvanten Hormontherapie beim frühen Mammakarzinom durch Letrozol: Vorteile für die Patientinnen Seite 86

Vergleich von Olanzapin und Haloperidol Seite 87

Äquivalenzdosen bei Neuroleptika Seite 88

„Innovationen“ statt rezeptfreier Arzneimittel? Vermeintliche Hintertür führt zur Fallgrube Seite 88

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Natriumbicarbonat zur Vorbeugung des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens Seite 89

Zitate

Statine zur Vorbeugung zerebraler Insulte – Ein (Neben-)Ergebnis der Heart Protection Study Seite 90

Monotherapie mit Betalactam ist besser als die Kombination mit Aminoglykosiden Seite 90

... was uns sonst noch auffiel

Verstärkt die Helicobacter-pylori-Eradikation den gastro-ösophagealen Reflux? Seite 91

Nahrungsmittelergänzung und Internet Seite 91

Ein schwieriges medizin-ethisches Problem: die Einverständniserklärung Seite 91

In eigener Sache

Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission zieht nach Berlin Seite 92

Bordeaux-Runden in der Bananenrepublik?

Wo leben wir eigentlich? In einem alt-preußischem Verwaltungsrecht immer noch verpflichteten Land, inmitten des freien Spiels der gesellschaftlichen Kräfte oder in einer mittelamerikanischen Bananenrepublik? Die Regierung hat ein Gesundheitsreformgesetz verabschiedet; sie will damit innerhalb der GKV u. a. durch Förderung einer rationalen und wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie 1 Milliarde Euro jährlich einsparen – ein Ziel, das die AkdÄ unterstützt, auch in ihrer gutachterlichen Zuarbeit für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Dabei ging es kürzlich vor allem um die Festsetzung geeigneter Festbetragsgruppen, z. B. für Protonenpumpenhemmer, Sartane oder Statine. Es war der Wille der Gesundheitsministerin Ulla Schmidt, den Anteil von teuren, medizinisch überflüssigen me-too (Analog-)präparaten in der kassenärztlichen Versorgungspraxis zu begrenzen, also von Präparaten, die zwar die Hersteller als Innovationen bezeichnen, die aber de facto keine sind, sondern z. B. dazu dienen, das Auslaufen des Patentschutzes für ein Präparat des gleichen Herstellers zu kompensieren. Der G-BA hat nun, auch in Zusammenarbeit mit der AkdÄ, klare Regeln aufgestellt, wie die Bewertung des potenziellen Extra-Nutzens eines patentgeschützten Arzneimittels zu geschehen hat, um es gegebenenfalls aus der gesamten Festbetragsgruppe herauszunehmen. Erinnerung sei daran, dass es der Wille des Gesetzgebers ist, pa-

tentgeschützte Wirkstoffe und Generika einer zusammengehörigen Klasse von Wirkstoffen zusammenzufassen. Aber die Industrie bemüht sich, den Kanzler auf den rechten Weg zu bringen – bei Weinverkostungen mit Bordeaux oder auch bei „internen“ Terminen im Kanzleramt. Sie versucht, ihn darauf festzulegen, dass er versprochen habe, Innovationen in diesem Land zu fördern, und dies sei gleichbedeutend mit Stärkung des Forschungs- und Wirtschaftsstandortes Deutschland. Der Kanzler, der zwar nicht auf ganzer Front, doch auf halber Einbrach, hat vielleicht Schwierigkeiten zu durchschauen, wo die Argumentation der Industrie hinkt: Es bedeutet eben gerade nicht den nötigen Anreiz für innovative Pharmaforschung, wenn man patentgeschützte Pseudoinnovationen durch Bildung entsprechender eigener Festbetragsgruppen (anstatt, wie es im Jargon der Nebelkerzenwerfer heißt „Jumbo-Gruppen“ genannt) speziell protegirt bildet. Im Gegenteil, dies hindert die Pharmaforschung, weil es ja – staatlich gewollt – auch anders geht. Und der Wirtschaftsstandort, die Arbeitsplätze? Die Entscheidung darüber richtet sich ohnehin nach ganz anderen Kriterien: warum hat z. B. ein größeres deutsches Pharmaunternehmen einen großen Teil seiner Produktion nach Osteuropa verlegt? Die Pharmaindustrie möchte mehr Anhörungsrechte auch bezüglich der prozeduralen Festlegungen des G-BA. Sie subsumiert das wohl unter

dem „freien Spiel der gesellschaftlichen Kräfte“. Aber sie scheint nicht verstanden zu haben, dass es sich hier um ein normsetzendes Verfahren handelt. Der G-BA legt in Ausführung des absichtlich an dieser Stelle offenen Gesetzestextes aus, was tatsächlich ein medizinischer Fortschritt ist. Dies mag von Indikation zu Indikation anders aussehen. Jedenfalls kann dies nicht von der Industrie mitbestimmt werden, und gänzlich abwegig ist die Argumentation der Industrie, ein patentgeschützter neuer Wirkstoff stelle in jedem Fall per se bereits einen Fortschritt dar, der entsprechend innerhalb der GKV honoriert werden müsse. Einige Verbandsvertreter der deutschen Pharmaindustrie haben zu erkennen gegeben, dass sie „anders“ beim Sparen helfen wollen, nämlich indem die Preise der patentgeschützten Arzneimittel auf hohem Niveau gehalten und die Preise der Generika weiter abgesenkt werden. Sollten sie über weitere Bordeaux-Runden dieses Konzept durchsetzen, können sie davon ausgehen, dass wir, die AkdÄ und sicher auch andere Institutionen die Vertragsärzteschaft noch deutlicher und aktueller auf praktische Möglichkeiten einer rationalen und wirtschaftlichen Versorgungspraxis hinweisen werden, damit der Entwicklung zur Bananenrepublik Deutschland Grenzen gesetzt werden.

AkdÄ

GMG – Ausweichmanöver der Pharmaindustrie

Das „GKV-Modernisierungsgesetz“ (GMG) fordert im Prinzip allen Beteiligten finanzielle Einbußen ab. Auch für die pharmazeutische Industrie sind Einschränkungen vorgesehen. Für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen, müssen die Hersteller den gesetzlichen Krankenkassen einen Rabatt von 16% gewähren. Darüber hinaus sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel grundsätzlich nicht mehr erstattungsfähig. Ausnahmen wurden im Frühjahr 2004 festgelegt.

Im Gegensatz zu Patienten und „Leistungserbringern“ stehen freilich den Arzneimittelherstellern einige Optionen zur Verfügung, um hier gegenzusteuern. Diese Strategien sollte der Arzt kennen, um sich in seinem Verordnungsverhalten nicht manipulieren zu lassen. Denn Versuche der Gegenwehr sind bei einigen pharmazeutischen Herstellern schon erfolgt:

Preiserhöhungen

Die Preisfindung in den Apotheken wurde auf das so genannte „Kombimodell“ umgestellt, das heißt, der Rohertrag der Apotheke wird bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln weitgehend unabhängig vom Einkaufspreis festgelegt. Dadurch können bisher sehr preiswerte Generika erheblich teurer werden, andererseits werden Arzneimittel mit einem Apothekeneinkaufspreis von über 23,82 Euro günstiger. Seit 01.01.2004 erhält die Apotheke für jedes abgegebene verschreibungspflichtige Arzneimittel 3% vom Einkaufspreis plus 8,10 Euro (minus 2,00 Euro Rabatt für die GKV). Durch dieses „Kombimodell“ soll die GKV etwa 500 Mio. Euro pro Jahr einsparen.

Einige Hersteller haben über ihre Pharmareferenten verkünden lassen: „Wir haben unsere Preise gesenkt!“ Verschwiegen wurde dabei allerdings, dass diese „Preissenkung“ allein auf die Verminderung der Apotheken- und der Großhan-

delsspanne zurückzuführen ist. Gravierender sind freilich verdeckte Kostensteigerungen. Denn es gibt auch pharmazeutische Unternehmer, welche die Einkaufspreise ihrer verschreibungspflichtigen Präparate so weit angehoben haben, dass der Apothekenverkaufspreis trotz der verringerten Handelsspanne exakt gleich blieb. Dabei handelt es sich um „Gewinnmitnahmen“ um bis zu 25%. Einige Beispiele sind dem arznei-telegramm, Ausgabe 1/2004, zu entnehmen. Wenn also teure Arzneimittel in den Apotheken heute das Gleiche kosten wie vor dem 01.01.2004, dann besteht der dringende Verdacht auf versteckte Preiserhöhungen.

Versuche, das Verordnungsverhalten zu steuern

Vor dem GMG wurden immerhin etwa 30% der nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel auf ärztliche Verordnung über die GKV erstattet. Es ist kaum damit zu rechnen, dass dieses Umsatzvolumen von fast 3 Mrd. Euro durch Selbstmedikation oder Privatrezepte vollständig kompensiert wird. Aus Sicht der Hersteller gibt es nun zwei Möglichkeiten zu reagieren:

- Entweder sie versuchen, bisher „nur“ apothekenpflichtige Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellen zu lassen,
- oder sie versuchen den Arzt so zu beeinflussen, dass er sein Verordnungsverhalten umstellt.

Beide Wege werden offenbar beschritten.

Die Beratungen des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht sind vertraulich. Dennoch war einem Artikel in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung vom 22.01.2004 zu entnehmen, dass in diesem Gremium die allermeisten Anträge von Herstellern auf Unterstellung ihrer Präparate unter die Verschreibungspflicht abgelehnt wurden. Dieser Weg, über eine Statusänderung der Arzneimit-

tel eine Rückkehr in die Erstattungsfähigkeit zu erreichen, scheint also nur in Ausnahmefällen gangbar.

Daher wurden den Ärzten Substitutionsmöglichkeiten offeriert. Ein Hersteller warb für sein Nicergolin-haltiges Arzneimittel als „erstattungsfähige Alternative zu Ginkgopräparaten“. Beide Pharmaka werden im Arzneiverordnungsreport 2003 allerdings zu den sog. „umstrittenen“ Arzneimitteln gezählt. Ein großer Generikahersteller stellte ganze Listen aus seinem Sortiment zur Verfügung, in denen die seiner Ansicht nach austauschbaren Produkte gegenübergestellt werden, um auch in Zukunft die Erstattungsfähigkeit zu sichern.

Der Vertreter eines sehr häufig verordneten Myrtolpräparates ging noch weiter: Er ist nicht nur der Meinung, man könne anstelle dieses nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels auch die Kombination mit Oxytetracyclin bei grippalen Infekten verwenden, sondern gleicht auch das Packungsdesign dieser „Alternative“ an, damit den Patienten der Unterschied nicht gleich auffällt. Apotheker haben bereits auf diese Verwechslungsgefahr hingewiesen (vgl. Arzneiverordnung in der Praxis, Ausgabe 3/2004, Band 31, S. 65).

Prof. Dr. Volker Dinnendahl, Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker v.dinnendahl@abda.aponet.de

FAZIT

Die Versuche einiger pharmazeutischer Unternehmer, Umsatzverluste durch die Auswirkungen des GMG zu vermeiden, mögen aus ihrer Sicht legitim sein. Die Bemühungen des Arztes, seinen Patienten auch unter den neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen das bestmögliche Arzneimittel zu verordnen, werden freilich durch die Manipulationen der Hersteller erschwert.

Wie sicher ist unsere Nahrung?

Die (Un-)Sicherheit von Lebensmitteln ist stets eine Schlagzeile wert, wenn Rückstände gefunden werden und die Diskussion über die Bedenklichkeit anhebt. Aber – wie ist es um die Sicherheit denn nun wirklich bestellt? Die Antwort fällt unterschiedlich aus: In der Wahrnehmung der Verbraucher scheint die Lebensmittelsicherheit eine unsichere Sache. Die Regulierung von Lebensmitteln hingegen ist umfangreich. Sie umfasst ein weites Spektrum: vom Einsatz von Pestiziden bis hin zur Rückstandsverordnung. Von der Zulassung von Lebensmittelzusatzstoffen, deren Höchstmengen nach einer besonders strikten gesundheitlichen Bewertung festgelegt werden, spannt sich der Bogen bis zu Lebensmitteln mit genetisch veränderten Bestandteilen.

Bei Festsetzung der Höchstmengen werden große Sicherheitsabstände „eingebaut“.

Von einer täglichen Dosis im Tierversuch ausgehend, die noch keinen toxischen Effekt auslöst, wird die erlaubte Höchstmenge mittels so genannter Sicherheitsfaktoren durch Division heruntergerechnet. Die Höchstmenge wird so festgelegt, dass bei üblicher Ernährung täglich weniger als 1/100 der Dosis, welche im Tierversuch noch keinen Effekt ausübte, mit der Nahrung aufgenommen wird. Für Säuglings- und Kindernahrung gelten besonders restriktive Höchstmengenregelungen. Auch die mikrobielle Kontamination wird bewertet und Maßnahmen zur Vermeidung der Belastung durch die Nahrungskette werden empfohlen.

Sicherlich, bei Kontrollen unerwünschter Stoffe fallen gelegentlich Überschreitungen von Höchstmengen auf. Dies ist jedoch die Ausnahme und nicht die Regel.

Ist es zu verstehen, dass manche Patienten dennoch Bedenken haben? Wie alle Lebensmittel und Lebensmittelbestandteile können auch Lebensmittelzusatzstoffe bei empfindlichen Personen Allergien auslösen. Für diese Personen besteht, da eine Kennzeichnungspflicht vorgeschrieben ist, die Möglichkeit, die betreffenden Lebensmittel zu meiden. Ökologische Gesichtspunkte können dazu veranlassen, Produkte aus natürlichem Anbau zu bevorzugen, die ohne Verwendung von Herbiziden und Pestiziden gewachsen sind. Mit den Problemen einer mikrobiellen Kontamination von Lebensmitteln oder mit Toxinen hat jeder unter uns Erfahrung. Entsprechende Regeln bei der Zubereitung von Speisen und deren Aufbewahrung sind zu beachten.

AkdÄ

avp@akdae.de

Vergleich zwischen niedermolekularem und unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie

Der Einsatz niedermolekularer Heparine hat die klinische Behandlung von Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen stark vereinfacht (1). Die Vorteile liegen in der einmal täglichen subkutanen Gabe und der Möglichkeit einer ambulanten Betreuung. Darüber hinaus verspricht dieses vereinfachte Schema eine breitere Anwendung und damit eine effektivere Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen. Ob diese Vorteile auch für Patienten mit akuter Lungenembolie genutzt werden können, ist nicht sicher nachgewiesen. Bei diesen Patienten gilt immer noch die sehr pflegeintensive intravenöse Heparintherapie als Standard. Kontrollierte Studien, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von niedermolekularen Heparinen und unfraktioniertem intravenösem Heparin belegen könnten, wären für die klinische Praxis von großer Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund evaluierten Quinlan et al. in einer Metaanalyse alle verfügbaren randomisierten klinischen Studien, die bis zum 01.08.2003 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library sowie aus persönlichen Kontakten mit Studienleitern und der pharmazeutischen Industrie bekannt waren (2). Die Studien sollten die Anwendung eines fixen Dosisschemas von subkutan appliziertem Heparin mit dosisadjustiertem intravenösem unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie oder asymptomatischer Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose vergleichen.

Es fanden sich nur zwölf valide Studien mit insgesamt 1951 Patienten, die in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten. Primäre Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit waren eine er-

neute symptomatische venöse Embolie sowie Blutungen am Ende der Therapie (5–14 Tage) und nach drei Monaten. Zwischen beiden Therapieschemata bestand kein Unterschied. Symptomatische venöse Embolien traten bei 14 von 1023 Patienten unter niedermolekularem Heparin und bei 22 von 928 Patienten unter unfraktioniertem Heparin auf (Odds ratio 0,63; 95% CI 0,33–1,18). Blutungen traten unter niedermolekularem Heparin nicht häufiger auf (1,3% vs. 2,1%; Odds ratio 0,67; 95% CI 0,36–1,27). Diese Analyse legt nahe, dass eine Therapie mit niedermolekularem Heparin – nach einem fixen Dosisschema subkutan appliziert – vergleichbar sicher und wirksam ist wie eine dosisadjustierte intravenöse Dauerinfusion mit unfraktioniertem Heparin.

Zwei wichtige Aspekte müssen bei der Interpretation der Metaanalyse beachtet

werden. Sieben der zwölf Studien wiesen weniger als 50 Patienten pro Therapiearm auf. Da die Ereignisrate von erneuten symptomatischen venösen Embolien gering ist, trat in fünf der Studien kein oder nur ein einziges Ereignis als Endpunkt auf. Das schränkt die Aussagefähigkeit der Metaanalyse ein.

Darüber hinaus wurden in den Studien Patienten mit massiven Lungenembolien ausgeschlossen. Diese machen jedoch etwa die Hälfte aller Patienten mit Lungenembolie aus, wobei in 75 % der Fälle ein tödlicher Verlauf droht. Eine Vergleichbarkeit beider Therapieschemata hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit kann demnach nur für Patienten ohne massive Lungenembolie abgeleitet werden.

Literatur

1. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al.: Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of random-

ized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800–809.

2. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW: Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary

embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175–183.

*PD Dr. med. Stephanie Läer, Hamburg
laeer@t-online.de*

FAZIT

Die Metaanalyse zeigt, dass sich zur Behandlung symptomatischer und asymptomatischer Lungenembolien ein subkutan nach fixem Dosisschema gegebenes niedermolekulares Heparin hinsichtlich der erwünschten und wichtigsten unerwünschten Wirkungen nicht von der bisherigen Standardtherapie (intravenöse Heparinisierung) unterscheidet. Zumindest kann nach der heutigen Datenlage nicht behauptet werden, man wäre zur umständlichen und komplikationsträchtigen i.v.-Heparinisierung verpflichtet. So ist die Gabe niedermolekularer Heparine zu bevorzugen, da sie we-

niger pflegeintensiv und deshalb ambulant durchführbar ist.

Da die Datenlage zu dieser Fragestellung aber erschreckend gering ist und lediglich 1951 Patienten aus zwölf Studien umfasst, kann aus dieser Metaanalyse keine endgültige Therapieempfehlung für niedermolekulare Heparine abgeleitet werden. Vielmehr ist diese Metaanalyse ein dringender Aufruf, diese wichtige Fragestellung multizentrisch mit ausreichender Fallzahlgröße definitiv abzuklären.

Welche Ohrentropfen zur Lokaltherapie bei Otitis externa acuta?

Die wichtigste Behandlungsmaßnahme bei akuten diffusen Gehörgangsentzündungen ist neben der sorgfältigen Reinigung des äußeren Gehörganges eine lokale Therapie mit abschwellenden, antiseptischen und ggf. antibakteriell wirksamen Arzneimitteln.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie in den Niederlanden wurde die Wirksamkeit von drei verschiedenen Ohrentropfen untersucht: 213 Patienten mit akuter Otitis externa diffusa erhielten entweder eine essigsäurehaltige Lösung (3 x 3 Tropfen/Tag) oder eine Kombination aus Triamcinolonacetonid + Essigsäure oder ein Präparat, das Dexamethason + Neomycin + Polymyxin B enthielt. Die Symptome verschwanden bei den mit Essigsäure behandelten Patienten nach acht Tagen, in der Gruppe der mit Steroid + Essigsäure therapierten

Patienten nach sieben und bei den mit Steroid + Antibiotika behandelten Patienten nach sechs Tagen. Patienten, die mit steroidhaltigen Präparaten therapiert wurden, zeigten nach zwei und drei Wochen signifikant bessere Heilungsraten als die Gruppe, die nur mit Essigsäure behandelt wurde. In der letzten Gruppe fanden sich auch signifikant mehr Rezidive.

Die niederländischen Kollegen stellen fest, dass steroidhaltige Lösungen am besten zur Therapie der akuten diffusen Gehörgangsentzündung geeignet sind. Zusätzliche Antibiotika bringen demnach keinen Vorteil.

Kritische Anmerkungen

Eine akute Otitis externa diffusa wird in Deutschland nicht durch die Applikation

von Essigsäure behandelt. Deren lokale Anwendung im äußeren Gehörgang hat ihren Platz in der HNO-Heilkunde bei Patienten mit rezidivierenden Gehörgangsentzündungen. Im entzündungsfreien Intervall kann durch die topische Anwendung von Essigsäure versucht werden, den pH-Wert im Gehörgang zu senken, was möglicherweise als Entzündungsprophylaxe wirksam ist.

Ferner bleibt anzumerken, dass die Studie in allgemeinmedizinischen Praxen durchgeführt wurde. Diese verfügen nicht über die Möglichkeit der subtilen Reinigung des äußeren Gehörganges. Auch in Deutschland wird bei Gehörgangsentzündungen durchaus versucht, primär mit Antiseptika und abschwellenden Lösungen und nicht immer mit lokal wirksamen Antibiotika zu behandeln. Die gute Wirksamkeit steroidhalti-

ger Arzneimittel in der Lokalthherapie akuter diffuser Gehörgangsentzündungen wird auch bei uns geschätzt. Wegen der bekannten steroidbedingten UAW dürfen solche Präparate nur zeitlich begrenzt angewandt werden.

Literatur

1. van Balen FA, Smit WM, Zuithoff NP, Verheij TJ: Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 327: 1201–1205.

FAZIT

Eine akute Otitis externa diffusa wird erfolgreich mit steroidhaltigen Tropfen behandelt. Patienten mit nachgewiesener bakterieller Otitis externa diffusa werden bei Versagen einer antiseptischen Therapie temporär lokal antibiotisch be-

handelt. Die sorgfältige Reinigung des Gehörganges kann entscheidend sein. Essigsäurehaltige Lösungen können bei chronisch rezidivierender Erkrankung als Rezidivprophylaxe versucht werden (1).

*Dr. med. Horst Luckhaupt, Dortmund
hain@joho-dortmund.de*

Randomisierte Doppelblindstudie zur Penicillintherapie der akuten Racheninfektion im Kindesalter

In einer niederländischen Studie (1) wurden – randomisiert und doppelblind – drei Arme geprüft:

1. Penicillin V für sieben Tage
2. Penicillin V für drei Tage, dann für vier Tage Placebo
3. Placebo für sieben Tage

Durchgeführt wurde die Studie von 43 „family doctors“, einbezogen waren 156 Kinder zwischen vier und 15 Jahren mit einer Rachenentzündung.

Ergebnisse

Alle drei Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf das Verschwinden der Symptome, auch nicht bei den 96 Kindern, bei welchen Streptokokken der Gruppe A nachgewiesen worden waren. Streptokokken-Folgeerkrankungen traten in der ersten Gruppe einmal, in der zweiten Gruppe zweimal und in der dritten Gruppe achtmal auf. Die Autoren folgern, dass Penicillin bei fehlendem Einfluss auf die durchschnittliche Dauer der Symptome das Auftreten von Streptokokken-Folgeerkrankungen reduziert. Die Eradikationsraten für Streptokokken der Gruppe A betragen 68 %, 35 % und 28 % ($p = 0,003$).

Ihre Argumente:

1. Extrem niedrige Inzidenz potenzieller schwerer Post-Streptokokken-Erkrankungen, z.B. rheumatisches Fieber
2. Steigende Resistenzraten gegenüber Antibiotika (insbesondere von A-Streptokokken gegenüber Makroliden)
3. Hohe Rate an gesunden Trägern von Streptokokken der Gruppe A (15–30 %)

Kinder mit einer akuten Halsentzündung sollten nur dann mit einem Antibiotikum behandelt werden, wenn sie schwerer erkrankt sind, das heißt, erhebliche Halsschmerzen haben oder nicht in der Lage sind zu trinken. Eine antibiotische Therapie sollte auch erfolgen, wenn Folgeerkrankungen wie z. B. rheumatisches Fieber in der Anamnese vorliegen.

Literatur

1. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW: Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003; 327: 1324.
2. Höffler D: Antibiotika bei Halsentzündung? *Arzneiverordnung in der Praxis* 1997; 1: 5.

FAZIT

Wir hatten bereits 1997 die Forderung erhoben, mit Antibiotika in dieser Indikation zurückhaltend zu sein (2). Die Autoren der vorliegenden Arbeit, die allerdings schwerer erkrankte Kinder aus der Studie ausgeschlossen hatten, empfehlen Allgemeinärzten ebenfalls eine zurückhaltende Verschreibung von Antibiotika bei akuten Racheninfektionen im Kindesalter.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Dieter Adam,
München
dieter.adam@med.uni-muenchen.de*

Zur Therapie der Lyme-Borreliose

Einführung

Die Lyme-Borreliose ist eine durch Zecken übertragene Infektionskrankheit. Sie wird verursacht durch die Spirochaete *Borrelia burgdorferi*, die in der nördlichen Hemisphäre weit verbreitet ist. Nach einem Zeckenbiss erfolgen zumeist typische Infiltrationen der Haut (Erythema migrans). Im Stadium II bzw. III können sowohl das Herz als auch das Nervensystem beteiligt sein. Im Stadium III treten häufig Arthritiden auf. Eine späte Beteiligung der Augen, des Nervensystems, der Gelenke und der Haut sind möglich. Die erste sichtbare und diagnostisch eindeutige Erscheinungsform an der Haut ist das sog. Erythema migrans (im Volksmund auch als „Wanderröte“ bekannt). Die Parallelen zur Syphilis sind deutlich: Wie die Lyme-Borreliose wird sie von einer Spirochaete – *Treponema pallidum* – verursacht, verläuft in drei Stadien mit Frühsymptomen und Spätfolgen. Diese treten aber

nur auf, wenn die Erkrankung nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wurde.

Therapie

In einem im Lancet veröffentlichten Artikel (1) werden folgende Vorschläge zur Therapie der Lyme-Borreliose gemacht:

Eine Behandlung mit Antibiotika ist in allen drei klinischen Stadien der Lyme-Borreliose sinnvoll. Am wirksamsten ist eine Therapie jedoch in den frühen Stadien der Erkrankung. Es sollten nur solche Antibiotika zum Einsatz kommen, deren Aktivität in vitro nachgewiesen wurden und die sich in klinischen Studien bewährt haben. Der Erfolg der Behandlung hängt nicht nur von der Lokalisation, der Ausdehnung und der Dauer der klinischen Manifestationen ab, sondern auch von diversen anderen Faktoren, einschließlich der Wahl des Antibio-

tikums, der Dosierung und der Dauer der Behandlung sowie dem Grad an Nebenwirkungen und der Compliance des Patienten. Patienten mit einer Manifestation im ZNS sollten die Antibiotika intravenös erhalten. Aufgrund einiger therapeutischer Misserfolge hat sich in den letzten Jahren ein Trend zu einer längeren Behandlungsdauer herausgebildet.

In der nachfolgenden Tabelle sind die derzeit empfohlenen Therapievarianten zusammengestellt.

Literatur

1. Stanek G, Strle F: Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362: 1639–1647.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Dieter Adam, München
dieter.adam@med.uni-muenchen.de*

Antibiotika zur Behandlung der Lyme-Borreliose

	Gabe	Dosis		Dauer
		Erwachsene	Kinder	
Erythema migrans und Borrelien-Lymphozytom				
Doxycyclin ¹	oral	2 x 100 mg/Tag	Ø	14 Tage (10–21 Tage)
Amoxicillin	oral	3 x 500–1000 mg/Tag	25–50 mg/kg	14 Tage (10–21 Tage)
Cefuroxim axetil	oral	2 x 500 mg/Tag	30–40 mg/kg	14 Tage (10–21 Tage)
Phenoxymethyl-Penicillin	oral	3 x 1–1,5 Mio./Tag	0,1–0,15 Mio./kg	14 Tage (10–21 Tage)
Azithromycin ²	oral	2 x 500 mg/Tag 1 x 500 mg/Tag	20 mg/kg 10 mg/kg	1. Tag weitere 4 Tage
Neuroborreliose				
Ceftriaxon ³	i.v.	2 g/Tag	50–100 mg/kg	14 Tage (10–30 Tage)
Penicillin G	i.v.	20 Mio./Tag	0,25–0,5 Mio./kg	14 Tage (10–30 Tage)
Doxycyclin ¹	oral	2 x 100 mg oder 200 mg	Ø	21 Tage (14–30 Tage)
Arthritis (intermittierend oder chronisch) und Kardio-Borreliose				
Doxycyclin ¹	oral	2 x 100 mg	Ø	21 Tage (14–30 Tage)
Amoxicillin	oral	3 x 500–1000 mg/Tag	25–50 mg/kg	21 Tage (14–30 Tage)
Ceftriaxon	i.v.	2 g/Tag	50–100 mg/kg	21 Tage (14–30 Tage)
Acrodermatitis chronica atrophicans				
Ceftriaxon	i.v.	2 g/Tag	50–100 mg/kg	21 Tage (14–30 Tage)
Doxycyclin ¹	oral	2 x 100 mg	Ø	21 Tage (14–30 Tage)
Amoxicillin ⁴	oral	3 x 500–1000 mg/Tag	25–50 mg/kg	21 Tage (14–30 Tage)

Mio. = Millionen Einheiten.

¹ Doxycyclin soll nicht bei Kindern unter neun Jahren verabreicht werden und nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit

² Nach Ergebnissen einer großen Studie in den USA ist Azithromycin weniger effektiv als Amoxicillin

³ Andere Cephalosporine der 3. Generation wie Cefotaxim sind ebenfalls effektiv

⁴ Empfehlungen basieren nicht auf Resultaten kontrollierter klinischer Studien

Indikationen der Protonenpumpeninhibitoren

Seit Einführung von Omeprazol in den neunziger Jahren hat sich die Klasse der Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in der Therapie zahlreicher gastroenterologischer Krankheitsbilder fest etabliert. Bei den verfügbaren PPI (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol* = erster isomerer PPI) handelt es sich um substituierte Benzimidazole, die nach Resorption im Duodenum und Aktivierung im sauren Kompartiment der Belegzelle des Magens an die H^+/K^+ -ATPase binden und damit die Säureproduktion hemmen.

PPI sind Mittel der Wahl bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), unabhängig davon, ob erosive Veränderungen im Ösophagus nachweisbar sind oder nicht (1). Zahlreiche kontrollierte Studien zur Akut- und Langzeittherapie zeigen, dass PPI den H_2 -Antagonisten deutlich überlegen sind. Um neben der Symptombefreiung eine rasche und vollständige Abheilung der erosiven oder ulzerösen Schleimhautveränderungen zu ermöglichen, sollte daher in der medikamentösen Therapie der Refluxösophagitis frühzeitig ein PPI eingesetzt werden. Hierbei haben kontrollierte Studien belegt, dass die sog. Step-down-Strategie, die mit einer hohen PPI-Dosis beginnt, schneller und auch kostengünstiger zum Ziel führt als eine Step-up-Strategie, bei der mit weniger wirksamen Arzneimitteln wie H_2 -Antagonisten oder mit einer niedrigen PPI-Dosis begonnen wird. Bei einem großen Anteil der Patienten heilt die GERD unter der PPI-Standarddosis ab (Omeprazol 20 mg; Pantoprazol 20 mg; Lansoprazol 15 mg; Rabeprazol 10 mg; Esomeprazol 20 mg) und sie werden beschwerdefrei (1). Bei einigen Patienten, v. a. mit höheren GERD-Stadien, kann eine Verdopplung bis Verdreifachung der PPI-Dosis notwendig sein.

Ein weiteres wichtiges Indikationsgebiet der PPI stellt die Ulkustherapie dar, insbesondere als Bestandteil einer Eradikationsbehandlung des *Helicobacter pylori*. Die pharmakologische Säuresuppression spielt eine wichtige Rolle im Behandlungskonzept der *H. pylori*-Infektion, da

sowohl die im Rahmen der Eradikationsbehandlung eingesetzten Antibiotika säurelabil sind als auch die Antibiotikaaufnahme (lokal und systemisch) durch PPI positiv beeinflusst wird.

Einen hohen Stellenwert besitzen die PPI auch in der Behandlung und Prophylaxe von Komplikationen der Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Von den Patienten, die mit NSAR behandelt werden, klagen ca. 60 % über dyspeptische Beschwerden – auch ohne Nachweis von Schäden an der Magen-Darm-Mukosa. In ca. 50 % sind Schädigungen der Magen-Darm-Mukosa auch ohne gastrointestinale Symptome nachweisbar.

Die im Vergleich zur Normalbevölkerung ca. zehnfach erhöhte Frequenz von Magen- und Duodenalulzera ist das größte Problem der Therapie mit NSAR. 10 % der NSAR-Ulzera führen wegen Komplikationen (Blutung, Perforation) zur notfallmäßigen stationären Behandlung. Von diesen Patienten versterben 10 % an den Komplikationen. Studien aus dem anglo-amerikanischen Raum konnten zeigen, dass PPI sowohl in der Rezidiv- als auch in der Primärprophylaxe NSAR-bedingter Komplikationen (Dyspepsie, Ulzerationen, gastrointestinale Blutungen) einer Placebothherapie bzw. – bei positivem *H. pylori*-Status – einer *H. pylori*-Eradikationsbehandlung signifikant überlegen sind. Auch ist die PPI-Therapie effektiver als die Behandlung mit H_2 -Antagonisten und Misoprostol. Bei Patienten mit akuter oberer Gastrointestinalblutung wird gegenwärtig die hochdosierte intravenöse PPI-Gabe empfohlen (2).

Bei der Therapie des dyspeptischen Beschwerdekompleses, bei dem in über 50 % eine funktionelle Dyspepsie vorliegt, kommen ebenfalls PPI zum Einsatz, jedoch liegt hierfür keine Zulassung vor. In kontrollierten Studien konnten positive Ergebnisse gegenüber Placebo bzw. Antazida/ H_2 -Antagonisten gezeigt werden. In mehreren großen Studien zeigte sich für Omeprazol ein Therapieeffekt von 10–20 % über Placebo (3). Bei fehlendem kausalen Therapieansatz ist die Behandlung der

funktionellen Dyspepsie zeitlich jedoch auf 4–6 Wochen begrenzt und beschränkt sich auf das beschwerdereiche Intervall.

Die unerwünschten Wirkungen von PPI sind sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie unspezifisch und geringfügig. Die Therapie mit PPI kann daher auch in höherer Dosierung und bei Langzeitbehandlung als sicher angesehen werden.

*Nach Empfehlungen des Herstellers werden als niedrigste Dosis 20 mg Esomeprazol gegeben, was 40 mg Omeprazol, dem Ausgangsprodukt, entspricht.

Literatur

1. Hotz J, Madisch A, Classen A: Internationaler Konsens zur Refluxkrankheit der Speiseröhre. *DMW* 2000; 125: 1308–1312.
2. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines: *Gut* 2002; 51 Suppl 4: iv1–iv6.
3. Talley NJ, Lauritsen K: The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv36–iv41.

*Dr. med. Ahmed Madisch, Dresden
ahmed.madisch@uniklinikum-dresden.de*

FAZIT

PPI haben sich zur Behandlung säureinduzierter Erkrankungen von Ösophagus, Magen und Duodenum allen bisherigen Behandlungsmethoden als deutlich überlegen erwiesen. Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit sind PPI auch in der Langzeitbehandlung das Mittel der Wahl. Um Kosten zu sparen ist evtl. im Intervall eine reduzierte Dosis oder die Gabe bei Bedarf möglich. In der Behandlung und Prophylaxe der NSAR-Gastropathie stellen PPI die wirkungsvollste Therapie dar. Die Behandlung der funktionellen Dyspepsie mit PPI führt bei einer Subgruppe von Patienten zur Beschwerdebesserung. Eine Zulassung für diese Indikation liegt aber nicht vor. Die Therapie mit PPI ist auch in der Langzeitbehandlung relativ sicher und frei von ernststen Nebenwirkungen.

Impfsicherheit versus Impfskepsis

In Ländern, in denen Infektionskrankheiten wie Diphtherie, Pertussis, Haemophilus-influenzae-b-Infektionen (Hib), Masern, Mumps und Röteln durch Impfungen weitgehend zurückgedrängt werden konnten, wird die Gefahr solcher Infektionen nicht mehr persönlich erlebt. Bevor es Impfstoffe gab, starben zwischen 1930 und 1940 allein in Deutschland jährlich ca. 6.000 Menschen, zumeist Kinder, an Diphtherie, ca. 1.500 Kinder an Masern, ca. 2.000 Kinder an Pertussis sowie ca. 500 Menschen an Poliomyelitis. Ungezählte Patienten blieben mit Defektheilungen nach Masernenzephalitis oder Lähmungen nach Poliomyelitis geistig zurück.

Das Fehlen dieser tragischen Erlebnisse kann dazu führen, dass der eigene Impfschutz vernachlässigt oder sogar eine einseitig kritische Haltung gegenüber Impfungen eingenommen wird. Die „Impfskeptiker“ sehen weniger den Nutzen einer Impfung und die Notwendigkeit ihrer konsequenten Durchführung und Kontrolle, sondern betonen vielmehr deren Nebenwirkungen. Ihre Bedenken lassen sich mit Sachargumenten ausräumen. Allerdings sollte man wissenschaftlich noch offene Probleme oder auch berechtigte Zweifel objektiv bewerten.

Häufige Bedenken von Impfskeptikern

1. *„Quecksilberbestandteile von Impfstoffen schaden der Hirnentwicklung“*
In der Annahme, dass Hydrargyrum (Hg) auch in niedrigen Konzentrationen der vorgeburtlichen und postnatalen Hirnentwicklung schaden könnte, wurden u. a. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Grenzwerte festgelegt. Immerhin sind seit 60 Jahren millionenfach Impfstoffe mit Hg-haltigen Konservierungsmitteln (Merthiolat, Thiomersal, Timerfonat) erfolgreich zum Einsatz gekommen und allenfalls selten einmal Typ-IV-Allergien gegenüber diesen Hg-Konservierungsmitteln aufgetreten. Trotzdem empfahl die EMEA (European Medicines Agency) 1999 vorsorglich,

Thiomersal – sofern möglich – als Konservierungsmittel aus den Impfstoffen zu entfernen. Inzwischen sind alle empfohlenen Kinder-Mehrfachkombinationsimpfstoffe in Deutschland quecksilberfrei. Nach Auswertung neuester wissenschaftlicher Daten bekräftigte die EMEA erst kürzlich, dass es keinen wissenschaftlichen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Impfungen und Autismus oder anderen neurologischen Störungen bei Kindern gebe.

2. *„Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff verursacht eine Impf-Enzephalopathie“*

Diese Debatte ist veraltet: Inzwischen wird in Deutschland nur noch der wesentlich verträglichere azelluläre Pertussis-Impfstoff verwendet.

3. *„Hepatitis B-Impfstoff verursacht Multiple Sklerose oder löst einen MS-Schub aus“*

Einzelfallberichte beschrieben in Frankreich einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Impfung gegen Hepatitis B und dem Ausbruch einer Multiplen Sklerose. Unter dem Druck der Öffentlichkeit führte dies zu einem Aussetzen der Schulimpfung bei Jugendlichen. Es gibt inzwischen eine Reihe von Studien zu dieser Frage. In keiner konnte bislang ein Kausalzusammenhang belegt werden. Es gibt ferner keinen Hinweis darauf, dass irgendeine Impfung (Hepatitis B, Influenza, Tetanus) das Risiko für einen Schub bei MS-Patienten erhöht. Bemerkenswert ist, dass die Vereinigung der MS-Kranken in den USA die Impfung aller MS-Patienten gegen Hepatitis B ausdrücklich empfiehlt.

4. *„Masernimpfung verursacht oder begünstigt Autismus“*

Vor wenigen Jahren verunsicherte eine Publikation die englische Impfwelt, die eine mögliche Ursache für Autismus im Kombinationsimpfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) sah. Umfangreiche klinische Studien in England haben keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und Autismus ergeben.

In Deutschland grassieren in einigen Regionen gefährliche Vorurteile gegen die Masernimpfung, sodass gar zum Erwerb einer natürlichen Immunität, z.B. auf einer „Masern-Party“, geraten wird. Regionale Masernausbrüche, teilweise mit schweren Komplikationen, sind die Folge. Hintergrund der Vorurteile sind mittelalterliche Vorstellungen: „Was nach außen schlägt, reinigt“.

5. *„Mumpsimpfung bzw. Hib-Impfung verursachen Autoimmunkrankheiten wie Diabetes mellitus Typ 1“*

Über viele Jahre wurde ein Zusammenhang zwischen Mumpsimpfung und der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 diskutiert. Nach Erfassung und Auswertung der Hintergrundmorbidity des Diabetes darf ein Zusammenhang mit der Mumpsimpfung als unwahrscheinlich gelten: Unter den Geimpften waren weniger Diabetesfälle, als nach der allgemeinen Inzidenz zu erwarten gewesen wäre. Aus dieser Beobachtung darf aber auch nicht umgekehrt gefolgert werden, dass die Mumpsimpfung vor der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 schützt.

Seit fast zehn Jahren wird über einen fraglichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 und der Hib-Impfung im frühen Kindesalter diskutiert. Eine Metaanalyse ergab keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang.

6. *„Impfungen können Krankheitserreger übertragen“*

Immer wieder wurde die Vermutung geäußert, durch Impfstoffe könnten Krankheitserreger – z.B. HCV, HIV – übertragen werden. Dies wurde in keinem einzigen Fall beobachtet, auch als der Hepatitis B-Impfstoff noch nicht wie heutzutage gentechnisch hergestellt wurde.

Neuerdings sind die proteinhaltigen Hilfsstoffe für Kulturmedien, die auch in Spuren in den Impfstoff gelangen, in die Diskussion geraten, zumal die BSE-Seuche (bovine spongiforme Enzephalopa-

thie) unter europäischen Rindern nach wie vor aktuell ist. Impfstoffe sind jedoch BSE-sicher und werden auch diesbezüglich streng vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) kontrolliert.

7. „Mehrfachimpfungen überlasten das Immunsystem“

Dieses Argument, besonders vorgebracht bei Anwendung von Impfstoffkombinationen, die z. B. aus sechs oder mehr Antigenen bestehen, ist falsch. Die natürlicherweise zur Verfügung stehenden T-Zell-Rezeptoren, die für die Erkennung eines Mikrobenantigens zuständig sind, haben beim Menschen bereits im Kindesalter eine Größenordnung von 10^{18} . Demnach würden selbst zehn Impfantigene lediglich einen winzigen Bruchteil der verfügbaren Rezeptoren in Anspruch nehmen.

8. „Der plötzliche Säuglingstod – SIDS – steht im Zusammenhang mit Impfungen, insbesondere mit Sechsfach-Impfstoffen“

Besondere Aufmerksamkeit erlangten vier Fälle eines „Plötzlichen unerwarteten Todes“ (Sudden Unexpected Death; SUD) und „Plötzlichen Kindstodes“ (Sudden Infant Death Syndrome; SIDS) im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von hexavalenten Impfstoffen, die seit Oktober 2000 zugelassen sind.

Eine statistische Analyse, in der die Anzahl von in Deutschland berichteten Todesfällen innerhalb von 48 Std. nach Verabreichung eines hexavalenten Impfstoffes mit der Zahl der Todesfälle verglichen wurde, die zufällig im gleichen Zeitraum zu erwarten gewesen wäre (observed versus expected), ergab kein Signal für SIDS im ersten Lebensjahr. Die beobachtete Anzahl von drei SUD-Fällen im zweiten Lebensjahr innerhalb von 48 Std. nach Impfstoffgabe überstieg nach dieser Berechnung jedoch die Zahl der zu erwartenden Fälle. Die Basis für die Analyse war die SUD-Sterblichkeitsrate in Deutschland nach den Angaben des statistischen Bundesamtes. Da die primären Daten der Todesursachenstatistik bei den nicht obduzierten Kindern unsicher sind, unterliegen auch die genannten Berechnungen zahlreichen Unsicherheiten. Es kann daher nicht ausge-

schlossen werden, dass die zeitnah zur Impfung beobachteten SIDS- und SUD-Fälle nur zufällig aufgetreten sind. Nach wie vor gibt es nämlich keine plausible biologische Erklärung für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Tod der Kinder. Die EMEA (induziert durch das Paul-Ehrlich-Institut, das sich besorgt zeigte) kam nach ausführlichen Diskussionen zu dem Schluss, dass dieses Signal lediglich einen Verdacht darstelle, weitere Studien aber notwendig seien.

In Industrieländern ist SIDS die häufigste Todesursache von Säuglingen nach Ablauf der Neugeborenenperiode. Zur Definition eines SIDS gehört neben dem plötzlich aus voller Gesundheit im Schlaf aufgetretenen Ereignis auch ein Alter zwischen der sechsten Lebenswoche und dem vierten Lebensmonat. In diesen Zeitraum fallen für jeden Säugling die Regelimpfungen, sodass ein zufälliges Zusammentreffen plausibel ist. Mit der Frage nach einem Kausalzusammenhang sind mehrere Untersuchungen durchgeführt worden. Eine große Studie mit über 5000 Kindern konnte eine Zunahme des SIDS nach DPT-Impfung ausschließen. In einer anderen großen Arbeit wiesen die an SIDS verstorbenen Säuglinge weniger DPT-Impfungen auf als überlebende Kinder. Hieraus darf natürlich nicht der gegenteilige Schluss gezogen werden, dass eine DPT-Impfung gegen SIDS schützt. Erst kürzlich ist eine umfangreiche Studie zum plötzlichen Kindstod in Deutschland beendet worden, in der u. a. auch die Impfanamnese erhoben wurde. Nach derzeit noch unveröffentlichten Ergebnissen ergab sich kein Hinweis, dass die verabreichten Impfstoffe das SIDS-Risiko erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studie stehen somit im Einklang mit internationalen Daten.

Dass Impfungen offensichtlich nicht ursächlich am SIDS beteiligt sind, geht statistisch gesehen auch aus folgenden Vergleichen hervor:

1988 betrug die SIDS-Inzidenz in der DDR bei vollständiger Durchimpfung 0,2 ‰, während sie im selben Jahr in der BRD bei einer geringeren Durchimpfung mit 1,5 ‰ deutlich höher lag.

Im wiedervereinten Deutschland wurde die SIDS-Inzidenz für 1990 mit 1,7 ‰ und für 2000 mit 0,6 ‰ angegeben. In dieser Dekade hat die Durchimpfung deutlich zugenommen.

Sicherung der Verträglichkeit von Impfstoffen

Bei einem Impfling handelt es sich um einen gesunden Menschen. Deshalb darf es bei Impfungen kein oder höchstens ein minimales Risiko geben. Aus diesem Grund wurden Impfstoffe aus dem Handel genommen oder von der STIKO (Ständige Impfkommission) nicht mehr empfohlen, die sich wie der BCG-Impfstoff durch seltene, aber schwere Nebenwirkungen hervorgetan haben. Die Umstellung von oralem (Lebend-)Polio-Impfstoff auf den heute in Deutschland empfohlenen Tot-Impfstoff IPV erfolgte wegen der sehr seltenen Vakzine-assoziierten Poliomyelitis. Ohne den oralen Impfstoff wäre allerdings die weltweite Ausrottung der Kinderlähmung nicht realisierbar.

Rechtsvorschriften für die Herstellung und Prüfung von Impfstoffen sind im Arzneimittelgesetz niedergelegt. Hierdurch werden Herstellung, Prüfung, Zulassung und Chargenfreigabe eines jeden Impfstoffs geregelt. In Deutschland ist das PEI für die Kontrolle zuständig. Nebenwirkungen eines Impfstoffs werden besonders kritisch betrachtet und unter dem Begriff „Reaktogenität“ zusammengefasst. Hier unterscheidet man die im Rahmen des Üblichen ablaufenden Impfreaktionen von den das übliche Ausmaß überschreitenden gesundheitlichen Schädigungen (synonym: Impfkomplicationen). Das seit Januar 2001 in Kraft getretene Infektionsschutzgesetz schreibt vor, jede therapiebedürftige Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftritt, zu melden. Dies und die Möglichkeit einer Entschädigung im Fall eines Gesundheitsschadens infolge öffentlich empfohlener Impfung unterstreichen die hohe Sicherheitsgarantie, die der Staat übernimmt.

Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß,
Berlin
schneeburk@gmx.de

Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski,
Langen
Kelbr@pei.de

Dies ist die stark gekürzte Form einer ausführlichen Arbeit mit 28 Literaturzitationen, die unter avp@akdae.de bestellt werden kann.

FAZIT

Impfungen haben sich als effektive Präventionsmaßnahmen gegen gefährliche Infektionskrankheiten bewährt. Ein guter Teil unserer ständig steigenden Lebenserwartung beruht auf Impfungen. Moderne Impfstoffe gewährleisten Impferfolg wie die Impfsicherheit. Bedenken

von Impfskeptikern richten sich oft gegen „alte“ Impfstoffe, die nicht mehr im Handel sind. Fragen, die nach dem aktuellen Wissensstand nicht hinreichend zu beantworten sind, verpflichten zu sorgfältigen Studien mit dem Ziel einer größtmöglichen Impfsicherheit.

Cytochrom-Genotypisierung: Wann ist sie erforderlich?

Eine beträchtliche Zahl der jährlichen Todesfälle ist durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bedingt. In den letzten Jahren sind zunehmend genetische Faktoren und damit die Individualität des Patienten in den Mittelpunkt der Betrachtungen gerückt.

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dem Einfluss genetischer Faktoren auf erwünschte wie auch unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln. Grundlage der Genotypisierung ist die Untersuchung der DNA auf Veränderungen, die im Sinne einer Genotyp-Phänotyp-Beziehung in kausalem Zusammenhang oder in Assoziation mit einer veränderten Reaktion auf ein Arzneimittel stehen. Die Ziele sind:

1. Arzneimittelwirkungen auf der Basis des individuellen Genotyps genauer vorherzusagen, sowie
2. die Arzneimitteltherapie durch individualisierte Wirkstoffauswahl und Dosierung zu optimieren.

In den letzten Jahren hat dieses Gebiet einen stürmischen Wissenszuwachs erlebt. Um aus der Datenflut nun Informationen und schnell verfügbares Wissen zu generieren, ist eine Bündelung, Bewertung und Aufbereitung notwendig. Dieses Wissen kann dazu dienen, die Auswahl des geeigneten Arzneimittels in

der optimalen Dosierung zu treffen. Prinzipiell lässt sich die Wechselwirkung zwischen Mensch und Arzneimittel in folgende Kategorien einteilen: Transport – Zielstrukturen – Metabolismus

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Der Metabolismus von Arzneimitteln ist der wohl am besten untersuchte Bereich, auf den hier näher eingegangen werden soll. Dieser Prozess läuft typischerweise in zwei Stufen ab. In der Phase I spielt die große Familie der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) eine herausragende Rolle:

- Viele gebräuchliche Arzneistoffe werden über das Cytochrom-System metabolisiert
- Polymorphismen in den zugrunde liegenden Genen sind relativ häufig
- Für einen Teil der Substrate ist die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp gut belegt

Dies betrifft die nachfolgend aufgeführten Mitglieder der Cytochrom-P450-Superfamilie:

1. Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)

Trotz seines relativ geringen Anteils am

gesamten hepatischen Cytochrom ist das polymorphe CYP2D6 von besonderem Interesse, da es in den Metabolismus vieler gebräuchlicher Arzneistoffe involviert ist. Es ist eine Vielzahl von Genvarianten bekannt, die zur kompletten oder partiellen Inaktivierung des Enzyms führen: Gibt es kein „funktionelles“ Allel, handelt es sich um einen Poor Metabolizer (PM), während bei „funktionell“ eingeschränkten Allelen der Status eines Intermediate Metabolizer (IM) resultiert. Zusätzlich sind Mehrfachkopien des Gens auf einem Chromosom (Genamplifikation) möglich, die zu ultraschnellem Metabolismus (UM) führen. Schätzungsweise 7–8 % der Kaukasier sind für CYP2D6 defizient. Auf genetischer Ebene sind fünf der über 40 Allele, die bis heute beschrieben sind, bei ca. 95 % der Mitteleuropäer als Ursache der Enzymdefizienz anzusehen. Eine klinische Relevanz der eingeschränkten Metabolisierung einzelner Substrate ist insbesondere dann zu erwarten, wenn ein alternativer Abbauweg fehlt, der nicht metabolisierte Wirkstoff eine enge therapeutische Breite aufweist und nur in geringem Maße ausgeschieden werden kann. Wirkstoffe, die als Prodrug der Aktivierung durch CYP2D6 bedürfen (z. B. Codein und Tramadol), zeigen bei langsamen Metabolisierern keine oder eine veränderte Wirkung.

Tabelle 1: Beispiele für den Einfluss des Genotyps auf die Arzneimittelwirkung

Wirkstoff	Metabolismus*	Metabolisierungstyp	Bevölkerungsanteil bei Kaukasiern	Effekt bei Standarddosis	Dosisanpassung
Imipramin und weitere Trizyklika	CYP2D6	PM	7–8 %	Erhöhte Toxizität	↓↓
		IM	ca. 90 %	–	↓
		EM**		–	↑ bzw. ↔
		UM	2–3 %	ausbleibende Wirkung	↑↑
Codein (Prodrug)	CYP2D6	PM	7–8 %	keine Analgesie	alternativer Wirkstoff
		EM**(+ IM)	ca. 90 %	analgetische Wirkung	↔
		UM	2–3 %	analgetische Wirkung	↔
Warfarin	CYP2C19	PM	3 %	erhöhtes Blutungsrisiko	↓ (nach INR)
		EM**	97 %	–	↔ (nach INR)
Omeprazol und weitere PPI	CYP2C19	PM	3 %	sehr hohe Heilungsrate	↔
		EM**	97 %	geringere Heilungsrate	↑***

Jeweils auf die „Standarddosis“ bezogen:

- ↔ Keine Dosisveränderung notwendig
- ↓↓ Deutliche Dosisreduktion
- ↓ Moderate Dosisreduktion
- ↑↑ Deutliche Dosiserhöhung
- ↑ Moderate Dosiserhöhung

- * hauptsächlichlicher Abbauweg
- ** EM = Extensive Metabolizer
- *** bisher nicht ausreichend belegt

2. Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)

Dieses Enzym weist bedeutende interindividuelle Unterschiede in Ausmaß und Geschwindigkeit des Metabolismus seiner Substrate auf. Die zugrunde liegenden Veränderungen schränken die Enzymaktivität deutlich ein, ohne jedoch einen Totalverlust zu bewirken. Bei CYP2C9 ist das *2- und das *3-Allel in der überwiegenden Mehrheit für die verminderte Aktivität des Enzyms verantwortlich. Bei Gabe einer „Standarddosis“ muss bei langsamen Metabolisierern (PM) mit einer erhöhten Rate der substanzspezifischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Wichtige Substrate von CYP2C9 sind verschiedene NSAR sowie orale Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp, aber auch Phenytoin und (S)-Warfarin. Während für die ersten beiden Wirkstoffgruppen bisher kein eindeutiger Zusammenhang von PM und erhöhter Rate von UAW gezeigt werden konnte, sind bei PM unter Phenytoin bzw. Warfarin häufiger schwere toxische Nebenwirkungen bzw. lebensbedrohliche Blutungsereignisse zu beobachten. Das

in Deutschland gebräuchliche Phenprocoumon (Marcumar®) unterliegt wahrscheinlich nicht diesem Stoffwechselweg. Verschiedene Arzneistoffe sind in der Lage, Cytochrom-P450-Isoenzyme zu induzieren bzw. zu inhibieren: Rifampicin ist z. B. ein starker Induktor von CYP2C9, Amiodaron ein Inhibitor von CYP2C9.

3. Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Eine Reihe von Mutationen führt zum PM-Phänotyp. Der Anteil langsamer Metabolisierer ist in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich hoch (Europäer ca. 3 % PM). Bisher sind sieben Mutationen im CYP2C19-Gen bekannt (*2–*8), die mit dem PM-Phänotyp assoziiert sind, wobei die *2-Variante die weitaus häufigste ist. Für Phenytoin, das nur über eine geringe therapeutische Breite verfügt, wurde eine erhöhte Toxizität bei PM beobachtet. Zur Dosisoptimierung erscheint eine Genotypisierung in Verbindung mit CYP2C9 sinnvoll. Teilweise fungiert dieses Enzym

auch als alternativer Stoffwechselweg neben CYP2D6, sodass bei Patienten mit Einschränkungen in beiden Systemen vermehrt mit toxischen Erscheinungen (z. B. bei einigen trizyklischen Antidepressiva) gerechnet werden muss.

Wie soll vorgegangen werden?

Prinzipiell erscheint ein Test dann sinnvoll, wenn:

- ein Patient mit „ungünstigem“ Genotyp von einem schweren Ereignis (z. B. irreversibler Schaden, Krankenhauseinweisung oder Tod) bedroht ist (Beispiele siehe Tabelle 1)
- schädigende Nebenwirkungen laut Fachinformation mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind
- die Frequenz von „ungünstigen“ Genotypen relativ hoch ist (kann z. B. in der Datenbank „DrugProfiler“ abgerufen werden)
- die Untersuchung durch Beschränkung auf wenige Positionen im Genom mit technisch vertretbarem Aufwand durchzuführen ist.

Wird eine Genotypisierung erst beim Auftreten einer UAW in Betracht gezogen, sollten zuvor andere Ursachen ausgeschlossen werden:

- Einschränkungen der Leber- bzw. Nierenfunktion
- Arzneimittelinteraktionen durch Kommedikation
- fehlende Anpassung der Dosis an Alter, Körpergewicht, Geschlecht
- falsche Darreichungsform
- Einnahmefehler oder mangelnde Compliance des Patienten
- klinische Hinweise auf eine Über- (PM) oder Unterdosierungssymptomatik (UM)

In Zukunft müssen weitere Studien belegen, dass nicht nur ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Wirkstoffspiegel

besteht, sondern auch eine geringere Rate von UAW bei Patienten mit genotypgerechter Dosierung gegenüber Patienten mit Standarddosen erzielt werden kann.

Zum praktischen Vorgehen

Die Analyse relevanter Cytochrom-Gene wird routinemäßig von verschiedenen Laboratorien durchgeführt. Als Untersuchungsmaterial sind 1–2 ml EDTA-Blut ausreichend. Diese Untersuchungen unterliegen dem Kapitel P des EBM und sind daher nicht budgetiert. Die Kosten sind abhängig vom Umfang der Untersuchung und liegen in der Regel zwischen einhundert und mehreren hundert Euro.

*Dr. hum. biol. Ulrich Grau, Martinsried
grau@medizinische-genetik.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Frau PD Dr. med. Julia Kirchheiner, Köln, zu Dank verpflichtet.

FAZIT

Für die beschriebenen Cytochrome ist der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und der Enzymfunktion gut belegt. Nicht für alle Substrate eines Enzyms existieren Untersuchungen über die Auswirkungen dieser Genvarianten. CYP2D6 und teilweise auch CYP2C19 sind für die Psychopharmakotherapie von besonderer Bedeutung. Viele Antidepressiva und Antipsychotika, die einem polymorphen Metabolismus unterliegen, haben eine geringe therapeutische Breite und können deshalb bei langsamen Metabolisierern toxische Spiegel erreichen. Gerade in diesen Fällen kann eine Genotypisierung hilfreich sein. Genetisch bedingte Abweichungen im Metabolismus von Arzneistoffen sind nur einer von vielen Faktoren, die Einfluss auf ihre Wirkung und Verträglichkeit haben. Vor der Genotypisierung sollten weitere Einflussfaktoren (z. B. Nierenfunktion) überprüft werden.

Tabelle 2: Vor- bzw. Nachteile der Genotypisierung

Vorteile
Untersuchung vor Therapiebeginn möglich
Vorhersage gilt meist für mehrere Substrate
Keine Störung durch Kommedikation
Einmalige Blutabnahme
Lebenslange Gültigkeit
Nachteile
Ableitung einer Dosisempfehlung bisher nur in Einzelfällen möglich
Klinische Bedeutung der Polymorphismen teils nicht ausreichend gesichert
Kumulative Effekte der beteiligten Gene schwer interpretierbar
Methodischer Aufwand von der Zahl relevanter Polymorphismen abhängig (Sensitivität)

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Neue Augentropfen (Olopatadin, Epinastin) bei allergischer Konjunktivitis – eine Bereicherung der Therapie?

Zur lokalen Behandlung der saisonalen allergischen Konjunktivitis sind in Deutschland die Arzneimittel Olopatadin 0,1 % (Opatanol®, Alcon) und Epinastin 0,05 % (Relestat®, Allergan) neu zugelassen. Beide Wirkstoffe gehören wie Ketoprofen und Azelastin der jüngsten Klasse antiallergischer Augentropfen an, die über eine duale Wirksamkeit mit antihistaminischen Eigenschaften und

einer mastzellstabilisierenden Aktivität verfügt.

Als selektive H₁-Antagonisten sollen sie eine hohe Sofortwirkung auf den lästigen Juckreiz haben. Die mastzellstabilisierende und entzündungshemmende Langzeitwirkung kann Epiphora, Augenrötung und Lidschwellung nachhaltig vermindern. Ähnlich wie die neueren

Antihistaminika, z. B. Levocabastin oder Emedastin, zeigen beide Substanzen eine hohe Selektivität für H₁-Rezeptoren, beeinflussen aber auch weitere von den Mastzellen sezernierte Entzündungsmediatoren. Statt 4 x täglich, wie bei Antihistaminika üblich, beschränkt sich die empfohlene Dosis auf 2 x 1 Tropfen in das jeweils betroffene Auge. Gegenüber konventionellen Mastzellstabi-

lisatoren wie Cromoglicin, Lodoxamid, Nedocromil und Pemirolast [letzterer Wirkstoff in Deutschland nicht auf dem Markt] benötigen beide neuen Wirkstoffe nicht deren lange Anflutungsphase. Auch können damit offensichtlich lokal applizierte Steroide mit ihren bekannten Nebenwirkungen ersetzt werden, wie eine Studie im Vergleich mit Olopatadin ergab. Beide Augentropfen weisen ein akzeptables Sicherheitsprofil auf und werden allgemein gut vertragen. Opatanol® ist zum Preis von 17,50 Euro und Relestat® von 19,27 Euro, jeweils in 5 ml Flaschen erhältlich (Lauer-Taxe, Stand vom 15.08.2004). In Anbetracht der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich einem Tropfen liegen die Tagestherapiekosten für beide Präparate etwa doppelt so hoch wie bei herkömm-

lichen antiallergischen Ophthalmika. Olopatadin und Epinastin sind zur Monotherapie geeignet und könnten eine teilweise überlegene Alternative zu den bisher verfügbaren Wirkstoffen sein.

Literatur

1. Whitcup SM, Abelson M, Slugg A et al.: Efficacy and safety of ophthalmic epinastine for treatment of seasonal allergic conjunctivitis. ARVO 2003; Poster-Presentation 3729/B432.
2. Leonardi A, Abelson MB: Double-masked, randomized, placebo-controlled clinical study of the mast cell-stabilizing effects of treatment with olopatadine in the conjunctival allergen challenge model in humans. Clin Ther 2003; 25: 2539–2552.

FAZIT

Olopatadin und Epinastin sind zwei neue Augentropfen, die zur lokalen symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Konjunktivitis empfohlen werden können. Sie wirken zweifach als Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren und stellen damit eine Verbesserung des bisherigen Therapieregimes dar. Bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil sind sie nur 2 x täglich zu applizieren. Die Tagestherapiekosten liegen etwa doppelt so hoch wie bei konventionellen Antiallergika.

*Prof. Dr. med. Hans-Gert Struck, Halle
hans-gert.struck@medizin.uni-halle.de*

Verlängerung der adjuvanten Hormontherapie beim frühen Mammakarzinom durch Letrozol: Vorteile für die Patientinnen

Bei der Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms – nachgewiesen durch positiven Östrogen- oder Progesteronrezeptor – dominiert die Hormontherapie. Antiöstrogene und Aromatasehemmer werden sowohl zur Palliativtherapie beim fernmetastasierten Mammakarzinom als auch adjuvant beim frühen Mammakarzinom zur Verbesserung der Heilungsquote und Spätprognose eingesetzt.

Ergebnisse einer ersten Interimsanalyse der multizentrischen Studie zur erweiterten adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms mit Letrozol wurden nun veröffentlicht (1). Sie stießen auf ein lebhaftes Echo in der Fachwelt. Als üblich galt bisher eine Behandlungsdauer von fünf Jahren, wenn man sich zur adjuvanten Hormontherapie entschied. Aus den Ergebnissen der Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTG) geht jedoch hervor, dass bei der Hälfte der Patientinnen erst nach mehr als fünf Jahren nach Primärtherapie ein Rezidiv auftritt, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die übliche adjuvante Therapie bereits abgeschlossen ist.

In einer Phase-III-Studie der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (1) wurde nun geprüft, ob das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen nach einer fünfjährigen Einnahme von Tamoxifen durch eine Fortsetzung der Hormontherapie für weitere Jahre mit dem nichtsteroidalen Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) verlängert werden kann. Neben diesem primären Studienziel waren das Gesamtüberleben der Patientinnen und die Häufigkeit des Auftretens eines kontralateralen Mammakarzinoms sekundäre Studienziele. An der Studie nahmen 5.157 Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven oder Hormonrezeptor-unbekanntem Mammakarzinom und unterschiedlichem Lymphknotenstatus nach abgeschlossener fünfjähriger adjuvanter Therapie mit Tamoxifen teil, sofern bis dahin keine Anzeichen eines Rezidivs aufgetreten waren. Für weitere fünf Jahre erhielten 2.575 von ihnen 2,5 mg/Tag Letrozol und 2.582 Patientinnen ein Placebo.

Die erste Interimsanalyse ergab nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit

von 2,4 Jahren 207 (4 %) lokale Rezidive oder Fernmetastasen des früheren Mammakarzinoms oder es wurden kontralaterale Mammakarzinome beobachtet. Hiervon traten 75 (2,9 %) in der Letrozolgruppe und 132 (5,1 %) in der Placebogruppe auf. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (= Ereignisreduktion) von 2,2 % und einer NNT von 45, das heißt, es müssen 45 Patientinnen behandelt werden, um ein Ereignis zu vermeiden. Das krankheitsfreie Überleben innerhalb von vier Jahren konnte durch Letrozol um 6 % von 87 % auf 93 % verbessert werden ($p < 0,001$). Während die Differenz im ersten Jahr noch gering war, wurde sie im Verlauf der Behandlungszeit immer größer. Diese Daten veranlassten eine unabhängige Kommission, die Studie vorzeitig zu entblenden, um auch den Patientinnen, die bisher lediglich das Placebo erhalten hatten, die Vorteile einer Behandlung mit Letrozol zu bieten. Zu diesem Zeitpunkt war der Unterschied in der Gesamtüberlebensrate mit nur 2 % in der Letrozolgruppe höher als in der Placebogruppe (nicht statistisch signifikant).

Gelenk- und Muskelschmerzen, Müdigkeit, Verstopfung, Schwindel und Hitzeattacken wurden unter Letrozol häufiger als unter Placebo beobachtet. Zu Langzeit-UAW wie Osteoporose oder Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-Risiko kann naturgemäß keine Aussage gemacht werden.

Bisher bestand Unsicherheit unter Patientinnen, Gynäkologen und Onkologen, ob man eine wirkungsvolle adjuvante Hormontherapie nach fünf Jahren tatsächlich beenden sollte. Die vorliegende Studie liefert Argumente für eine Fortsetzung der adjuvanten Hormontherapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol über fünf Jahre hinaus. Es ist anzunehmen, dass die Patientinnen von einer lebenslangen Therapie profitieren werden. Sie sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, um Daten zur Langzeittoxizität erhalten.

FAZIT

Eine prospektive multizentrische Phase-III-Studie kanadischer Onkologen bestätigte im randomisierten Vergleich zu Placebo den Vorteil einer adjuvanten Hormontherapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol im Anschluss an eine bereits erfolgte adjuvante Hormontherapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen. Das krankheitsfreie Überleben war nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,4 Jahren signifikant um 6 % ver-

bessert, die Häufigkeit von kontralateralen Mammakarzinomen und Rezidiven wurde mit einer NNT von 45 vermindert. Bei guter Verträglichkeit dieses Arzneimittels, die jedoch nicht bei allen Patientinnen gegeben ist, wird von den Autoren eine Fortsetzung der adjuvanten Hormontherapie über fünf Jahre hinaus mit Letrozol empfohlen. Nota bene: Letrozol ist in dieser Indikation bei uns nicht zugelassen.

Literatur

1. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.

*Prof. Dr. med. Peter Drings, Heidelberg
peter.drings@thoraxklinik-heidelberg.de*

Vergleich von Olanzapin und Haloperidol

In einer randomisierten doppelblinden Studie sollten zwischen Juni 1998 und Juni 2000 an 17 psychiatrischen Versorgungskliniken in den USA Patienten mit schizophrenen oder schizoaffektiven Psychosen unter Behandlung mit Olanzapin (5–20 mg/Tag) oder Haloperidol (5–20 mg/Tag) über zwei Jahre mit der standardisierten Erfassung von Symptomatik, Lebensqualität, Kognition, Nebenwirkungen und Kosten untersucht werden (1). Von 309 eingeschlossenen Patienten nahmen 59 % vollständig und 36 % partiell an den vorgesehenen Nachuntersuchungen teil. Die Ergebnisse bestätigen die kritische Zurückhaltung gegenüber den (zum Teil als ausschließliche Mittel der ersten Wahl zur Behandlung schizophrener Psychosen angepriesenen!) neuentwickelten antipsychotischen Substanzen („atypische“ Neuroleptika), die in der AVP bereits zum Ausdruck gebracht wurde (2).

Die Zahl der Studienabbrecher, die Beeinflussung der positiven, negativen oder der Gesamtsymptomatik, die Lebensqualität sowie das Auftreten extra-

pyramidaler Nebenwirkungen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Olanzapin und Haloperidol behandelten Patienten. Unterschiede zu Gunsten von Olanzapin ergaben sich bezüglich einer geringeren Ausprägung von Akathisie und tardiver Dyskinesien sowie einiger Gedächtnisfunktionen und der Motorik. Dafür zeigten sich Unterschiede zu Ungunsten von Olanzapin in Bezug auf eine häufigere Gewichtszunahme und erheblich höhere Kosten (3000–9000 US \$/Jahr).

Die Autoren schlussfolgern, dass bei prophylaktischer Gabe von Anticholinergika keine Vorteile von Olanzapin gegenüber Haloperidol bezüglich Compliance, Symptomatik, extrapyramidaler Symptome und Lebensqualität erkennbar seien. Daher seien die geringfügigen Vorteile bezüglich Akathisie und Gedächtnisfunktionen gegen die Risiken der Gewichtszunahme und die hohen Kosten abzuwägen.

Diese Aussage gilt umso mehr, wenn bedacht wird, dass auch in dieser Studie

keine äquivalente Dosierung von 2,5 mg Haloperidol zu 10 mg Olanzapin verwendet wurde. Bei äquivalenter Dosis wäre das Ergebnis bezüglich Akathisie, tardiver Dyskinesien, Kognition und motorischer Funktionen unter Haloperidol vermutlich günstiger gewesen (1).

Literatur

1. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al.: Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693–2702.

2. Dose M: Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis? *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003; 30: 5–6.

*Prof. Dr. med. Matthias Dose,
Taufkirchen
m.dose@bkh-taufkirchen.de*

FAZIT

In dieser Studie konnte eine Überlegenheit von Olanzapin gegenüber Haloperidol nicht gezeigt werden.

Äquivalenzdosen bei Neuroleptika

Die Autoren berechnen aus kontrollierten Studien, in denen zur Behandlung schizophrener und schizoaffektiver Patienten zwei oder mehr unterschiedliche Dosierungen eines Neuroleptikums eingesetzt worden waren, Dosis-Wirkungskurven und (nach dem klinischen Ergebnis) die jeweils effektivste Dosis (ED). In Übereinstimmung mit früheren, klinisch aber wenig beachteten Studien ergab sich für Haloperidol eine ED von 3,3–10 mg/Tag, während höhere Dosierungen keine bessere Wirkung ergaben. Für („atypische“) Neuroleptika der zweiten Generation ergaben sich folgende ED:

Olanzapin > 16 mg/Tag
Risperidon 4 mg/Tag
Ziprasidon 120 mg/Tag
Clozapin 400 mg/Tag

Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die aktuellen „Leitlinien“ für die neuroleptische Schizophreniebehandlung dahingehend inkorrekt sind, dass „typische“ Neuroleptika wie Haloperidol in der Regel immer noch zu hoch dosiert eingesetzt werden: Nach aktuellen Daten aus den USA und Großbritannien (2003) erhalten 40 % der mit Haloperidol behandelten Schizophrenen mehr als 15 mg/Tag. Schlussfolgerungen zur Einschätzung der zur Empfehlung „atypischer“ Neuroleptika als „Medikamente erster Wahl“ vorgelegten Studien (denen als Vergleichssubstanz in der Regel Haloperidol in Dosierungen > 10 mg/Tag dienten) überlassen die Autoren dem kritischen Leser.

FAZIT

Nur Haloperidol-Dosen < 10 mg/Tag sollten verordnet werden und können zum Vergleich mit Atypika herangezogen werden.

Literatur

Davis JM, Chen N: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 192–208.

*Prof. Dr. med. Matthias Dose,
Taufkirchen
m.dose@bkh-taufkirchen.de*

„Innovationen“ statt rezeptfreier Arzneimittel? Vermeintliche Hintertür führt zur Fallgrube

Arzneimittel, die apotheken- aber nicht rezeptpflichtig sind (OTC-Präparate), können seit dem 01.01.2004 nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Ausnahmen von dieser Regelung wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt. Für rezeptfreie Antihistaminika ist lediglich der Einsatz in Notfallsets zur Behandlung bei Bienen-, Wespen- und Hornissen-Allergien, bei der Behandlung schwerer, rezidivierender Urtikarien und bei schwerwiegendem, anhaltenden Pruritus vorgesehen. Der Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V. fordert in einem Schreiben an Kollegen („Erstattungsfähigkeit von Antihistaminika in der Allergie-Behandlung“) dazu auf, verschreibungspflichtige und somit erstattungsfähige Wirkstoffe bei der Indikation Heuschnupfen zu verordnen, um die ärztliche Kontrolle über die Therapie zu behalten.

Dieses vermeintliche Schlupfloch kann den einzelnen Kassenarzt leicht in den Regress treiben, denn er verstößt so gegen das „Wirtschaftlichkeitsgebot“: „Die Verpflichtung des Vertragsarztes zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln bleibt von diesen Regelungen unberührt. Der Vertragsarzt soll nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zulasten des Versicherten verordnen, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. In diesen Fällen kann die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels unwirtschaftlich sein.“

Höchstwahrscheinlich werden die Kosten für OTC-Präparate aus dem zur Verfügung stehenden Arzneimittelbudget herausgerechnet. Sie stehen dann dem einzelnen Kassenarzt nicht mehr zur Verordnung zur Verfügung. Außer-

dem können die Kassen Prüfanträge veranlassen, falls ein Ausweichen auf rezeptpflichtige Arzneimittel festgestellt werden sollte. Es wird dann schwer zu erklären sein, warum die meisten bisher mit Cetirizin und Loratadin behandelten Patienten seit 01.01.2004 nur noch mit rezeptpflichtigen Antihistaminika behandelt werden können. Zudem wird in der Liste des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen das Terfenadin als möglicher Ersatz genannt, ein Präparat, das wegen seiner unerwünschten Arzneimittelwirkungen (QT-Verlängerungen und Torsades-de-pointes) sehr umstritten ist. Es ist zu befürchten, dass diese empfohlenen Umstellungen der einzelne Vertragsarzt infolge eines Regresses aus eigener Tasche bezahlen muss.

Die derzeit noch rezeptpflichtigen Antihistaminika sind oft sterische Varianten vorhandener, inzwischen patentfrei ge-

wordener Wirkstoffe. Der Beweis eines therapeutischen Vorteils fehlt in der Regel.

Möchte man die ärztliche Kontrolle über die Therapie des Patienten behalten, sollte man zum „Grünen“ Rezept greifen: Hier verordnet man ein zur Behandlung des Heuschnupfens medizinisch notwendiges, zweckmäßiges und ausreichendes Präparat, und dem Patienten wird deutlich klargemacht, dass er dieses Rezept nicht zur Erstattung bei seiner Krankenkasse einreichen kann.

Schließlich: Der Aufruf des Ärztverbandes Deutscher Allergologen liefert denjenigen Politikern eine Argumentationshilfe, die den Ärzten vorwerfen, sie würden das neue GMG sabotieren. Viele Punkte der Ausnahmeregelung für rezeptfreie Arzneimittel des Bundesausschusses mögen kritikwürdig sein. Die Ausnahmeregelung sollte jedoch nicht durch die Hintertür umgangen werden, sonst landet der Vertragsarzt in einer Fallgrube: Der Regress ist dann programmiert.

FAZIT

Wir können und müssen uns der Empfehlung der KV-Hessen (KVH aktuell, Pharmakotherapie, Nr. 38, Mai 2004) anschließen: „Die Ausnahmeliste muss lückenlos beachtet werden. Sonst droht Regressgefahr. Was nicht auf der Liste steht, ist nicht auf Kassenrezept verordnungsfähig. Keine Substitution mit einem meist teureren, rezeptpflichtigen Präparat. Dies ist eine unwirtschaftliche und leicht im Prüfverfahren nachweisbare Umgehungsstrategie.“

AkdÄ

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Natriumbicarbonat zur Vorbeugung des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens

Acetylcystein (ACC) fängt freie Radikale ab und soll über diesen Mechanismus helfen, ein kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen zu verhindern (1). Grundlage für diese Form der Prophylaxe ist eine ausreichende Infusionstherapie („Wässerung“). Ein saures Milieu fördert die Bildung freier Radika-

le. Daher liegt es nahe, die Hydratation des Patienten mit alkalisierenden Infusionslösungen durchzuführen.

Merten et al. randomisierten 119 Patienten und verabreichten eine Stunde vor Kontrastmittelgabe beginnend entweder isotonische Natriumchloridlösung oder

isotonisches Natriumbikarbonat (2). Eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie wurde definiert als eine mindestens 25 %ige Erhöhung des Kreatinins innerhalb von zwei Tagen nach Kontrastmittelgabe, siehe Tabelle:

Behandlung	Behandlungsschema	Anzahl Patienten	Ausgangskonzentration des Kreatinin	Mindestens 25 %ige Erhöhung des Kreatinins im Serum
NaCl-Gruppe	3 ml/kg/h 1 Stunde vor Untersuchung beginnend	N = 60	1,71 (SD 0,42)	N = 8
NaBi-Gruppe	3 ml/kg/h 1 Stunde vor Untersuchung beginnend	N = 59	1,89 (SD 0,69)	N = 1

In einem Editorial zu dieser Studie weist Chertow darauf hin, dass der Ersatz von Natriumchlorid durch Natriumbikarbonat relativ einfach und kostengünstig zu realisieren ist, vergleicht man dies mit der von anderen Autoren empfohlenen Hämofiltration (3;4). Der Folgerung, dass isotonische Natriumbikarbonatlösung nun die neue Standardinfusionslösung sein sollte, können wir uns nach dieser vorliegenden ersten Untersuchung noch nicht anschließen. Für eine solche Empfehlung wären, wie auch bei ACC, Studien bei Patienten mit einem höheren Risiko eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens und

harten Endpunkten (Mortalität oder Erreichen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz) wünschenswert.

Literatur

1. Zieschang, M.: Wie kann man die Niere vor Kontrastmittel schützen? *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31: 35–36.
2. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
3. Chertow GM: Prevention of radiocontrast nephropathy: back to basics. *JAMA* 2004; 291: 2376–2377.

4. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al.: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

Eine weitere Studie scheint die Hypothese zu stützen, dass die Verminderung freier Radikale wichtig für die Prophylaxe eines akuten durch Kontrastmittel induzierten Nierenversagens sein könnte.

Statine zur Vorbeugung zerebraler Insulte – Ein (Neben-)Ergebnis der Heart Protection Study

Die Hinweise aus vielen kleineren Studien haben sich bei der mehr als 20.000 Patienten umfassenden englischen Heart Protection Study bestätigt (1): Die Inzidenz ischämischer Insulte wird durch Statine um ein Viertel reduziert.

Die Studienteilnehmer, Hochrisikopatienten mit zerebrovaskulären oder anderen okklusiven arteriellen Erkrankungen oder mit Diabetes, erhielten entweder Simvastatin 40 mg/Tag oder Plazebo. Zielgröße war das erste Auftreten eines vaskulären Ereignisses, wie z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder die Notwendigkeit einer Revaskularisierung. Die Studiendauer betrug fünf Jahre.

Die Ergebnisse waren im Einzelnen:

1. Es gab insgesamt in der Plazebogruppe 585 Schlaganfälle (= 5,7 %), in der Simvastatingruppe 444 (4,3 %), was

einer Ereignisreduktion von 5,7 % auf 4,3 % (= 1,4 %) entspricht (NNT = 71).

2. Diese Reduktion zeigte sich erst ab Ende des zweiten Behandlungsjahres.

3. Die Anzahl hämorrhagischer Insulte war in beiden Armen gleich (51 bzw. 53 Fälle).

4. Für die Gruppe der Patienten mit bereits bestehender zerebrovaskulärer Erkrankung ergab die Behandlung mit Statinen keinen Vorteil bezüglich zerebraler Insulte, jedoch einen klaren Vorteil bei den anderen vaskulären Ereignissen (406 statt 488).

5. Es profitierten auch Patienten mit niedriger LDL-Konzentration (< 120 mg/dl) und ältere Patienten (> 70 Jahre).

Literatur

1. Collins R, Armitage J, Parish S et al.: Effects of cholesterol-lowering with sim-

FAZIT

Durch eine Prophylaxe mit Statinen lässt sich die Inzidenz eines ischämischen Insultes bei Hochrisikopatienten, bei denen noch keine zerebrovaskuläre Erkrankung besteht, herabsetzen. Die Inzidenz eines hämorrhagischen Insultes bleibt unverändert, wird also, was bisweilen befürchtet wurde, durch Statine nicht erhöht.

vastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363: 757–767.

Prof. Dr. med. Rudolph Reppes, Aachen
rudolf.reppes@planet.nl

Monotherapie mit Betalactam ist besser als die Kombination mit Aminoglykosiden

In vitro kann eine synergistische Wirkung von Aminoglykosiden und Betalactam gut nachgewiesen werden, weshalb diese Kombination auch empfohlen wurde. Inzwischen sind hier erhebliche Zweifel anzumelden. Eine Metaanalyse ergab, dass bei der Konstellation Fieber/Neutropenie die genannte Kombination keinen Vorteil bringt, im Gegenteil, sie hat eine sehr viel höhere Rate an Nephrotoxizität zur Folge (1). Die gleiche Arbeitsgruppe veröffentlichte eine weitere Metaanalyse zu dieser Frage, die die Sepsis bei immunkompetenten Patienten erfasst (2). Bei der Auswertung eines großen Zahlenmaterials, wobei neutropenische Patienten oder andere immuninkompetente Patienten ausgeschlossen wurden, kommen die Autoren zum Schluss, dass auch hier ein Vorteil

dieser Kombination nicht nachgewiesen werden kann. Sie stiftet eher Schaden wegen der Nephrotoxizität der Aminoglykoside.

Beide Arbeiten verdienen deshalb besondere Beachtung, da sie ein unter den Antibiotika-Fachleuten bisher kaum angefochtenes Dogma ins Wanken bringen. Da sich die Meinungsbildner im Übrigen bisher schon einig waren, dass es für eine Monotherapie mit Aminoglykosiden keine Indikation mehr gibt, bedeuten diese beiden Metaanalysen das „Aus“ für die Aminoglykoside. Ob es noch letzte Indikationen der Kombinationstherapie z. B. bei der Endokarditis gibt, muss derzeit noch offen bleiben.

Literatur

1. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326: 1111.

2. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004; 328: 668.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Dieter Adam, München, zu Dank verpflichtet.

Hö

Verstärkt die Helicobacter-pylori-Eradikation den gastro-ösophagealen Reflux?

Diese Frage ist umstritten, aber von großer Wichtigkeit für die praktische Therapie. Nachdem eine frühere Metaanalyse die Schlussfolgerung erbrachte, dass die Eradikation zu einer Verschlimmerung der Symptome bei gastro-ösophagealer Refluxkrankheit führt, gibt es neuere Untersuchungen, basierend auf drei großen randomisierten Studien und nahezu 3.000 Patienten, welche einen solchen Effekt nicht zeigen konnten (1). Refluxbeschwerden wie Sodbrennen und Säureregurgitation waren in der Gruppe

nach Eradikation nicht häufiger vorhanden als in der Gruppe, die keine Eradikationstherapie erhalten hatte.

Mit diesen Daten ist die Frage zumindest als offen zu bezeichnen, ob durch eine Eradikation ein negativer Effekt bewirkt wird. Die Kommentatoren der Studien kommen zu dem Schluss, dass auch bei einer schwachen Indikation für eine H.p.-Eradikation, nämlich bei nicht-ulzeröser Dyspepsie, diese therapeutische Maßnahme zu rechtfertigen ist. Ebenso

gibt es keine Einwände gegen eine Eradikation, wenn bei gastro-ösophagealer Refluxkrankheit eine Langzeittherapie mit PPI zu erwarten ist.

Literatur

1. Delaney B, Moayyedi P: Eradicating H pylori. *BMJ* 2004; 328: 1388–1389.

*Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
gugler@gmx.de*

Nahrungsergänzungsmittel und Internet

Neben vielen nützlichen Möglichkeiten, die das Internet bietet, gibt es auch Unnützes, Unschönes und Unsinniges, ja sogar Gefährliches. Zu Letzterem gehört das Anbieten von Chemikalien, die unter der Flagge „Nahrungsergänzungsmittel“ angeboten werden. Dem Angebot wird eine lange Liste von Symptomen und Krankheitsbildern beigefügt, die vermeintliche Erfolge dokumentieren sollen. Das Bewerben von „Nahrungsergän-

zungsmitteln“ mit medizinischer Indikation ist übrigens verboten. Nicht erwähnt werden potentielle Gefahren. Eine dieser Chemikalien ist z. B. Methylsulfonylmethan (MSM), welches seit einiger Zeit zu hohen Preisen angeboten wird. Aus der langen Liste der Symptome und Erkrankungen, bei welchen es Wunder wirken soll, kann der aufgeklärte Laie bereits den Unsinn erkennen. „Qualade“ ist der Name.

Falls Sie einer Ihrer Patienten fragen sollte: „Teurer Quatsch“ wäre die angemessene Antwort. Im Übrigen: Die Kriminalpolizei überwacht das Internet in Sachen Kinderpornografie. Wer überwacht das Internet in Sachen offene oder verdeckte Werbung für Therapieprinzipien, die Hoffnungen wecken, viel Geld kosten und nichts wert sind? Diese Geschäfte mit der Verführbarkeit kranker Menschen sind kriminell!

AkdÄ

Ein schwieriges medizin-ethisches Problem: die Einverständniserklärung

In prospektiven Studien zur Epidemiologie und zum Verlauf (outcome) von Schlaganfällen muss eine Einverständniserklärung (Informed Consent) eingeholt werden. Dies führt zu einer systematischen Verzerrung des Resultates (Bias) zugunsten weniger kranker Patienten. Dies macht eine kanadische Studie deutlich (1).

Das kanadische Schlaganfallnetzwerk unterhält ein prospektives Register von

20 Schlaganfallstationen. Voraussetzung, um die Patienten weiter zu verfolgen ist, dass sie eine Informationsbroschüre lesen und anschließend schriftlich ihr Einverständnis geben. Dies führte dazu, dass von 4.285 Patienten, die in das Register aufgenommen werden sollten, nur 39% ihr Einverständnis erklären konnten bzw. erklärten. Viele Patienten starben oder verließen das Krankenhaus, bevor sie ihr Einverständnis geben konnten. So war beispielsweise bei

den Patienten, die ihr Einverständnis gegeben hatten, die Sterblichkeit mit 7% im Krankenhaus sehr viel geringer als bei denen, die nicht in das Register aufgenommen werden konnten. Dort lag die Sterblichkeit bei 21,7%. Darüber hinaus sind die Einverständniserklärungsverfahren und die Ethikverfahren mit hohen Kosten belastet. Im kanadischen Projekt betrug diese in den ersten beiden Jahren 500.000 kanadische Dollar.

Literatur

1. Tu JV, Willison DJ, Silver FL et al.: Impracticability of informed consent in the Registry of the Canadian Stroke Network. *N Engl J Med* 2004; 350: 1414–1421.

2. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE) in Zusammenarbeit mit der GMDs, DGSMP und DR-IBS, Februar 2000, http://www.rki.de/GESUND/EPIDEM/GEP_LANG.PDF (zuletzt geprüft am 14.09.2004)

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie, <http://www.daepi.de> (zuletzt geprüft am 14.09.2004)

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,
Essen
h.diener@uni-essen.de

FAZIT

Gegenstand epidemiologischer Studien ist die Untersuchung der Bedingungen von Gesundheit sowie von Ursachen, Auftreten, Verlauf und Folgen von Erkrankungen in menschlichen Populationen bzw. definierten Krankheitsgruppen. Die vorliegende Studie der kanadischen Arbeitsgruppe beleuchtet ein wichtiges Problem bei prospektiven Registern zu chronischen Krankheiten. Ein formales Ethikverfahren und eine formale Einwilligung von Patienten in klinische randomisierte Therapiestudien ist unabdingbar und unumstritten. Jedoch führt bei klinischen Registern, in denen lediglich der Spontanverlauf einer Krankheit verfolgt wird und ggf. auf zugängliche Daten wie

Sterberegister zurückgegriffen wird, die Einbeziehung von Ethikkommissionen und insbesondere das Einholen einer Einverständniserklärung, zu einer systematischen Verzerrung (Bias) zugunsten von Patienten, die weniger krank sind, und beim Schlaganfall auch zugunsten von Patienten ohne Sprachstörungen. Damit ist die Aussagekraft von Registern beeinträchtigt, und es werden möglicherweise auch gesundheitspolitisch falsche Schlussfolgerungen gezogen. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Forderung, dass es möglich sein muss, prospektive Register auch ohne formales Einwilligungsverfahren des Patienten zu betreiben.

In eigener Sache

Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission zieht nach Berlin

Die Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, hat ihren Sitz von Köln nach Berlin verlegt. Sie nahm am 01.09.2004 im Gebäude der Bundesärztekammer (Bürokomplex der Spitzenverbände des Gesundheitswesens) im KPM-Quartier Berlin-Charlottenburg ihre Arbeit auf. Wir bitten freundlich um Kenntnisnahme der neuen Adresse und Telefonnummern.

Berlin ist nach Göttingen (1952–1973), Heidelberg (1973–1976) und Köln (1976–2004) der vierte Standort der AkdÄ-Geschäftsstelle.

Wichtig für Ärzte, die unerwünschte Arzneimittelwirkungen an die AkdÄ melden: Bitte beachten Sie die neue Telefaxnummer für die Übermittlung Ihres Meldebogens.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Geschäftsführer
Prof. Dr. med. H. Berthold
Herbert-Lewin-Platz 1 (Wegelystr.)
10623 Berlin
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Tel.: 0 30-40 04 56-5 00
Fax: 0 30-40 04 56-5 55