

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 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04-528
Telefax: 02 21 / 40 04-539
www.akdae.de
e-mail: redaktion-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 AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 35,- (für Studenten/AiP: EUR 18,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

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 Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2003

Editorial

Gesundheitsreform:

Ärztliche Selbstverwaltung muss nun zeigen, was ihr Qualitätssicherung bedeutet Seite 2

Therapie aktuell

Antibiotika bei eitrigem Schnupfen? Seite 3

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) – gibt es eine wirksame medikamentöse Therapie? Seite 3

Das Restless-legs-Syndrom Seite 4

Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt – ist Losartan wirklich nicht wirksamer als Captopril? Seite 5

Effektive Blutdruckeinstellung bei hypertensiver Nierenerkrankung: Welcher Zielwert und welche Antihypertensiva? Seite 6

Grippe – Aktuelles zur Impfung, Therapie und Prophylaxe Seite 9

Indikation und Auswahl von Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten beim Benignen Prostata-syndrom (BPS) Seite 10

Intramuskuläre Therapie mit Wachstumsfaktoren bei chronischer Extremitätenischämie wirksam? Seite 13

Vorhofflimmern – Marcumar®, ASS oder keines von beiden? Seite 13

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Teufelskralle und Voltar-Engel bei Arthrose und LWS-Syndrom? Seite 14

Stellenwert der Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Blocker in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) Seite 16

Gibt es neue Erkenntnisse zu D-Glucosaminsulfat? Seite 17

Voltaren K Migräne® zur Behandlung akuter Migräneattacken Seite 18

Thiaziddiuretika, eine Datenübersicht Seite 19

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ulkuskomplikationen bei Patienten mit Arthritis unter Celecoxib im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Diclofenac und Omeprazol Seite 19

Ibuprofen hebt den kardioprotektiven Effekt von ASS auf – unter Umständen mit tödlichen Folgen! Seite 20

Zentralvenenverschluss unter Rofecoxib Seite 21

Missbildungen bei Kindern von Müttern mit Epilepsie Seite 21

Risperidon und Megakolon Seite 22

Aus der Praxis – Für die Praxis

Kontrolle nach der Eradikationstherapie des Helicobacter pylori Seite 22

Zitate

Herzinfarkt und Fernsehfußball Seite 23

... was uns sonst noch auffiel

Der NuvaRing®, eine neue Kontrazeptionsmethode Seite 24

In eigener Sache

Heinz Heidrich erhielt das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse Seite 24

Gesundheitsreform: Ärztliche Selbstverwaltung muss nun zeigen, was ihr Qualitätssicherung bedeutet

Langsam verzieht sich der Pulverrauch über der Walstatt der Auseinandersetzungen zur Gesundheitsreform, und es werden Eckpunkte des am 26.09.2003 vom Deutschen Bundestag beschlossenen Reformgesetzes sichtbar. Nicht alles, was sich in Umrissen jetzt zeigt, gibt aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Anlass zu ungetrübter Freude. Wichtige, von uns mitgetragene Ansätze zur Förderung einer rationalen Arzneitherapie sind im parteipolitischen Tauziehen auf der Strecke geblieben, so etwa die Positivliste, deren unselige Anhänge wir bekämpft haben, deren Hauptteil aber ein sinnvolles Steuerungsinstrument gewesen wäre. Wir sind erleichtert, dass das Institut für Qualität in der Medizin in seiner ursprünglich angedachten, sicher unpraktikablen Form als politisches Versatzstück versenkt wurde. Dass jetzt aber im Rahmen der „4. Hürde“ (die Regierung nimmt Abstand von diesem Begriff) nur noch der Nutzen, nicht aber die Kosten (!) in die Bewertung von Arzneimitteln eingehen sollen, ist aus Sicht des AkdÄ-Vorstandes ein schwer akzeptables Zurückweichen vor einer sicher schwer zu realisierenden, aber gesellschaftlich unabweisbaren Forderung der Zeit.

Es darf vermutet werden, dass sich im freien Spiel der gesellschaftlichen Kräfte nicht nur kritisch-ärztliche Vernunft – wie zum Beispiel in der neuen Verbindlichkeit interessenunabhängiger Fortbildung –, sondern auch Interessen der Pharmaindustrie durchsetzen werden. Die ärztliche Selbstverwaltung aber steht damit unter einem noch nie da gewesenen Erfolgsdruck: Sie muss jetzt zeigen, ob sie es mit der Qualitätssicherung so selbstkritisch und ernst meint und ob sie darin so kompetent ist, wie sie es der Politik gegenüber behauptet hat. Die Parole „Durch Verändern bewahren“ des Falkauer Kreises* muss jetzt im Bereich der Arzneitherapie konkretisiert

werden. Dazu gehören in erster Linie die tatkräftige Förderung der Arbeit der AkdÄ und der entschlossene Transfer ihrer Ergebnisse an die ärztliche Basis. Es kann nicht länger angehen, dass diese allseits als kompetent und unabhängig arbeitende, in der ärztlichen Praxis erfahrene Institution der verfassten Ärzteschaft ihr Licht unter den Scheffel stellen muss, weil weder der kollektive Wille noch die Mittel da sind, ihre Produkte jeder Ärztin/jedem Arzt zugänglich zu machen. Wenn es keine Positivliste geben soll, müssen die „Arzneiverordnungen“ (derzeit in der 20. Auflage im Handel) noch engmaschiger aktualisiert herausgegeben werden, stets kritisch wertend und verstärkt unter Einbeziehung ökonomischer Aspekte – und sie müssen jeder Ärztin/jedem Arzt zur Verfügung gestellt werden. Das Buch stellt mit seiner engen Auswahl von circa 800 von der AkdÄ ausdrücklich empfohlenen Wirkstoffen ohnehin eine wesentlich restriktivere „Positivliste“ dar als es die gesetzliche Liste je sein könnte. Dieses Buch muss das Informationsangebot der verfassten Ärzteschaft werden, das heißt ihre verbindliche Antwort auf die Nebelwerfer-Aktionen der Industrie und mit ihr kooperierender ärztlicher „Meinungsbildner“.

Unsere Leitlinienarbeit, auch wenn sie schon jetzt zu der qualitativ in Deutschland höchststehenden gehört, muss noch verstärkt werden, um die Grundlage für Entscheidungen im Institut des gemeinsamen Bundesausschusses darstellen zu können. Auf mehrheitlich ehrenamtlicher Basis kann dies auf Dauer und in der europäischen Konkurrenz nicht betrieben werden! Und auch dieses Produkt muss als Beitrag der verfassten Ärzteschaft zur Qualitätssicherung (zusammen mit den AVP) noch viel aktiver verbreitet und vor allem durchgesetzt werden. Hier stehen die Landesärztekammern, aber insbesondere die poli-

tisch bedrängten Kassenärztlichen Vereinigungen in der Pflicht; beide werden nach dem Willen des Gesetzgebers voraussichtlich für die industrieunabhängige Fortbildung in Arzneitherapie verantwortlich sein. Der Vorstand der AkdÄ hält dafür, dass für die Fortbildung (wie auch für die Ausbildung der Medizin-Studierenden) das von der AkdÄ erarbeitete Material („Arzneiverordnungen“, Leitlinien, AVP, Diaserien von Therapie-symposien etc.) breiter als bisher über ausgewählte pharmakritische Referenten an die ärztliche Basis herangebracht wird als dies bisher geschehen ist. Seit Jahren hat die AkdÄ vergeblich versucht, im Rahmen von Pilotprojekten dieses Konzept (SAMF = Strukturierte Arzneimittel-Fortbildung) zu realisieren; das Vorhaben scheiterte am Mangel an Finanzmitteln.

Niedergelassene Ärzteschaft, KVen und LÄK haben angesichts der jetzigen gesellschaftlichen Herausforderung in der AkdÄ ihren stärksten Partner. Wenn diese Chance nicht genutzt wird, wird sich der Bonus für die Selbstverwaltung, der aus den bisherigen politischen Auseinandersetzungen resultiert, in einen Pyrrhussieg verwandeln. Dann aber dürfte es heißen: *Vae victis!*

*Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*

* Der Falkauer Kreis ist ein unabhängiger Gesprächskreis von sieben bedeutenden Vertretern aus Politik, Wirtschaft und Medizin, dem auch der Präsident der Bundesärztekammer, Professor Hoppe und der Hämatologe Professor Heimpel angehören. Ihre bemerkenswerten, zeitkritischen und detaillierte Denkschrift zur Reform des Gesundheitswesens wurde soeben publiziert (ISBN 3-86057-014-5).

Antibiotika bei eitrigem Schnupfen?

Dass man bei einem unspezifischen Infekt der oberen Luftwege und serösem Nasensekret keine Antibiotika anwenden soll, ist eine allgemein akzeptierte Auffassung. Was aber, wenn der Schnupfen eitrig wird? In einer Übersicht (1) ist aufgeführt, dass man das Symptom, nämlich den eitrigen Schnupfen, von zwei Wochen (Plazebo) auf neun Tage (Amoxicillin) senken kann (2). Eine EB (evidence based) Richtlinie in der Pädiatrie (3) empfiehlt eine antibakterielle Therapie erst, wenn ein eitriger Schnupfen zehn bis 14 Tage bestanden hat. In einer Studie (4) konnte nachgewiesen werden, dass nur etwa 20% derjenigen Patienten von einer Amoxicillin-Clavulansäure-Kombination profitierten, die Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis im Nasenschleim aufwies. Eine Cochrane-Studie über eine purulente Rhinitis, die zehn Tage oder länger dauerte, fand einen Nutzen von Antibiotika mit einer number needed to treat (NNT) von sechs (5). Diesem Nutzen steht natürlich die UAW-Rate der Antibiotika, die Kosten und der Einfluss auf die Resistenzentwicklung entgegen.

Was ist nun bei dieser etwas unübersichtlichen Datenlage zu tun? Zunächst einmal muss der Patient mit dem unkomplizierten Infekt der oberen Luftwege davon überzeugt werden, dass es sich um eine sich selbst begrenzende Erkrankung handelt. Allein deren symptomatische Behandlung, zum Beispiel mit ASS, kann zu Nebenwirkungen führen. Dem Patienten mit einer akuten purulenten Rhinitis muss verdeutlicht werden, dass die Heilungschancen mit Antibiotika bei eins zu zehn liegen. Besteht die eitrig Rhinitis zehn Tage oder länger, liegt die Chance von einem Antibiotikum zu profitieren, bei eins zu sechs (3).

Literatur

1. Arroll B; Kenealy T.: Antibiotics for acute purulent rhinitis. BMJ 2002; 325: 1311–1312.
2. De Sutter A, De Meyere M, Christiaens T et al.: Does amoxicillin improve outcomes in patients with purulent rhinorrhea? A pragmatic randomized double-blind controlled trial in family practice. J Fam Pract 2002; 51, 317–323.

3. Rosenstein N, Phillips R, Gerber M et al.: The common cold-principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 1998; 101: 181–184.

4. Kaiser L, Lew D, Hirschel B et al.: Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. Lancet 1996; 347: 1507–1510.

5. Morris P, Leach A.: Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford.

Hö

FAZIT

Nur wenige Patienten mit einer akuten eitrig Rhinitis profitieren von der Gabe eines Antibiotikums (Amoxicillin, Amoxicillin plus Clavulansäure, Cephalosporin). Besteht die eitrig Rhinitis über zehn Tage, kann antibiotisch behandelt werden mit einer NNT von sechs.

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) – gibt es eine wirksame medikamentöse Therapie?

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist in den Industrieländern die häufigste Erblindungsursache. Die Störung des Sehens entwickelt sich nach dem 50. Lebensjahr und betrifft das zentrale Sehvermögen und die Lesefähigkeit. Die isolierten pathologischen Prozesse im Bereich des zentralen Augenhintergrundes beziehen die Fotorezeptoren, das retinale Pigmentepithel (RPE), die Bruchsche Membran und die Aderhaut ein.

Die bisherigen therapeutischen Ansätze sind wenig wirksam und können die schlechte Prognose des Leidens nicht grundsätzlich beeinflussen. Etabliert ist die Laserfotokoagulation bestimmter Stadien der neovaskulären Form. Teilweise wird diese Methode neuerdings durch die schonendere fotodynamische Therapie mit systemisch appliziertem Fotosensitizer (Benzoporphyrinderivat) ersetzt. Weitere chirurgische und bestrahlende Maßnahmen werden versucht.

Für eine wirksame medikamentöse Therapie gibt es bisher keine gesicherten Belege. Dies ist bei dem bisher bekannten Kenntnisstand zur Ätiopathogenese der AMD auch nicht anders zu erwarten. Da die pathologische chorioidale Neovaskularisation ein zentrales Problem darstellt, werden im Rahmen von Studien Angiogeneseinhibitoren, das Interferon alfa-2 sowie monoklonale Antikörper zur Hemmung des „vascular endothelial growth factor (VEGF)“ eingesetzt.

Weitere alternative Präventions- beziehungsweise Therapieansätze berücksichtigen hypothetisch den mit dem Risikofaktor „Alter“ einhergehenden Mangel an bestimmten reparativen und antioxidativen Enzymen. Mit der Lichtexposition erzeugte freie Radikale könnten in der äußeren Netzhaut zu einer Peroxidation von Membranlipiden führen und damit die Entwicklung einer AMD unterstützen. Auf diesem Gedanken beruht der Einsatz von Substanzen mit antioxidativer Wirkung. Dazu gehören Vitamine (unter anderem C, E), Flavonoide (Rutin), Karotinoide, besonders das Makulapigment Xanthophyll mit den Komponenten Lutein und Zeaxanthin, mikronutritive anorganische Bioelemente (unter anderem Spurenelemente wie Kupfer, Selen, Zink), Polyphenole und weitere Nahrungsergänzungskomponenten. Alle bisher bekannten Studien haben keinen Beleg für die präventive Wirksamkeit dieser Substanzen gebracht. Auch jüngste randomisierte klinische vergleichende Studien mit der Gabe von Antioxidantien und/oder Spurenelementen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte – bis auf einen geringen Effekt der Kombination Antioxidans und Zink – in allen anderen von Evans (1) erfassten Studien kein positiver Einfluss dieser Nahrungsergänzungsmittel auf die Prävention oder den Verlauf der AMD gesichert werden. Die gleiche Erkenntnis ist einer Übersicht von Christen (2) zu entnehmen. Immerhin gibt es einige Autoren, die eine Wirksamkeit verschiedener Vitamin- und Spurenelement-Kombinationen behaupten. Bisher konnten sie nicht überzeugen. Gerade aber wegen der Bedeutung der AMD als führende Erblindungsursache in den Industrieländern sind hier weiterführende überzeugende klinische Studien zur Abklärung des Effektes von antioxidativen Nahrungsergänzungsstoffen zu fordern.

Hierzu könnten neueste Erkenntnisse aus Laboruntersuchungen, tierexperimentellen und klinischen Studien zur Rolle des Makulapigmentes Xanthophyll (Lutein und Zeaxanthin) beim Schutz vor lichtinduzierter oxidativer Fotorezeptoren-Schädigung der zentralen Netzhaut die Grundlage bilden (3). Trotz

dieser neuen Studienergebnisse kann heute Patienten mit einer beginnenden oder frühen Ausbildung der AMD keine begründete Hoffnung auf einen prophylaktischen Effekt dieser Präparate, die als Nahrungsergänzungsmittel im Handel sind, gemacht werden. Andererseits ist eine positive Wirkung der antioxidativen Karotinoide Lutein und Zeaxanthin nicht sicher auszuschließen. Da aber auch toxische Wirkungen bei hochdosierter Langzeitsubstitution mit antioxidativen Substanzen, insbesondere beim älteren Menschen, möglich sind, kann eine derartige Medikation zur Prävention oder Therapie der AMD vorerst nicht empfohlen werden.

Literatur

1. Evans JR (2002) Antioxidant vitamin and mineral supplements for age-related macular degeneration. *Cochrane-Database-Syst-Rev.* 1: CD000254
2. Christen WG: Antioxidant vitamins and age-related eye disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 16–21.
3. Snellen EL, Verbeek AL, Van Den Hoogen GW et al.: Neovascular age-related macular degeneration and its relation-

ship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 368–371.

Dies ist die Kurzfassung einer größeren Übersicht mit 35 Literaturstellen. Diese umfassende Arbeit kann im Internet unter www.akdae.de abgerufen werden.

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

FAZIT

Die Ätiopathogenese der altersbedingten Makuladegeneration ist bisher nicht ausreichend aufgeklärt. Die Vorstellung, man könne durch antioxidative Substanzen, gegeben in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, dem Kranken nützen, ist nicht belegt. Deshalb sind derartige Präparate zur Prävention oder Therapie der AMD gegenwärtig nicht zu empfehlen. Weiterführende breit angelegte Untersuchungen sollten insbesondere das Nutzen-Risiko-Potenzial der antioxidativen Karotinoide Lutein und Zeaxanthin abklären.

Das Restless-legs-Syndrom

Beim Restless-legs-Syndrom handelt es sich um eine neurologische Erkrankung mit einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung zwischen 2,5 und 15%. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch quälende Dys- oder Parästhesien der Beine, die ausschließlich in Ruhesituationen, besonders in den Nachtstunden auftreten und mit einem erheblichen Bewegungsdrang und motorischer Unruhe verbunden sind. In einer neueren Übersicht im *New England Journal of Medicine* werden als Therapie der ersten Wahl für Restless-legs-Beschwerden Dopaminagonisten (Antiparkinson-Mittel), bei sehr häufigem Auftreten der Beschwerden auch Sedativa wie Clonazepam (Ri-

ivotril®, Antelepsin®) oder Oxazepam (Adumbran®, Generika) empfohlen (1). Bei nur gelegentlicher Manifestation des Krankheitsbildes soll Levodopa eventuell in Kombination mit Benserazid oder Carbidopa (Madopar® oder Nacom® in retardierter Form) eingesetzt werden. Wenn schmerzhaft Dysästhesien im Vordergrund stehen, ist der Einsatz von Gabapentin (Neurontin®) in Dosierungen zwischen 1.500 und 3.600 mg indiziert. Sind diese Maßnahmen nicht wirksam, können Opioide wie Tramadol oder Oxycodon in retardierter Form versucht werden.

Die vom Autor der Übersicht erwähnten Therapieempfehlungen entsprechen

weitgehend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, publiziert auf der Homepage der AWMF (www.awmf-online.de). In Deutschland ist allerdings im Moment nur die Kombination von Levodopa mit Benserazid in Standard- oder Retardform als Restex® oder Restex® retard zugelassen. Es liegen aber standardisierte, kontrollierte und plazebokontrollierte Studien, zum Teil allerdings nur in Abstract-Form vor, die die Wirksamkeit der Dopaminagonisten Pergolid (Parkotil®), Cabergolin (Cabaseril®), Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Requip®) belegen. Diese Antiparkinson-Mittel sind aber für die Indikation „Restless legs“ bei uns noch nicht zugelassen. Unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichtes zum Off-label-use wird leider bei vielen Patienten mit Restless-legs-Syndrom, die auf Levodo-

FAZIT

Zur Behandlung dieses quälenden Leidens sind nur wenige Medikamente in Deutschland zugelassen, nämlich nur Levodopa und Benserazid (Restex® und Restex® retard). Nach heutigem Kenntnisstand sind aber auch Dopaminagonisten wirksam, können aber nur in Form des Off-label-use verordnet werden. Wir empfehlen einen Einstieg mit Levodopa, bei fehlendem Therapieerfolg Umstellung auf Dopaminagonisten. Es ist zu hoffen, dass diese in absehbarer Zeit aufgrund valider Studien eine Zulassung erhalten und dass sich dadurch das Therapiespektrum erweitern lässt.

pa oder Opioide nicht ansprechen, die Kostenübernahme für Dopaminagonisten verweigert.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen
h.diener@uni-essen.de*

Literatur

1. Earley CJ: Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2103–2109.

Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt – ist Losartan wirklich nicht wirksamer als Captopril?

Nachdem die CONSENSUS-, SOLVD-T- und SOLVD-P-Studien (1,2,3) bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden der Herzinsuffizienz und die SAVE-, GISSI-3- und ISIS-4-Studien (4,5,6) bei Patienten mit einem akutem Myokardinfarkt günstige Effekte bezüglich Morbidität und Mortalität durch ACE-Hemmer zeigten, lag die Annahme nahe, dass die stärkere Hemmung des Angiotensin II durch Angiotensin II-Antagonisten sich noch günstiger auf den Verlauf von Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer Herzinsuffizienz auswirkte.

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Vergleichsstudie OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II-Antagonist Losartan) (7) wurden 5.477 Patienten \geq 50 Jahren, bei denen nach einem bestätigten akutem Myokardinfarkt Zeichen einer Herzinsuffizienz während der akuten Phase auftraten, nach einer Titrationsphase entweder mit täglich 1 x 50 mg Losartan oder 3 x 50 mg Captopril behandelt. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität, sekundärer Endpunkt der plötzli-

che kardiale Tod oder der reanimationsbedürftige Herzstillstand und tertiärer Endpunkt war ein tödlicher oder nicht tödlicher Reinfarkt. Man ging davon aus, dass sich Losartan hinsichtlich des primären Endpunktes um 20% günstiger auswirkt oder zumindest nicht unterlegen ist gegenüber Captopril.

Die Gesamtmortalität war jedoch bei der Intention-to-treat-Analyse nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,7 Jahren mit 18,2% im Trend ($p = 0,069$) höher als unter Captopril (16,4%).

Die Einzelendpunkte (plötzlicher kardialer Tod oder reanimationsbedürftige Herzstillstand, sowie tödliche und nicht tödliche Reinfarkte) waren im Trend aber unter Losartan nicht signifikant ungünstiger als unter Captopril.

Auch andere Endpunkte, wie die kardiovaskuläre Mortalität, die Inzidenz von Schlaganfällen, operative koronare Revascularisation und stationäre Aufnahmen, waren häufiger unter Losartan als unter Captopril, wobei bei der kardiovaskulären Mortalität sogar ein signifikan-

ter Unterschied bestand. Lediglich die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) wurde nicht signifikant weniger häufig in der Losartan-Gruppe durchgeführt. Der Studienabbruch erfolgte allerdings mit 22,8% signifikant häufiger in der Captopril-Gruppe.

Losartan schneidet somit bei den meisten Endpunkten schlechter ab als Captopril, und auch die obere 95%-Konfidenzgrenze von 1,10 wird für das Risiko der Gesamtmortalität mit 1,28 eindeutig überschritten, so dass man auch nicht von einer Nicht-Unterlegenheit von Losartan ausgehen kann.

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Losartan nur in einer täglichen Dosis von 1 x 50 mg, Captopril hingegen mit 3 x 50 mg verwandt wurde. Es ist damit nicht auszuschließen, dass Losartan bei höherer Dosis zumindest in seiner Wirksamkeit bezüglich der Gesamtmortalität gleichwertig ist.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Abbruchrate unter Captopril eindeutig

höher lag. Der häufigste Abbruchgrund bei Captopril war Husten (4,1% gegenüber 1,0% bei Losartan). Es folgten Hypotonie (2,2/1,7%), Hautausschlag (0,7/0,1%), Schwindel (0,6/0,4%), Geschmacksstörungen (0,6/0,0%) und Angioödem (0,5/0,1%). Die bessere Toleranz von Losartan könnte sich zugunsten dieses Medikamentes auswirken, wenn sie bei höherer Dosis bestehen bliebe. Skeptisch stimmt allerdings, dass die signifikante Senkung der Gesamtmortalität unter Losartan gegenüber Captopril bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der ELITE-Studie, in der ELITE-II-Studie und in der Val-Heft-Studie (8,9,10) nicht bestätigt werden konnten. Auf das Problem der Therapietreue (compliance), die bei einem dreimal täglich einzunehmenden Medikament zwangsläufig schlechter sein muss als bei einem Medikament, das nur einmal täglich gegeben wird, gehen die Autoren nicht ein.

Literatur

1. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
2. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.

3. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–691.
4. Pfeffer M, Braunwald E, Moyé L et al.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio: GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–1122.
6. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–685.
7. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Study Committee, for the OPTIMAAL Study Group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.
8. Pitt B, Segal R, Martinez F et al.: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure

- (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
9. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial of the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
 10. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.

*Prof. Dr. med. Konrad Wink,
Gengenbach
Kwink@t-online.de*

FAZIT

Bezüglich der meisten Endpunkte war Losartan (50 mg/d) dem Captopril (150 mg/d) unterlegen. Jedoch kam es unter Captopril häufiger zu Therapieabbrüchen. Weitere Studien mit höheren Dosen von Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind notwendig, um den endgültigen Stellenwert von Angiotensin II-Antagonisten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz zu ermitteln.

Effektive Blutdruckeinstellung bei hypertensiver Nierenerkrankung: Welcher Zielwert und welche Antihypertensiva?

Eine der führenden Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz ist die Hypertonie. Afroamerikanische Patienten erleiden dieses Schicksal sechsmal häufiger als weiße Amerikaner. Kann man dieses Risiko mit einer besonders aggressiven Blutdrucksenkung oder der Wahl eines bestimmten Antihypertensivums verkleinern? Hiermit beschäftigt sich eine amerikanische Studie (1).

Studiendesign

Zur Klärung dieser Frage wurden 1.094 hypertensive afroamerikanische Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 20 und 65 ml/min und dem Verdacht auf eine hypertensiv bedingte Nierenerkrankung prospektiv untersucht. Ausschlusskriterien waren: bekannter Diabetes

mellitus, Eiweiß-/Kreatininquotient im Urin > 2,5 (entspricht ungefähr einer Proteinurie von 3 g/24 h), maligne Hypertonie, sekundäre Hypertonie, Hinweise für andere Ursachen der Nierenerkrankung, schwere Systemerkrankungen, manifeste Herzinsuffizienz oder Kontraindikationen gegen eine der Studienmedikationen.

Die Patienten wurden zwischen Februar 1995 und September 1998 rekrutiert und bis September 2001 verfolgt. Sie wurden randomisiert für einen Blutdruckzielwert (mittlerer arterieller Druck) zwischen 102 bis 107 mm Hg („Normal-Blutdruckgruppe“) oder einem Wert von 92 mm Hg und niedriger („Niedrig-Blutdruckgruppe“). Außerdem wurden sie einem Betablocker (Metoprolol in retardierter Form, 50–200 mg/Tag), einem ACE-Hemmer (Ramipril, 2,5–10 mg/Tag) oder einem Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp (Amlodipin, 5–10 mg/Tag) zugeordnet. Wurde der Blutdruckzielwert nicht erreicht, war die zusätzliche Gabe von anderen Antihypertensiva (Furosemid, Doxazosin, Clonidin, Hydralazin, Minoxidil) erlaubt. Thiaziddiuretika kamen wegen der eingeschränkten Nierenfunktion nicht in Betracht. Die Studienmedikation (Metoprolol, Ramipril, Amlodipin) war für Teilnehmer und Untersucher verblindet, nicht jedoch der erreichte Blutdruck.

Gemessen wurden Ruheblutdruckwerte, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit der ¹²⁵I-Iotalamatclearance, Serum- und Urinkreatinin sowie Eiweiß im Urin alle sechs Monate.

Primäres Analyseziel war der Abfall der GFR in den ersten drei Monaten (akute Phase) und nach drei Monaten (chronische Phase). Ein sekundärer zusammengesetzter Endpunkt waren deutliche Nierenfunktionsverschlechterung (GFR-Abfall von mehr als 50%), das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz und Tod. Ebenfalls untersucht wurden der Eiweiß-/Kreatininquotient (als Maß der Proteinurie) im Urin sowie alle kardiovaskulären Ereignisse.

Ergebnisse

Der Blutdruck wurde in der „Niedrig-Blutdruckgruppe“ von 152/96 auf 128/78 mm Hg und in der „Normal-Blutdruckgruppe“ von 149/95 auf 141/85 mm Hg gesenkt. Durch Amlodipin ließ sich der Blutdruck im Mittel um 2 mm Hg mehr als in den beiden anderen Medikamentengruppen senken.

Primäre Analyse (Tabelle 1):

Niedrig- gegen Normal-Blutdruckgruppe: In der akuten Phase wurde ein signifikanter ($p < 0,001$) Abfall der GFR in der „Niedrig-Blutdruck-“ gegenüber der „Normal-Blutdruckgruppe“ festgestellt (siehe Tabelle 1). In der chronischen Phase oder in der gesamten Beobachtungszeit wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr nachgewiesen. Beides ist verständlich: Bei stärkerer Blutdrucksenkung sinkt zunächst der Filtrationsdruck stärker, erreicht dann aber eine Stabilisierungsphase.

Ramipril gegen Metoprolol: Vorteile zeigten sich für Ramipril sowohl in der akuten Phase als auch in der gesamten Beobachtungszeit (siehe Tabelle 1).

Amlodipin gegen Metoprolol: In der akuten Phase stieg die GFR in der Amlodipingruppe gegenüber der Metoprololgruppe, um dann in der chronischen Phase signifikant schneller abzufallen. Aufgrund dieses „Drei-Monats-Effektes“ war die Amlodipingruppe auch im Gesamtbeobachtungszeitraum von drei Jahren der Metoprololgruppe überlegen.

Zusammengesetzte Endpunkte (Tabelle 1):

Niedrig- gegen Normal-Blutdruckgruppe: Keine signifikanten Unterschiede. Ramipril gegen Metoprolol: 126 Patienten in der ACE-Hemmer- und 155 in der Betablockergruppe erreichten den zusammengesetzten Endpunkt. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 22% für Ramipril ($p = 0,04$, siehe Tabelle 2). Würde man 1.000 Patienten für ein Jahr mit Ramipril statt mit Metoprolol behandeln, würde sich bei acht Patienten die Nierenfunktion nicht verschlechtern, eine Dialyse nicht nötig sein oder es würden sogar acht Patienten weniger sterben.

Metoprolol gegen Amlodipin: Kein signifikanter Unterschied für den zusammengesetzten Endpunkt, aber signifikant besseres Abschneiden von Metoprolol gegenüber Amlodipin bezüglich Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz oder Tod.

Ramipril gegen Amlodipin: In sämtlichen Punkten war Ramipril signifikant überlegen.

Proteinurie

Proteinurie zu Studienbeginn war ein guter Prognoseparameter: Je schwerer die Proteinurie, desto schneller die Nierenfunktionsverschlechterung (GFR-Abfall 1,35 ml/min/Jahr bei Protein-/Kreatininquotient $\leq 0,22$ [entspricht ca. 300 mg/24h] und 4,05 ml/min/Jahr, wenn der Quotient $> 0,22$ war).

Lediglich ein Trend zu besserem Abschneiden bestand bei höherer Proteinurie in der „Niedrig-Blutdruckgruppe“.

Der günstigere Effekt des Amlodipin auf den Abfall der Nierenfunktion war nur für Patienten mit einer niedrigen Proteinurie ($\leq 0,22$ Protein/Kreatinin) nachweisbar. Bei größerer Proteinurie war sowohl in der akuten Phase als auch in der Gesamtbetrachtung Metoprolol signifikant besser.

Der Vergleich Metoprolol und Ramipril wurde durch die Höhe der Proteinurie nicht beeinflusst.

Veränderungen der Proteinurie

Zwischen null und sechs Monaten erhöhte sich die Proteinurie in der Amlodipingruppe um 58%, während sie in der Metoprololgruppe um 14% sank. In der „Normal-Blutdruckgruppe“ stieg die Eiweißausscheidung um 7%, während sie in der „Niedrig-Blutdruckgruppe“ um 17% abfiel. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Ramipril und Metoprolol.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Angioödem und Husten traten vermehrt in der Ramiprilgruppe, Ödeme häufiger in der Amlodipingruppe auf.

Kommentar

In einem Editorial (2) weist Alderman auf folgende Punkte hin: Der mittlere GFR-Abfall von nur 2 ml/min/Jahr war

relativ niedrig. Deshalb war es schwierig, wirklich signifikante Unterschiede festzustellen. Dennoch: Senkt man den Blutdruck weiter als „normal“ (141/85 mm Hg), hat dies keine Vorteile für den Erhalt der Nierenfunktion bei Patienten mit hypertensiver Nierenerkrankung. Lediglich bei Patienten mit größerer Proteinurie könnte dies anders sein: Hier war ein leichter Vorteil (nicht signifikant) in der „Niedrig-Blutdruckgruppe“ zu sehen. Obwohl die höchste Morbidität und Mortalität bei Nierenpatienten durch kardiovaskuläre Ereignisse verursacht wird, war dies allein kein Studienendpunkt. In der „Normal-Blutdruckgruppe“ traten solche Ereignisse aber um 18% häufiger als in der „Niedrig-Blutdruckgruppe“ auf. Ein klarer Vorteil der mit Metoprolol behandelten Patienten gegenüber Amlodipin bezüglich Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, Tod oder beidem führte zu einem vorzeitigen Abbruch des Amlodipinarmes.

Ramipril war deutlich besser bei den sekundären Endpunkten als Amlodipin (38–59% Risikoreduktion), aber auch als Metoprolol (21–22% Risikoreduktion). Die Beurteilung der Wirkung von Amlodipin auf die Nierenfunktion wird durch die sehr unterschiedlichen Kurzzeit- und Langzeitwirkungen kompliziert. Für die langfristige Nephroprotektion scheinen aber eher die Langzeitwirkungen wichtig zu sein.

Wie kann man nun diese Ergebnisse im klinischen Alltag umsetzen? Es bestehen

leichte Vorteile für Ramipril gegenüber Metoprolol (nur für die sekundären Endpunkte). Es ist sinnvoll, einen ACE-Hemmer mit einem Diuretikum zu ergänzen (wie bei mehr als 2/3 der Patienten der Studie geschehen). Sollte ein drittes Medikament benötigt werden, ist die Gabe von Metoprolol eine gute Wahl, da es besser war als Amlodipin (in Bezug auf terminale Niereninsuffizienz und Tod). Auch sind kardioprotektive Wirkungen für die kardioselektiven Beta-blocker im großen Umfang bewiesen. Kalziumantagonisten und Alphablocker sollten bei hypertensiven Nierenerkrankungen nur in Betracht gezogen werden, falls die anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind.

Literatur

1. Wright JT, Bakris G, Greene T et al.: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288: 2421–2431.
2. Alderman MH: Hypertension control and kidney disease: some questions answered, many remain. JAMA 2002; 288: 2466–2467.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Math. R. Reppes, Aachen, zu Dank verbunden.

FAZIT

Die entscheidenden Erkenntnisse dieser umfangreichen und vielschichtigen Studie sind:

1. Bei Patienten mit hypertensiver Nierenerkrankung bietet eine aggressive Blutdrucksenkung keine Vorteile für den Erhalt der Nierenfunktion, möglicherweise aber zur Abwendung von Gefäßkomplikationen.
2. ACE-Hemmer (Ramipril) und Beta-blocker (Metoprolol) sind besser nephroprotektiv wirksam als Kalziumantagonisten (Amlodipin) und sollten, falls nötig, um ein Schleifendiuretikum ergänzt werden.
3. Inwieweit diese Ergebnisse auf andere Bevölkerungsgruppen (hier wurden Afroamerikaner untersucht) übertragbar sind, bleibt offen.
4. Thiaziddiuretika und ihre Analoga wurden in dieser Studie nicht untersucht, da sie bekanntlich bei Niereninsuffizienz keine sichere Wirkung mehr haben.

Tabelle 1: Vergleich des Abfalls der mittleren glomerulären Filtrationsrate:

Vergleich	Akute Phase (ml/min/1,73 m ² /3 Monate)		Chronische Phase (ml/min/1,73 m ² /Jahr)		Gesamt (ml/min/1,73 m ² /Jahr)	
	Δ Mittel* (SD)	P	Δ Mittel* (SD)	P	Δ Mittel* (SD)	P
„Niedrig- gegen Normal-Blutdruck“	-1,82 (0,54)	<0,001	+0,21 (0,22)	0,33	-0,25 (0,22)	0,24
Ramipril gegen Metoprolol	+1,50 (0,59)	0,01	+0,25 (0,22)	0,26	+0,61 (0,22)	0,007
Metoprolol gegen Amlodipin	-5,76 (0,76)	<0,001	+0,89 (0,38)	0,02	-1,08 (0,38)	0,004
Ramipril gegen Amlodipin	-4,19 (0,79)	<0,001	+1,16 (0,38)	0,002	-0,34 (0,38)	0,38

*Δ Mittel = Unterschied im Mittel

Tabelle 2: Vergleich der sekundären Endpunkte:

Endpunkt:	„Niedrig- gegen Normal-Blutdruck“		Ramipril gegen Metoprolol		Metoprolol gegen Amlodipin		Ramipril gegen Amlodipin	
	% RR*** (95% Konfidenzintervall)	P	% RR (95% Konfidenzintervall)	P	% RR (95% Konfidenzintervall)	P	% RR (95% Konfidenzintervall)	P
GFR_50%*, TNI** oder Tod	2 (-22 bis 21)	0,85	22 (1 bis 38)	0,04	20 (-10 bis 41)	0,17	38 (14 bis 56)	0,004
GFR_50% oder TNI	-2 (-31 bis 20)	0,87	22 (-2 bis 41)	0,07	24 (-9 bis 47)	0,13	40 (14 bis 59)	0,006
TNI oder Tod	12 (-13 bis 32)	0,31	21 (-5 bis 40)	0,11	42 (17-60)	0,003	49 (26 bis 65)	<0,001
TNI	6 (-29 bis 31)	0,72	22 (-10 bis 45)	0,16	59 (36 bis 74)	<0,001	59 (36 bis 74)	<0,001

* Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate um mindestens 50%

** Terminale Niereninsuffizienz

*** Risikoreduktion

Grippe – Aktuelles zur Impfung, Therapie und Prophylaxe

Jährlich sterben rund 5.000 bis 7.000 Bundesbürger an den Folgen einer Influenza. Im Vergleich zur grippefreien Zeit suchen in der Influenzasaison etwa 4,5 Millionen mehr Menschen ihren Arzt auf, und es gibt 15.000 bis 20.000 zusätzliche Krankenhauseinweisungen. Vor diesem Hintergrund ist eine rechtzeitige Influenzaimpfung von immenser gesundheitspolitischer Bedeutung. Die Anzahl der Patienten, die sich gegen Influenza impfen ließ, lag in den Jahren 2000/2001 mit 15 Millionen nur halb so hoch wie es zu wünschen war: Es sollten sich nämlich alle Menschen über 60 Jahre, Patienten mit chronischen Grunderkrankungen und Menschen aus medizinischen Berufen impfen lassen.

Drei aktuelle Übersichtsarbeiten beleuchten Prophylaxe und Therapie einer Influenza für verschiedene Bevölkerungsgruppen und unterstreichen die Bedeutung einer Schutzimpfung.

Nichol et al. (2003) untersuchten in einer Kohortenstudie, ob eine Influenzaimpfung Patienten vor Krankenhauseinweisungen wegen Pneumonie oder Influenza, aber auch wegen Herzerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen schützen kann (1). Eingeschlossen waren Mitglieder von ameri-

kanischen Managed Care Organisationen. Zwischen 1998 bis 1999 wurde eine Kohorte von 140.055 Patienten und zwischen 1999 bis 2000 eine mit 146.328 Patienten, alle 65 Jahre oder älter, in die Untersuchung eingeschlossen. Davon waren jeweils 55,9% und 59,7% gegen Grippe geimpft. Alter und Geschlecht sowie der Gesundheitsstatus bezüglich Herz- Kreislauferkrankung, Lungen- und endokrinologischer Erkrankung, aber auch neurologischer Erkrankungen wie Demenz oder Schlaganfall wurden als Ausgangsvariable berücksichtigt. Endpunkte der Kohortenstudie waren die Anzahl von Krankenhauseinweisungen wegen Herzerkrankungen, Schlaganfall oder Pneumonie beziehungsweise Grippe. Als weiterer wichtiger Endpunkt wurde die Sterberate erfasst. Die geimpften Patienten waren im Mittel kränker, häufiger beim Arzt und wiesen in ihrer Vorgeschichte häufiger einen stationären Krankenhausaufenthalt wegen einer Lungenentzündung auf als die nicht geimpften. In beiden Beobachtungszeiträumen verringerte die Influenzaimpfung die Anzahl an stationären Aufenthalten aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (19%), zerebrovaskulären Erkrankungen (16% bzw. 23%) und von Lungenentzündungen sowie Influenza (32% bzw. 29%). Beeindruckend

war in beiden Untersuchungszeiträumen die halb so hohe Sterberate bei den geimpften Patienten. Kritisch merken die Autoren den fehlenden Pneumokokkenimpfstatus bei den Patienten an. Insgesamt unterstützt das Ergebnis der Studie massiv den Appell an die ältere Bevölkerung und an Patienten mit chronischen Erkrankungen, sich gegen Influenza impfen zu lassen.

Eine andere Übersichtsarbeit stellt elf Studien über Kosten-Nutzen-Bewertungen einer Influenzaimpfung bei gesunden Erwachsenen vor (2). Hier wurden Mitarbeiter von Industrieunternehmen aus Kanada, den USA, Brasilien, Großbritannien und Finnland eingeschlossen. Das Design der Studien reicht von placebokontrolliert und randomisiert (zwei Studien) über Verlaufsbeobachtungen (fünf Studien) bis hin zu Studiensimulationen (vier Studien), was insgesamt die Aussagefähigkeit der Übersichtsarbeit einschränkt. Im Ergebnis zeigt diese Übersicht jedoch, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Influenzaimpfung entscheidend von den indirekten Kosten bestimmt wird: Wenn durch eine Influenzaimpfung zum Beispiel Arbeitszeitausfall und damit Produktionsverlust vermieden werden kann, überwiegt der Nutzen die Kosten.

Damit spielen das mittlere Einkommen und die Influenzainzidenz eine entscheidende Rolle bei Überlegungen für ein Immunprophylaxeprogramm für Menschen im Erwerbsleben.

Therapie und Prophylaxe der Influenza mit Neuraminidaseinhibitoren in drei relevanten Bevölkerungsgruppen wie Kinder unter zwölf Jahre, gesunde Erwachsene bis 65 Jahre und Patienten über 65 Jahre beziehungsweise Menschen mit chronischen Erkrankungen werden in einer dritten Übersichtsarbeit dargestellt (3) und von Lucy Hansen von der Universität Edinburgh kommentiert (4). Die Arbeit beinhaltet eine Metaanalyse mit randomisierten, kontrollierten doppelblinden Studien und klinisch relevantem Endpunkt wie Symptombesserung oder Anzahl an vermiedenen Grippeepisoden, die vor dem 31. 12. 2001 publiziert wurden. Siebzehn Studien zur Behandlung und sieben Studien zur Prävention der Influenza mit den Neuraminidaseinhibitoren Zanamivir beziehungsweise Oseltamivir wurden in der Auswertung berücksichtigt. Im Vergleich zu Placebo verringerte sich bei den Kindern und den gesunden Erwachsenen die Grippezeitdauer um etwa einen Tag (zum Beispiel von fünf auf vier Tage). In der älteren Bevölkerung und bei den Risikopatienten ist dieser Nutzen sowohl für Oseltamivir als

auch für Zanamivir nicht sicher nachweisbar. Für diese Bevölkerungsgruppe sind weitere Studien erforderlich. Bei gesunden Erwachsenen verringerten beide Neuraminidasehemmer das Auftreten einer Influenza um 70 bis 90%, wenn sie nach Kontakt mit Grippeerkrankten, also postexpositionell, oder auch über einen vier- bzw. sechswöchigen Zeitraum in der Grippezeit prophylaktisch gegeben werden. Darüber hinaus reduzierte Oseltamivir auch bei älteren Heimbewohnern das Auftreten einer Influenza um 92%, auch wenn ein Großteil von ihnen bereits gegen Influenza geimpft war. Für die prophylaktische Gabe fehlen allerdings ausreichende Daten in den entscheidenden Risikogruppen, das heißt bei älteren Patienten, Patienten mit chronischen Erkrankungen sowie bei Kindern.

Literatur

1. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al.: Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322–1332.
2. Evidence points to influenza vaccination being cost-saving in healthy working adults. *Drugs & Therapy Perspectives* 2003; Vol. 19 No. 3.
3. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al.: Effectiveness of neuraminidase inhi-

FAZIT

Diese Übersichtsarbeiten bekräftigen den Aufruf zu einer konsequenten Influenzaimpfung entsprechend den Empfehlungen der ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut, um unter Umständen lebensbedrohliche Influenzazusammenhänge zu vermeiden. Der Nutzen einer Therapie mit Neuraminidaseinhibitoren, insbesondere bei Risikogruppen, ist nicht ausreichend durch Studien abgesichert. Bei gesunden Erwachsenen verkürzt sie die Grippezeit um einen Tag. Eine postexpositionelle Prophylaxe ist mit den Neuraminidasehemmern möglich, es fehlt aber der spezielle Beleg für die Wirksamkeit bei Risikogruppen. Insgesamt bedarf der pharmakoökonomische Nutzen aller genannten Maßnahmen noch einiger Untersuchungen, dürfte aber für die Impfung schon heute als sicher gelten.

- bitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235–1239.
4. Hansen L: We need to determine who benefits most from flu treatments. *BMJ* 2003; 326: 1239–1240.

PD Dr. med. Stephanie Läer, Hamburg
laer@uke.uni-hamburg.de

Indikation und Auswahl von Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten beim Benignen Prostatasyndrom (BPS)

Zur medikamentösen Behandlung des Benignen Prostatasyndroms (BPS, ehemals: BPH) stehen zwei Arzneimittelgruppen zur Verfügung, die sich grundlegend in ihrem Wirkmechanismus unterscheiden: 5 α -Reduktasehemmer und Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten (α_1 -Blocker). Während Finasterid (Proscar[®]) in erster Linie die Typ 2 5 α -Reduktase hemmt, wurde kürzlich ein weiterer 5 α -Reduktasehemmer eingeführt, der zusätzlich auch den Typ 1 der 5 α -Reduktase hemmt (Dutasterid, Avodart[®]). Ob die

Hemmung *beider* Isoenzyme klinisch relevante Vorteile hat, muss in direkt vergleichenden Studien geprüft werden. 5 α -Reduktasehemmer inhibieren die Bildung von Dihydrotestosteron. Damit verlangsamen sie das androgenabhängige Wachstum der Prostata beziehungsweise „verkleinern“ sie im Verlaufe von drei bis sechs Monaten um ca. 25%. Sie sind insbesondere bei größerem Prostatavolumen (>30–40 ml) indiziert und können langfristig die Progression der Erkrankung aufhalten. Der Einfluss auf

den PSA-Blutspiegel (Reduktion um ca. 50%) ist zu beachten.

α_1 -Blocker (Übersicht siehe Tabelle) wirken rasch (innerhalb von einigen Tagen) und verbessern die BPS-assozierte Symptomatik (LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms), unter anderem durch Reduktion des adrenergisch vermittelten Tonus der glatten Muskulatur im Bereich der Prostata und prostatistischen Harnröhre. α_1 -Blocker haben keinen Einfluss auf den PSA-Spiegel. Es ist unerlässlich,

dass bei jeder Form der medikamentösen Therapie des BPS vor Behandlungsbeginn der Grad einer eventuellen Obstruktion urologisch beurteilt wird.

In Deutschland stehen vier α_1 -Blocker als Originalpräparate zur Verfügung (siehe Tabelle). Einige α_1 -Blocker sind in Formulierungen mit modifizierter Freisetzung („extended release formulation“) sowie in mehreren Wirkstärken erhältlich. Die kürzlich eingeführten Generika von Doxazosin (siehe Tabelle) enthalten den Wirkstoff in nicht modifizierter Formulierung. Angesichts der terminalen Halbwertszeit von 22 Stunden ist aus pharmakologischer Sicht der Nutzen einer modifizierten Formulierung von Doxazosin jedoch zu bezweifeln. Immerhin könnte ein Vorteil der modifizierten Formulierung in der langsameren Anflutung bestehen. Ob dies auch in der langfristigen klinischen Anwendung relevant ist, muss im Einzelfalle entschieden werden.

α_1 -Adrenozeptoren sind nicht nur im Urogenitaltrakt, sondern auch in peripheren Blutgefäßen vorhanden, was die blutdrucksenkende Potenz der α_1 -Blocker erklärt. So wurden Doxazosin, Terazosin und Alfuzosin ursprünglich für die Hypertonie-Behandlung entwickelt. Alfuzosin wurde erst später aufgrund klinischer Beobachtungen als „uroselektiv“ bewertet und ausschließlich für die BPS-Behandlung zugelassen. Tamsulosin weist eine Subselektivität für $\alpha_{1A/D}$ -Rezeptoren auf, die im Urogenitaltrakt höher als in den peripheren Gefäßen exprimiert werden, und wurde daher gezielt für die BPS-Behandlung entwickelt.

Es gibt hinreichende Evidenz dafür, dass die Wirkung der α_1 -Blocker auf die urologische Symptomatik bei ausreichender Dosierung vergleichbar ist: Reduktion des Symptomen-Scores (IPSS, Internationaler Prostata-Symptomen-Score) um 30–40%, Erhöhung der maximalen Harnflussrate (Q_{max}) um 16–25%. Allerdings betrug in diesen Studien auch die Placebo-Antwort bis zu 25%.

Bei Gleichwertigkeit der erwünschten Effekte werden für den Vergleich des therapeutischen Stellenwertes die Neben-

FAZIT

α_1 -Blocker sind neben den 5 α -Reduktasehemmern eine Bereicherung für die pharmakologische Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS). Die α_1 -Blocker Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin haben bei der Behandlung des BPS eine vergleichbare Wirksamkeit. Unterschiede wurden hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen beschrieben. So können Tamsulosin und retardiertes Alfuzosin vor allem eingesetzt werden, wenn Doxazosin- oder Terazosin-Präparate aufgrund kardiovaskulärer Symptome nicht vertragen werden. Für die grundsätzliche Bevorzugung modifizierter Formulierungen von Doxazosin bei der BPS-Behandlung gibt es keine hinreichenden Gründe. Aus praktisch-klinischen Erwägungen kann die tägliche Einmalgabe und eine fixe Dosierung ohne Einschleichphase von Vorteil sein. Bei richtiger Indikation für 5 α -Reduktasehemmer ist eine Substitution durch α_1 -Blocker nicht sinnvoll. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass einige Doxazosin-Generika nicht in der für die beim BPS bei mehr als der Hälfte der Patienten erforderlichen höchsten Dosierung (8 mg) zugelassen sind, andere nur für die Indikation „Hypertonie“.

Der Versuch, mit Doxazosin beziehungsweise Terazosin „gleichzeitig“ das BPS und eine bestehende Hypertonie zu behandeln, ist nicht sinnvoll, da aufgrund von Vorergebnissen der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) α_1 -Blocker zumindest zur Monotherapie der arteriellen Hypertonie nicht mehr empfohlen werden. Auf eine einschleichende Dosierung besonders von Doxazosin ist zur Vermeidung von Schwindelzuständen durch Blutdruckabfall sorgfältigst zu achten.

wirkungsprofile ausschlaggebend. Bei α_1 -Blockern stehen im Vordergrund die kardiovaskulären Nebenwirkungen (zum Beispiel orthostatische Hypotension, Abgeschlagenheit, Benommenheit, Herzklopfen, Schwindel, Kopfschmerz, „Rhinitis“), die sich auch in allen Fachinformationen in ähnlicher Weise wiederfinden. Häufigkeit und Schweregrad dieser Nebenwirkungen sind nach einer umfangreichen Übersicht bei den „uroselektiven“ α_1 -Blockern, insbesondere bei Tamsulosin, aber auch bei dem nicht subselektiven Alfuzosin, geringer ausgeprägt als bei Terazosin oder Doxazosin. Allerdings beruht diese Einschätzung kaum auf direkt vergleichenden Studien, sondern auf indirekten Vergleichen, in denen zum Beispiel der Unterschied zur Placebobehandlung in der einen Studie mit dem Unterschied zu Placebo in der anderen Studie verglichen wird. Besonders für den aus Kostengründen wichtigen Vergleich der „uroselektiven“ Substanzen mit Doxazosin fehlen bisher valide klinische Studienergebnisse. Ebenfalls nicht durch direkte Vergleichsstudien ist die Einschätzung belegt, dass das nicht modifizierte Doxazosin über das ungünstigste Nebenwirkungsprofil verfügt. Auch diese

Präparate werden im klinischen Alltag von vielen Patienten gut vertragen. Ob dies an einer relativen Unterdosierung liegt, muss im Einzelfall, zum Beispiel bei unbefriedigendem therapeutischen Effekt, geklärt werden.

Aufgrund ihres blutdrucksenkenden Potenzials sollten Doxazosin (4–8 mg/Tag) und Terazosin (5–10 mg/Tag) mit einschleichender Dosis verordnet werden. Bei unretardiertem Alfuzosin (3 x 2,5 mg bzw. 2 x 5 mg/Tag) ist eine Dosisanpassung an Alter und Nierenfunktion erforderlich. Retardiertes Alfuzosin (10 mg) und Tamsulosin (0,4 mg) werden in fixer Dosierung verordnet. Bei Co-Medikation mit blutdrucksenkenden Pharmaka müssen alle α_1 -Blocker mit Vorsicht eingesetzt werden.

Literatur

1. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H: Dihydrotestosteron und die Rolle der 5 α -Reduktasehemmer bei der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe-A* 2002; 41: 412–424.
2. Berges RR, Michel CC, Jonas U: α_1 -Rezeptorblockade zur Therapie des BPH-

Syndroms. Richtige Dosierung für optimale Wirkung. Urologe-A 2002; 41: 452–457.

3. Berges R, Dreikorn K, Höfner K et al.: Leitlinien der deutschen Urologen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Urologe-A 2003; 42: 722–738.

4. Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha₁-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999; 36: 1–13.

5. Michel MC, Berges RR, Dreikorn K et al.: BPH-Behandlung mit Doxazosin-

nerika: Eine medizinisch sinnvolle Option zur kostengünstigen Therapie? Urologe-B 2002; 42: 524–526.

6. Mühlbauer B, Osswald H: Urologika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2003; S. 807–830, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 2003.

7. Oelke M, Höfner K, Berges RR, Jonas U: Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms mit α₁-Rezeptorblockern. Grundlagen und klinische Erkenntnisse. Urologe-A 2002; 41: 425–441.

8. Palmtag H: Kann Finasterid die Mor-

bidität der benignen Prostatahypertrophie (BPH) beeinflussen? AVP 1998; 4: 15

9. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60: 434–441.

Prof. Dr. med. Kurt Dreikorn, Bremen dreikorn@uni-bremen.de

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen

muehlbauer@klinpharm-bremen.de

Auswahl derzeit verfügbarer Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten

Inhaltsstoff	Handelsname	Erhaltungsdosis*	Dosis-Anpassung nötig	Apo.-Verkaufspreis [€] N3 (Stück)	TTK (€)	
Alfuzosin	UroXatral Filmtbl. (2,5 mg)	3 x 2,5 mg*	teilweise	97,37 (100)	2,92	
	Urion FilmTbl. (2,5 mg)					
	UroXatral Uno 10 mg Retardtbl.	1 x 10 mg*	nein	121,60 (100)	1,22	
	Urion Uno 10 mg Retardtbl.					
Doxazosin	Alfamedin 4 mg Tbl.	1 x 4 mg bis 1 x 8 mg*	ja	54,98 (100)	0,55 bis 1,10	
	Cardular Uro 4 mg Tbl.			104,41 (100)	1,04 bis 2,09	
	Diblocin Uro 4 mg Tbl.			104,41 (100)	1,04 bis 2,09	
	Doxamax 4 mg Tbl.			55,15 (100)	0,55 bis 1,10	
	Doxa Uro 4 mg Tbl.			54,98 (100)	0,55 bis 1,10	
	Doxazomerck 4 mg Tbl.			60,68 (100)	0,61 bis 1,21	
	Doxazosin STADA 4 mg			60,73 (100)	0,61 bis 1,21	
	Uriduct 4 mg Tbl.			54,98 (100)	0,55 bis 1,10	
	Mit verzögerter Wirkstofffreisetzung:					
	Cardular PP Uro 4 mg Tbl.			83,23 (98)	0,85 bis 1,70	
	Diblocin PP Uro 4 mg Tbl.			83,23 (98)	0,85 bis 1,70	
Tamsulosin	ALNA 0,4 mg Retardkaps.	1 x 0,4 mg*	nein	116,07 (100)	1,16	
	Omnice 0,4 mg Retardkaps.			116,07 (100)	1,16	
Terazosin	Flotrin Uro 5 mg Tbl.	1 x 5 mg	ja	90,03–86,21 (84)	1,07	
	Terazoflo 5 mg Tbl.			76,50 (84)	0,91	
	Flotrin Uro 5 mg Tbl.	1 x 10 mg*	ja	90,03 (84)	2,14	
	Flotrin Max 10 mg Tbl.			101,22 (84)	1,21	
	Terazoflo 5 mg Tbl.			76,50 (84)	1,82	
	Terazoflo 10 mg Tbl.			86,00 (84)	1,02	

* Dosis, die in kontrollierten Studien zur Erreichung der optimalen Wirkung bei mehr als der Hälfte der Patienten verabreicht wurde.

Stand: April 2003

Intramuskuläre Therapie mit Wachstumsfaktoren bei chronischer Extremitätenischämie wirksam?

Vor kurzem wurde von einer taiwanesischen Arbeitsgruppe über erstaunlich gute Ergebnisse bei Patienten mit einer pAVK und einer chronischen kritischen Extremitätenischämie durch intramuskuläre Genterapie mit VEGF₁₆₅ (endothelialer Gefäß-Wachstumsfaktor) berichtet, die im Therapiespektrum für das Fontaine-Stadium III und IV interessant sind.

Bei 21 Patienten im Alter von im Mittel 65 Jahren (21–84 Jahre), die in 24 Extremitäten durch eine Arteriosklerose oder Thrombangiitis Ruheschmerzen, an 16 Extremitäten nicht heilende Ulcera und an vier eine Gangrän hatten, wurden 400 µg (n = 2), 800 µg (n = 4), 1.200 µg (n = 4), 1.600 µg (n = 6) oder 2.000 µg (n = 8) zweimal im Abstand von vier Wochen direkt in die Muskulatur der ischämischen Extremität injiziert. Bei einer Nachbeobachtungszeit von wenigstens sechs Monaten kam es in 83 % zu einem

Verlust oder einer erheblichen Abnahme der Ruheschmerzen, in 75 % zu einer Heilung oder deutlichen Besserung der Ulcera und zu einer signifikanten Zunahme des Knöchelarterien-/Armblutdruck-Index von $0,58 \pm 0,24$ auf $0,72 \pm 0,28$ ($p < 0,001$). Normal ist ein Knöchel-Armblutdruck-Index von $> 0,9$. Der Effekt auf den Index war bei 1.600 µg signifikant größer als bei Patienten, die 400, 800 oder 2.000 µg erhielten. Gleichzeitig kam es zu einer Verbesserung des distalen Blutflusses bei 79 % der Patienten in der Magnetresonanztomographie. Bei zwei Patienten mussten Amputationen durchgeführt werden. Als Nebenwirkung trat in 25 % ein vorübergehendes Fußödem auf.

Literatur

1. Shyu KG, Chang H, Wang BW et al.: Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients

with chronic critical leg ischemia. *Am J Med* 2003; 114: 85–92.

Prof. Dr. med. Heinz Heidrich, Berlin

FAZIT

Die intramuskuläre Genterapie mit VEGF₁₆₅ könnte bei Patienten mit einer amputationsbedrohten chronischen kritischen Extremitätenischämie eine neue effektive Therapie werden, wenn sich die Befunde von Shyu et al. in größeren Studien bestätigen (1). Gegenwärtig bleibt der Nutzen einer solchen Therapie aber offen, weil die Patientenzahlen klein sind, die Untersuchung nicht kontrolliert gegen Placebo oder Referenzbehandlung durchgeführt wurde und die Nachbeobachtungszeit zu kurz ist, um Aussagen über den Langzeitverlauf und relevante unerwünschte Wirkungen zu machen.

Vorhofflimmern – Marcumar®, ASS oder keines von beiden?

Vorhofflimmern kann mit und ohne valvuläre Defekte, zum Beispiel einer Mitralklappenstenose, zu arteriellen Embolien führen. Diese treten am häufigsten in den ersten Tagen und Wochen nach Eintreten oder bei Rückbildung der Arrhythmie auf. Die Emboliehäufigkeit wird nicht durch die Art der Umstimmung (spontan, elektrisch, medikamentös) beeinflusst. Die medikamentöse Therapie dieser in der Regel älteren Patientenpopulation muss deshalb einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden.

10–15 % aller Schlaganfälle sind auf Vorhofflimmern zurückzuführen, bei über 75-Jährigen ist das Vorhofflimmern die häufigste Ursache für Schlaganfälle. Pa-

tienten mit valvulärem Vorhofflimmern haben das höchste Risiko für thromboembolische Ereignisse. Eine Risikostratifizierung ist heute möglich:

	Relatives Risiko
Früherer Schlaganfall/TIA	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Anamnese Hypertonie	1,6
Koronare Herzerkrankung	1,5
Herzinsuffizienz	1,4
Höheres Lebensalter, > 75 Jahre	1,4

Ein weiterer Risikofaktor ist eine eingeschränkte Ejektionsfraktion ($< 35\%$) sowie die Hyperthyreose.

Aus diesen Daten ergibt sich, dass grundsätzlich die Durchführung einer Echokardiografie zur Risikostratifizierung durchgeführt werden muss.

Vor kurzem erschien im JAMA eine Metaanalyse, die die Daten von 4.052 Patienten erfasste. Nachfolgend sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst, so dass die Risiko-Kosten-Analyse im Einzelfall besser beurteilt werden kann:

1. Das Risiko für schwere Blutungskomplikationen unter Therapie mit oralen Antikoagulantien ist in allen Subgruppen, sowohl bei jüngeren wie auch älteren Patienten (< 75 bzw. > 75 Jahre), gleich hoch.

Therapieempfehlungen bei Vorhofflimmern nach ACC/AHA/ESC*

Status	Empfehlung
< 60 Jahre, keine Herzerkrankung	keine Therapie
< 60 Jahre, mit Herzerkrankung, ohne zusätzliche Risikofaktoren	ASS
> 60 Jahre, mit Herzerkrankung, mit oder ohne weitere Risikofaktoren	Phenprocoumon, z. B. Marcumar®, INR 2,0–3,0
Jedes Alter, mehr als 1 Risikofaktor, valvuläre Ursache wie Klappenerkrankung, -ersatz, Zustand nach Klappenoperation	Phenprocoumon, z. B. Marcumar®, INR 3

* ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association, ESC = European Society of Cardiology

2. Jüngere Patienten (< 75 Jahre) profitieren von einer Therapie mit oralen Antikoagulantien versus einer Therapie mit ASS etwas mehr, wenn man nur die Verhinderung ischämischer Insulte im Auge hat ($p = 0,08$). Über diese statistische Signifikanz kann diskutiert werden, vor allem, ob Frauen tatsächlich stärker als Männer davon profitieren.

3. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, doppelt so hoch ist wie das Risiko, eine schwere Blutungskomplikation zu erleiden.

4. Grundsätzlich muss aber davon ausgegangen werden, dass schwere Blutungskomplikationen generell ein hohes Risiko für einen letalen Ausgang zeigen.

5. Eine differenzierte klinisch orientierte Risikostratifizierung erfolgt in dieser Arbeit nicht. Patienten mit einem höheren Risiko für ischämische Insulte, wie ältere Patienten mit einer Atherosklerose, profitieren von der oralen Antikoagulation etwas mehr als von der antiaggregatorischen Therapie.

Dies hätte zur Folge, dass von 1.000 Patienten mit Vorhofflimmern, die ein Jahr mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, 24 ischämische Ereignisse erleiden, während bei Patienten unter antiaggregatorischer Therapie 45 Ereignisse stattfinden. In der oralen Antikoagulationsgruppe finden sich andererseits 22 schwere Blutungskomplikationen, während in der Acetylsalicylgruppe nur 13 schwere Blutungskomplikationen vorliegen würden. Damit ergibt sich besonders für die oben genannten Risikogruppen eine Überlegenheit der Therapie mit oralen Antikoagulantien.

6. Leider fehlen aber Hinweise zur Stabilität der antikoagulatorischen Einstellung und zur Begleitmedikation.

Literatur

1. van Walraven C, Hart RG, Singer DE et al.: Oral anticoagulants vs aspirin in non-valvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2441–2448.

2. Gohlke-Bärwolf, C.: Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Management Hypertonie 2003; Nr. 01.

3. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al.: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1231–1266.

Prof. Dr. med. Ulrich T. Seyfert,
Homburg/Saar
htallgem@med-rz.uni-sb.de

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Gilfrich,
Frankfurt

FAZIT

Ob und wie man bei Vorhofflimmern eine Antikoagulation durchführen soll, lässt sich nach einer Risikofaktoren-Stratifizierung (siehe Tabellen 1 und 2) festlegen. Im Rahmen der Therapieentscheidung sollte ein ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch über das Risiko von Schlaganfällen versus Blutungskomplikationen erfolgen. Die Gabe von Phenprocoumon, zum Beispiel Marcumar®, ist zur Verhinderung von Schlaganfällen wirksamer, führt aber auch zu häufigeren Blutungskomplikationen als ASS. Ist eine sorgfältige Einstellung und Überwachung der Marcumar®-Behandlung nicht absolut sicher, erscheint die Gabe von ASS der bessere Weg.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Teufelskralle und Voltar-Engel¹ bei Arthrose und LWS-Syndrom?

In Deutschland sind eine Vielzahl von Präparaten im Handel, die Teufelskrallen-Wurzel-Extrakt enthalten. Die Präparate werden als „Adjuvans bei Verschleißerscheinungen des Bewegungsapparates“ oder als „Unterstützende The-

rapie bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates“ empfohlen. Es handelt sich um den Extrakt aus Harpagophytum procumbens, einer südafrikanischen Pflanze, die in der Naturheilmadin Südafrikas verwendet wird. Von drei

Teufelskrallen-Wurzel-Extrakten, nämlich Rivoltan®, Teltonal® und Sogoon®, wurden 2001 insgesamt acht Millionen DDD verordnet (1). Insgesamt hatte die Verordnung dieser Mittel um 48,5% gegenüber 2000 zugenommen.

Zu dieser Substanz liegen tierexperimentelle Arbeiten mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. In Dosen, die hundertmal größer waren als die, die beim Menschen empfohlen werden, wurde keinerlei Wirksamkeit auf das Rattenpfoten-Ödem gefunden (2), während andere Autoren durchaus eine Wirkung feststellten (3). Diese Autoren zeigten aber an der Ratte, dass nur intraduodenal gegebener wässriger Extrakt beim Rattenpfoten-Ödem wirkt. Gibt man den Extrakt per os, verliert er offenbar bei der Magenpassage an Aktivität. Bei uns sind Tropfen, Tees, Pulver und Kapseln im Handel, wobei letztere nicht als magensaftresistent deklariert sind.

In einer offenen Studie wurde an 130 Patienten eine deutliche Besserung von Rückenschmerzen geschildert (4). In einer anderen Studie werden Harpagophytum procumbens-Kapseln mit Diacerhein bei 122 Patienten verglichen, die eine Osteoarthritis des Knies oder der Hüfte hatten (5). Die Studie ergab, dass beide Mittel gleich wirksam sind. Dieses Ergebnis hilft natürlich wenig, ein Vergleich mit Placebo oder einem NSAR wäre hilfreicher gewesen. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 197 Patienten mit unspezifischen Rückenbeschwerden dreimal täglich 200 mg (Gruppe 1), dreimal täglich 400 mg Teufelskrallen-Extrakt (Gruppe 2) und Placebo (Gruppe 3) verabreicht. In der letzten Studienwoche gaben bei täglicher telefonischer Befragung in der ersten Gruppe zehn, in der zweiten Gruppe sechs und in der dritten Gruppe (Placebo) nur drei Patienten Schmerzfreiheit an. Die anderen Studienendpunkte, nämlich der Arhus-Schmerzindex und die zusätzliche Gabe von Tramadol unterschieden sich nicht signifikant. Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt (6). Die gleichen Autoren verglichen dann in einer randomisierten Doppelblind-Studie Harpagophytum-Extrakt mit Rofecoxib (7). Es handelte sich um 44 Patienten mit akut exazerbierten Rückenschmerzen. Bei 18 mit Harpagophytum und 12 mit Rofecoxib behandelten Patienten reduzierten sich die Beschwerden um mehr als 50%. Das zusätzlich erlaubte Tramadol wurde bei 21

Patienten mit Harpagophytum und 13 mit Rofecoxib genommen. Obwohl ein großer Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht zu zeigen war, schließen die Autoren daraus, dass die Äquivalenz beider Substanzen an einer größeren Patientengruppe gezeigt werden müsse. Insgesamt steht der Nachweis einer Wirksamkeit dieses Phytopharmakons in der klinischen Prüfung aus.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ) finden sich 70 Fallberichte über Harpagophytum-haltige Mono-Arzneimittel (Stand 24.4.03). Im Vordergrund stehen Meldungen über Verdachtsfälle von UAW im Bereich des Verdauungstraktes (Durchfall zwölfmal, Übelkeit zehnmal) sowie UAW der Haut (Ausschlag elfmal). Es finden sich aber auch acht Berichte über UAW im Bereich der Leber. In drei von diesen acht Fällen wird von einer cholestatischen Hepatitis berichtet. Wenn auch das Spontanerfassungssystem die Kausalität solcher UAW nicht eindeutig belegen kann, so erscheint doch die Angabe in verschiedenen Fachinformationen, dass Nebenwirkungen nicht auftreten, ungerechtfertigt.

Einem Arztbrief einer orthopädischen Gemeinschaftspraxis entnehmen wir bei einem Patienten die Diagnose „Heberden-Arthrose“. Als Therapie wird empfohlen: Teufelskrallen-Extrakt und „Voltaren-Engel“. Wenn man also Teufel und Engel gemeinsam einsetzt, dürfte zumindest der Himmel wieder besänftigt sein.

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D, Arzneiverordnungsreport 2002; Springer Berlin/Heidelberg
2. Whitehouse L, Znamirowska M, Paul C et al.: Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. Can Med Assoc J 1983; 129: 249–251.

3. Soulimani R, Younos C, Mortier F et al.: The role of stomachal digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of Harpagophytum procumbens. Can J Physiol Pharmacol 1994; 72: 1532–1536.

4. Laudahn D, Walper W. Efficacy and tolerance of Harpagophytum extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain. Phytother Res 2001; 15: 621–624.

5. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D et al.: Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. Phyto-medicine 2000; 3: 177–183.

6. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H et al.: Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Eur J Anaesthesiol 1999; 16: 118–129.

7. Chrubasik S, Model A, Black A et al.: A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 141–148.

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

¹ Gemeint ist Voltaren-Gel (Voltaren Emulgel®)

FAZIT

Zur Wirksamkeit von Teufelskrallen-Extrakt gibt es keine überzeugenden klinischen Beweise. Der AkdÄ liegen UAW-Berichte vor, die es möglich erscheinen lassen, dass diese Substanz neben Exanthenen und Durchfällen zu so gravierenden UAW wie einer cholestatischen Hepatitis führen kann.

Stellenwert der Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Blocker in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA)

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von etwa 1 % die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. In der medikamentösen Therapie werden vor allem nichtsteroidale Antirheumatika, Kortikosteroide und so genannte Basistherapeutika eingesetzt.

Mit Einführung der biologischen Blocker des TNF haben sich in den letzten Jahren die therapeutischen Möglichkeiten bei der RA deutlich verbessert. Gegenwärtig sind in Deutschland ein monoklonaler TNF-Antikörper (Infliximab, Remicade®) und ein TNF-Rezeptor-Konstrukt (Etanercept, Enbrel®) für die Therapie der RA zugelassen. Ein weiterer vollständig humanisierter TNF-Antikörper (Adalimumab, Humira®) ist vor kurzem zugelassen worden. Infliximab und Etanercept unterscheiden sich neben ihrer Struktur auch hinsichtlich Pharmakokinetik und Applikationsform. Etanercept wird zweimal wöchentlich subkutan in einer Dosierung von 25 mg gegeben. Infliximab wird als Infusion intravenös in einer Dosierung von 3 mg/kg verabfolgt; die weitere Gabe erfolgt zwei Wochen und sechs Wochen nach der Initialdosis und danach im Abstand von acht Wochen. Da Infliximab noch einen Maus-Immunglobulin-Anteil aufweist, muss es zur Unterdrückung einer Immunantwort in Kombination mit Methotrexat angewandt werden. In großen klinischen Studien ließ sich die Wirksamkeit der TNF-Blocker bei Patienten, die auf konventionelle Basistherapeutika refraktär waren, belegen (1, 2). Insbesondere konnte gezeigt werden, dass die radiologische Progression der Gelenkschädigung aufgehalten wird (3). Die Wirkung der TNF-Blocker tritt bereits nach ein bis zwei Wochen ein, was im Vergleich zu konventionellen Basistherapeutika deutlich schneller ist.

Die Mehrheit der RA-Patienten (70 bis 80 %) spricht auf die TNF-Blocker gut an. Man kann von einem eindeutigen Therapiefortschritt bei dieser quälenden Erkrankung sprechen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

1. Die häufigsten Nebenwirkungen sind injektionsbezogen und treten vor allem in den ersten Therapiewochen auf. Bei Etanercept werden bei 30–37 % der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Schwellung, Juckreiz über ca. drei Tage) registriert. Infliximab führt bei 17 % der Patienten zu Reaktionen, die auf die Infusion zurückzuführen sind. Hierzu gehören Fieber oder Schüttelfrost, kardiopulmonale Ereignisse oder beides. Bei weniger als 2 % der Patienten muss deshalb die Therapie abgebrochen werden. Die Reaktionen können durch Verlangsamung der Infusion oder durch Gabe von Antihistaminika minimiert werden.

2. Da TNF an der Infektionsabwehr beteiligt ist, werden unter TNF-Hemmung vermehrt Infektionen beobachtet. Eine Behandlung mit TNF-Blockern darf nicht begonnen beziehungsweise muss unterbrochen werden, wenn ernste lokalisierte oder allgemeine, aktive Infektionen vorliegen oder auftreten. Nach Verschwinden der Infektion kann die Therapie fortgeführt werden. Bei ungefähr 0,05 % der behandelten Patienten traten Tuberkulosen auf, die reaktiviert wurden. Deshalb müssen die Patienten vor einer TNF-Blocker-Therapie auf das Vorliegen einer aktiven oder latenten Tuberkulose beurteilt werden. Hierzu gehören eine gründliche Anamnese auf Tuberkuloseerkrankung oder -kontakt und Immunsuppressiva-Therapie, Röntgen des Thorax und Tuberkulinhauttest. Eine aktive Tuberkulose stellt eine Kontraindikation für TNF-Blocker dar. Bei einer inaktiven Tuberkulose kann nach Abwägung des Nutzens beziehungsweise Risikos eine TNF-Blocker-Therapie unter begleitender Tuberkulose-Prävention durchgeführt werden. Eine Vakzination mit Lebendimpfstoffen sollte während der TNF-Blocker-Therapie nicht erfolgen.

3. Unter TNF-Blockern ist die Entwicklung von antinukleären Antikörpern und Autoantikörpern gegen dsDNA bei bis zu 23 % der Patienten beschrieben worden. Das Risiko für das Auftreten einer Kollagenose, insbesondere eines systemischen Lupus erythematoses, ist jedoch sehr gering. Es wurden weiterhin sehr selten Fälle von demyelisierenden Erkrankungen und Panzytopenien unter TNF-Blockade berichtet.

Gegenwärtig gibt es keine gesicherten Hinweise, dass die Entwicklung von Neoplasien insbesondere von lymphoproliferativen Erkrankungen durch TNF-Blocker gefördert wird. Der bekannte Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Lymphomen gebietet eine sorgfältige Langzeitbeobachtung bezüglich der Malignomentwicklung.

Kostenaspekte

Die TNF-Blocker sind deutlich teurer als die herkömmliche Therapie. Von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wurden Empfehlungen zur Therapie mit TNF-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erarbeitet – auch unter Kostengesichtspunkten. Sie können im Internet unter www.DGRH.de nachgelesen werden. Diese Empfehlungen beruhen auf einem Konsenspapier einer internationalen Expertengruppe (4). Danach ist die Therapie mit TNF-Blockern bei Patienten mit einer gesicherten, aktiven RA indiziert, wenn die Erkrankung auf zumindest zwei konventionelle Basistherapeutika (eines davon MTX) oder in Kombination in adäquater Dosis über einen ausreichend langen Zeitraum (in der Regel sechs Monate) erfolgt war, nicht angesprochen hat. Wegen der differenzierten Indikationsstellung, der Notwendigkeit der kompetenten Überwachung und der hohen Kosten sollte die Behandlung durch Ärzte eingeleitet werden, die umfangreiche Erfahrungen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besitzen. Das ist in der Regel der internistische Rheumatologe.

Literatur

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al.: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932–1939.

2. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al.: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–259.

3. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602.

4. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: Suppl 2: ii2–7.

*Prof. Dr. med. Falk Hiepe, Berlin
falk.hiepe@charite.de*

FAZIT

Die hochwirksamen biologischen Hemmstoffe des TNF haben die therapeutischen Möglichkeiten bei der RA deutlich verbessert. Sie sind bei Patienten indiziert, die auf die üblichen Basistherapeutika nicht ausreichend ansprechen. Die Therapie ist entsprechend dem Wirkmechanismus der Substanz mit gefährlichen UAW belastet. Sie sollte in jedem Fall von einem internistischen Rheumatologen eingeleitet und überwacht werden.

Gibt es neue Erkenntnisse zu D-Glucosaminsulfat?

Fünf Millionen Menschen beziehungsweise 6% der Bevölkerung in Deutschland leiden an einer Arthrose. Mit der zunehmenden Alterung unserer Bevölkerung dürften diese Zahlen weiter steigen. Zudem ändern sich die gesellschaftlichen Wertvorstellungen. Eine Arthrose wird nicht mehr als Tribut an das Altern und als Schicksal hingenommen, vielmehr will man „fit bis ins hohe Alter“ sein. Damit werden an die Arzneimitteltherapie der Arthrose hohe Erwartungen gestellt. So sollen die bei der Arthrose einzusetzenden Arzneimittel möglichst kausal wirken und darüber hinaus den Schmerz und die Entzündung mit deutlich weniger Nebenwirkungen hemmen, als dies derzeit beispielsweise mit den nichtsteroidalen Antiphlogistika möglich ist (1).

Es ist daher verständlich, dass das weltweit erhältliche, nebenwirkungsarme und rezeptfreie D-Glucosaminsulfat (zum Beispiel Dona[®]) Umsätze in Milliarden US Dollar und Euro macht. Und die Tendenz steigt. Je nach Land wird es als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder „Nutriceutical“ vertrieben. Derzeit werden weltweit jährlich schätzungsweise 4.000 bis 6.000 Tonnen Glucosamin verkauft. D-Glucosaminsulfat wird wahrscheinlich sogar der erste Wirkstoff sein, über den es mehr Meta-

analysen und Kommentare gibt als Originalarbeiten mit Forschungsergebnissen. Dies hat zur Folge, dass mehr Verwirrung als Klarheit über die tatsächlich mit dieser Substanz erzielbaren Wirkungen existiert.

Bei D-Glucosaminsulfat handelt es sich um einen Arzneistoff, der wahrscheinlich eine mäßige, langsam einsetzende und die Symptome der Arthrose lindernde Wirkung besitzt. So liegen mehrere klinische Studien zur symptomatischen Wirksamkeit vor, die nahezu alle vom selben Hersteller finanziert wurden. Diese Untersuchungen werden aufgrund von methodischen Unzulänglichkeiten häufig kritisiert, wobei die Qualität der neueren Studien wesentlich besser ist. Die Wahrscheinlichkeit einer durch einseitige Publikationen bedingten Verzerrung (Publication bias), die mittels eines statistischen Verfahrens (Funnel-Plot) ermittelt wurde (2), macht die objektive Beurteilung der Datenlage noch schwieriger. Zu einem Publication bias kommt es, wenn Negativstudien nicht veröffentlicht werden. Publierte Analysen reflektieren daher nicht immer die tatsächlich vorhandenen Erkenntnisse über ein therapeutisches Verfahren. In diesem Zusammenhang sei auch an zwei randomisierte und kontrollierte klinische Studien von recht kurzer Dauer er-

innert, die keine Überlegenheit von D-Glucosamin gegenüber Placebo zeigen konnten.

Angesichts des mittlerweile großen Arsenal an Arzneimitteln mit analgetischer und/oder antiphlogistischer Wirkung ist besonders die Frage wichtig, inwiefern eine Substanz auch oder ausschließlich eine strukturmodifizierende (chondroprotektive) und somit basistherapeutische Wirkung bei Arthrosen entfaltet. Hierunter versteht man einen Arzneistoff, der beim Menschen klinisch nachweisbar die fortschreitende Zerstörung des Gelenkes verlangsamt, aufhält oder sogar rückgängig machen kann (1).

Anfang 2001 wurde im *Lancet* eine prospektive, randomisierte, doppelblind kontrollierte Langzeitstudie mit D-Glucosaminsulfat zur Behandlung der Gonarthrose publiziert (3). An dieser Studie nahmen 212 Patienten teil, die an einer gering bis mäßig ausgeprägten, primären Gonarthrose litten. Diese Patienten erhielten täglich 1.500 mg D-Glucosaminsulfat peroral oder Placebo über drei Jahre. Am Studienende konnte in der mit D-Glucosaminsulfat behandelten Gruppe ein um ein Drittel Millimeter günstigerer Effekt auf die radiologisch gemessene durchschnittliche mediale

Gelenkspaltverengung festgestellt werden. Die Gelenkspaltverengung wird derzeit als möglicher Surrogatparameter für die progressive Knorpelzerstörung bei Arthrosen angesehen, wobei jedoch eine Korrelation mit der Beschwerdesymptomatik epidemiologisch nicht gesichert ist. Diese mit hohem Werbeaufwand bekannt gemachte Studie (3) legte zumindest die Vermutung nahe, dass D-Glucosaminsulfat die Progression der Gonarthrose hemmen kann. Ein Jahr später veröffentlichte die Prager Arbeitsgruppe um Pavelka in den Archives of Internal Medicine eine vom selben Hersteller finanzierte Studie mit gleichem Studiendesign, die zu ähnlichen Ergebnissen führte und anscheinend die von Reginster et al. erhobenen Befunde zu bestätigen schien (4). Im klinisch-pharmakologischen Sinn kann man jedoch diese Studie nicht als Bestätigung sehen, da sie nahezu zeitgleich gestartet wurde. Bei beiden (3,4) handelt es sich vielmehr um explorative Studien mit relativ kleinen Patientenzahlen. Einige neue radiologische Untersuchungen (5,6) deuten sogar daraufhin, dass die in beiden Studien (3,4) eingesetzte Röntgenmethode ungeeignet war, um die Höhe des Gelenkspaltes korrekt zu messen: So ist es denkbar, dass durch die antiphlogistische Wirkung von D-Glucosaminsulfat, die in beiden Studien mit Hilfe des WOMAC-Score¹ festgestellt wurde, die Patienten nach drei Jahren das Kniegelenk besser ausstrecken konnten. Durch die veränderte Gelenkstellung wäre jedoch dann am Ende der

FAZIT

Die bisherigen Ergebnisse zur Behandlung der Gonarthrose mit D-Glucosaminsulfat leiden teilweise an methodischen Unzulänglichkeiten, wobei der Wirkungsmechanismus ungenügend erforscht ist. Eine langsam einsetzende und die Symptome der Arthrose mäßig lindernde Wirkung ist jedoch wahrscheinlich. Große Erwartungen werden derzeit auf die in den USA gestartete und vom NIH (National Institutes of Health) finanzierte, randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Multizenterstudie gesetzt: Diese verfolgt das Ziel, endgültig die Rolle von Glucosamin in der Behandlung der Gonarthrose zu definieren. Bis zu ihrem Vorliegen sollte man mit dem Einsatz dieses Medikamentes abwarten. Eine strukturmodifizierende (chondroprotektive) Wirksamkeit von D-Glucosaminsulfat wurde bislang klinisch nicht nachgewiesen.

Studie radiologisch eine andere Bildebene des Kniegelenkes aufgenommen und somit der Gelenkspalt an einer anderen anatomischen Stelle gemessen worden als zu Beginn.

Literatur

1. Steinmeyer J: Medikamentöse Therapie der Arthrose. Orthopäde 2001; 11: 856–865.
2. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al.: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283: 1469–1475.
3. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001; 357: 251–256.
4. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al.: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-

year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002; 162: 2113–2123.

5. Mazzuca S, Brandt K, Lane K et al.: Knee pain reduces joint space width in conventional standing anteroposterior radiographs of osteoarthritic knees. Arthritis Rheum 2002; 46: 1223–1227.

6. Buckland-Wright J, Wolfe F, Ward R et al.: Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study, without fluoroscopy, of standing extended, semiflexed (MTP), and schuss views. J Rheumatol 1999; 26: 2664–2674

PD Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen
juergen.steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

¹ Western Ontario and McMaster Universities knee osteoarthritis index, der Schmerzen, Steifheit und Funktionsfähigkeit des Gelenkes bewertet.

Voltaren K Migräne® zur Behandlung akuter Migräneattacken

Es gibt keinen Zweifel, dass sich nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zur Behandlung leichter und mittelschwerer Migräneattacken gut eignen. Einige der NSAR werden allerdings in der üblichen Galenik langsam resorbiert, so dass der rasche Wirkungseintritt, der bei einem Teil der Triptane beobachtet und bei der Migräne gewünscht wird, nicht

erreicht werden kann. Aus diesem Grund wurde von der Firma Novartis Diclofenac-Kalium entwickelt (das übliche Diclofenac liegt als Natriumsalz vor) und in zwei Studien zur Behandlung der Migräne untersucht. In der ersten Studie zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit von Diclofenac-Kalium 150 mg im Vergleich zu Placebo (1) und in der zwei-

ten Studie eine Äquivalenz zu 100 mg Sumatriptan (Imigran®) (2). Aufgrund dieser Studienlage wurde Diclofenac-Kalium unter dem Markennamen Voltaren K Migräne® zur Behandlung der Migräneattacken zugelassen.

Sechs Tabletten Voltaren K Migräne® 50 mg kosten € 19,92 und damit eine Tablette

fenac (zweimal 75 mg retardiert pro Tag) mit dem Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (20 mg pro Tag) in gleicher Weise das Wiederauftreten von ulkusbedingten Blutungen bei diesen Hochrisikopatienten reduzieren kann.

Innerhalb von sechs Monaten traten bei sieben von 144 mit Celecoxib behandelten (4,9%; 3,1–6,7 (95% CI)) und bei neun von 143 mit Diclofenac/Omeprazol (6,4%; 4,3–8,4 (95% CI)) behandelten Patienten erneut Blutungen auf. Renale unerwünschte Wirkungen wie Hypertonie, periphere Ödeme und Nierenversagen waren mit 24,3% in der Celecoxibgruppe und 30,8% bei Patienten unter der Kombinationstherapie häufig. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die gastrointestinalen Blutungen waren unter Celecoxib genauso häufig wie unter der Kombinationstherapie. Für multimorbide Patienten wäre die Gabe von Celecoxib mit dem Vorteil einer Reduktion ihrer täglichen Tablettenanzahl verbunden.

David Y. Graham vom Veterans Affairs Medical Center in Houston, Texas, spricht in einem Editorial der gleichen Ausgabe des New England Journal of Medicine u. a. zwei bedeutsame Aspekte im Zusammenhang mit der Studie an (2).

1. Mit dem Studienendpunkt Ulkuskomplikation wurde ein klinisch bedeutsamer und eindeutig interpretierbarer Endpunkt gewählt. Darin unterscheidet sich diese Studie von anderen, in denen als Endpunkt häufig nur der endoskopische Ulkusbefund beschrieben wird, der noch keine klinische Relevanz besitzen muss.

2. Wie in anderen Studien auch, ist die Patientenpopulation heterogen und weist zwei Störgrößen auf, die das Risiko von erneuten Blutungen und damit den Studienendpunkt beeinflussen können. Das sind zum einen Patienten mit anamnestisch bekanntem Helicobacter pylori-induzierten Ulkus und zum anderen Patienten mit zusätzlicher Einnahme von Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe. Bei dieser zweiten Patientengruppe ist ein Blutungsrisiko von 1,5% bis 2,5% pro Jahr beschrieben. Beide Patientengruppen sollten zukünftig aus diesen Studien ausgeschlossen beziehungsweise separat untersucht werden, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Literatur

1. Chan FK, Hung LC, Suen BY et al.: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent

ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002; 347: 2104–2110.

2. Graham DY: NSAIDs, Helicobacter pylori, and Pandora's Box. N Engl J Med 2002; 347: 2162–2164.

PD Dr. med. Stephanie Läer, Hamburg
laer@uke.uni-hamburg.de

FAZIT

Hochrisikopatienten für Ulkuskomplikationen, die auf die Einnahme von NSAR angewiesen sind, kann entweder eine Monotherapie mit einem selektiven COX-2-Inhibitor oder aber eine Kombination von Diclofenac plus Omeprazol verordnet werden. Das Risiko für erneute Ulkuskomplikationen ist vergleichbar hoch (zwischen 4% bis 6% in einem Zeitraum von sechs Monaten). Die renalen unerwünschten Wirkungen sind mit 20% beziehungsweise 30% häufig. Der Vorteil einer Monotherapie gegenüber einer Kombinationstherapie läge bei multimorbiden Patienten in der niedrigeren täglichen Tablettenanzahl.

Bei einem Preisvergleich der N3-Packungen und, wenn möglich, bei der Verordnung von Generika, sind die Therapiekosten der Monotherapie etwa doppelt so hoch.

Ibuprofen hebt den kardioprotektiven Effekt von ASS auf – unter Umständen mit tödlichen Folgen!

Englische Autoren berichten über 7.000 Patienten, die wegen eines kardiovaskulären Ereignisses stationär aufgenommen worden waren und anschließend ASS bekamen. Erhielten diese Patienten zusätzlich Ibuprofen, stieg deren Sterblichkeitsrate (all cause mortality) fast um das Doppelte. Diclofenac und andere NSAR hatten keinen messbaren Effekt. Wir hatten auf diese Zusammenhänge bereits in AVP 3/2002, Seite 15, hinge-

wiesen. Da Ibuprofen bekanntlich rezeptfrei erhältlich ist, müssen also Patienten, die ASS langfristig erhalten, sorgfältig und wiederholt aufgeklärt werden.

Literatur

Mac Donald TM, Wie L.: Effect of Ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet; 2003; 361: 573–574.

Hö

FAZIT

Also noch einmal: Ibuprofen und ASS dürfen nicht zeitgleich gegeben werden, soll die kardioprotektive Wirkung von ASS erhalten bleiben.

Zentralvenenverschluss unter Rofecoxib

Seit der VIGOR-Studie (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, (1) wissen wir, dass Rofecoxib als selektiver COX-2-Hemmer zu thrombotischen Komplikationen führen kann. In dieser Studie nämlich wurden unter Rofecoxib fünfmal häufiger Herzinfarkte gefunden als unter dem vergleichsweise benutzten Naproxen.

Vor diesem Hintergrund überrascht folgender Fallbericht (2) nicht: Eine 72-jährige Patientin erhielt wegen einer rheumatoiden Arthritis (RA) 25 mg Rofecoxib täglich über sechs Monate. Dann wurde die Dosis auf 50 mg täglich verdoppelt, und drei Tage später bemerkte

die Patientin eine Sehverschlechterung rechts. Die augenärztliche Untersuchung ergab dann die klassischen Zeichen einer Thrombose der zentralen Vene. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei der Patientin mit einer RA gewöhnlich schon der von Willebrand-Faktor, der Gewebe-Plasminogen-Aktivator, das Fibrinogen und die Plasmaviskosität erhöht sind. Somit besteht bei RA-Patienten per se ein erhöhtes Thromboserisiko.

Während bei den meisten Patienten die COX-2-Inhibitoren wie Rofecoxib als sicher gelten können, muss bei hohen Dosen (50 mg sind nur zur Therapie von

Schüben und nur für fünf Tage zugelassen) und einer Prädisposition zu thrombotischen Ereignissen zur Vorsicht gemahnt werden.

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
2. Meyer, CH, Gehler R: Central retinal vein occlusion in a patient with rheumatoid arthritis taking rofecoxib. *Lancet* 2002; 360: 1100.

Hö

Missbildungen bei Kindern von Müttern mit Epilepsie

Etwa 0,5–1 % aller schwangeren Frauen leiden unter einer Epilepsie. Zum Zeitpunkt der Empfängnis nehmen etwa 80 % dieser Frauen Antiepileptika ein, und bei den meisten muss die antikonvulsive Therapie während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Für eine Reihe von Antikonvulsiva ist bereits eindeutig belegt, dass sie zu vermehrten Missbildungen führen können, wie beispielsweise Valproinsäure, die mit einer erhöhten Rate einer Spina bifida assoziiert ist. Finnische Autoren (2) präsentieren jetzt Ergebnisse von 970 Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie aus den Jahren 1980 bis 1998. Bei 733 der Schwangerschaften wurden im ersten Trimenon Antikonvulsiva eingenommen, bei 237 Schwangerschaften nicht. Am Ende des ersten Trimenons wurden bei allen Frauen die Blutspiegel der Antikonvulsiva und die Serumspiegel von Folsäure gemessen. Schwerwiegende Missbildungen fanden sich bei 3,8 % der Neugeborenen, deren Mütter Antikonvulsiva einnahmen im Vergleich zu 0,8 % bei denen, die keine Antikonvulsiva einnahmen. Im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse waren schwerwiegende Missbil-

dungen assoziiert mit der Einnahme von Carbamazepin, Valproinsäure, Oxcarbazepin und niedrigen Serumspiegeln von Folsäure. Die Missbildungen waren nicht assoziiert mit der Häufigkeit und Schwere epileptischer Anfälle im ersten Trimenon.

Die Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft ist und bleibt also eine Herausforderung. Auf der einen Seite steht das Bemühen, die Missbildungsrate so niedrig wie möglich zu halten, ohne dass es durch Absetzen von Antikonvulsiva zu einem Anstieg der Anfallsaktivität kommt. Leider sind nicht nur die hier untersuchten Antikonvulsiva teratogen, sondern auch Phenytoin und Phenobarbital (1,3). Für die modernen Antikonvulsiva wie Gabapentin, Lamotrigin, Topiramamat und Levetiracetam liegen noch nicht genügend Daten vor. Diese Studie zeigt allerdings wie die Metaanalyse von Holmes et al. (1), dass Anfälle alleine das Missbildungsrisiko nicht erhöhen. Daraus darf man natürlich nicht den Schluss ziehen, in der Schwangerschaft Antikonvulsiva unkritisch abzusetzen, da man sonst mögli-

cherweise das Leben der Mutter aufs Spiel setzt.

Literatur

1. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al.: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132–1138.
2. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575–579.
3. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J et al.: Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57: 321–324.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen
h.diener@uni-essen.de

FAZIT

Eine antikonvulsive Therapie während der Schwangerschaft bedeutet ein Missbildungsrisiko – eine Lösung dieses Problems gibt es bisher nicht.

Risperidon und Megakolon

Das „atypische“ Antipsychotikum Risperidon (Risperdal®) wird in der Behandlung der Schizophrenie häufig eingesetzt. Schon bei der klinischen Prüfung fiel auf, dass in 14–15 % der Fälle Obstipation beobachtet wurde. Diese UAW wird in der Fachinformation als seltenes Ereignis angegeben. Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) finden sich zu Risperidon 1.012 Fallberichte, von denen sich allerdings nur zwei auf eine Obstipation beziehen. Vermutlich gehen die meldenden Ärzte davon aus, dass diese UAW bekannt und daher nicht „meldewürdig“ sei.

Nun wurde über einen 44 Jahre alten Chinesen berichtet, der wegen einer Schizophrenie anfangs mit 2 x 0,5 mg Risperidon täglich behandelt wurde. Die Dosis wurde langsam auf 3,5 mg pro Tag gesteigert. Der Patient äußerte zunächst keine Beschwerden. Ab dem 25. Tag dieser Dosierung entwickelte er einen aufgetriebenen Leib und eine Diarrhoe. Röntgenologisch wurde ein Megakolon diagnostiziert, das mit Einläufen und Reduktion von Risperidon nicht beherrscht werden konnte. Es war eine chirurgische Dekompression erforderlich. Der Patient wurde dann weiter mit 1 mg Risperidon pro Tag behandelt, was seine schizophrene Symptomatik sehr

gut beherrschte. Weitere gastrointestinale Probleme traten nicht auf.

Die Autoren weisen darauf hin, dass eine neuroleptische und eine anticholinerge Medikation bekanntermaßen zu einer Obstipation und zu Störungen der gastrointestinalen Motilität führt. Sie fordern also Vorsicht bei Patienten mit einer vorbestehenden Obstipation.

Literatur

Lim DK, Mahendran R: Risperidone and megacolon. Singapore Med J 2002; 43: 530–532. Hö

Aus der Praxis – Für die Praxis

Kontrolle nach der Eradikationstherapie des *Helicobacter pylori*

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* (Hp) ist weltweit verbreitet und eine der häufigsten Infektionen überhaupt. Hp-assoziierte Erkrankungen wie die chronische Gastritis, das Ulcusleiden oder das Magenkarzinom sind gut dokumentiert, wobei sich die Rezidivhäufigkeit durch eine adäquate Eradikation deutlich reduzieren und unter Umständen sogar eliminieren lässt.

Leitlinien zur Eradikationsindikation wurden im Maastricht Consensus Report 2000 festgelegt und 2002 überarbeitet. Auch in AVP 3/2000, Seite 3, und 4/2002-1/2003, Seite 3–4, wurde darauf eingegangen.

Welches Eradikationsregime?

Nach Möglichkeit sollte als 1st line-Therapie die Antibiotika-Kombination Clarithromycin und Amoxicillin gewählt werden, auch bekannt als so genanntes „French-Triple“ oder PCA-Schema (Protonenpumpeninhibitor + Clarithromycin + Amoxicillin).

Eine Kombination mit Metronidazol erzeugt bei nicht erfolgreicher Eradikation eine hohe Resistenzlage, so dass Metronidazol als Bestandteil der Quadrupel-Therapie in der 2nd line nicht mehr so wirksam sein würde.

Weshalb Kontrolle?

Eine Kontrolle, ob die Eradikationstherapie erfolgreich war, ist unbedingt anzuraten:

Es gibt zunehmend resistente Hp-Stämme. Bei drei verschiedenen Tabletten-sorten und zweimal täglicher Einnahme ist die Therapietreue (compliance) sicher nicht in jedem Falle gegeben. Hieraus kann ein Therapieversagen resultieren.

Eine erfolgreiche Eradikation bringt die Sicherheit, dass bei Beschwerdefreiheit mit weiteren Problemen in der Regel nicht zu rechnen ist. Bei erfolgreicher Eradikation und nicht gebesserten Beschwerden kann eine weiterführende Therapie eingeleitet werden.

Wie und wann sollte diese Kontrolle durchgeführt werden?

Lag ein Ulcus ventriculi vor, muss in jedem Fall eine erneute Endoskopie vorgenommen werden, da ein Karzinom vorgelegen haben könnte, auch wenn die initiale Biopsie keinen entsprechenden Befund erbrachte.

Der ¹³C-Harnstoff-Atemtest hat sich als nicht invasiver Test etabliert. Die Spezifität liegt je nach Studie zwischen 94–96 %, die Sensitivität zwischen 95–100 %. Die Patienten erhalten oral ¹³C-markierten, nicht radioaktiven Harnstoff. Hp spaltet den Harnstoff, wobei ¹³CO₂ entsteht, das von der Magenmucosa resorbiert und über die Lunge ausgeatmet wird. Im Fall einer Hp-Infektion wird dann ein Anstieg von ¹³CO₂ in der Exhalationsluft mittels Massenspektrometrie gefunden. Bei Erwerb des Test-Kits ist die zur Auswertung notwendige Anbindung an ein spezielles Zentrum bereits gebahnt. In der Regel wird das gesamte benutzte Kit dorthin eingeschickt,

und das Ergebnis wird dann einige Tage später mitgeteilt. Die Kosten für diesen Test liegen je nach Bezugsquelle des Test-Kits (Apothekenpreis, Direktbezugspreis Krankenhausapotheke) zwischen 25 und 47 €. Hinzu kommen die Kosten für die massenspektrometrische Untersuchung (10–15 €) und die Implementierung des Tests (3–7 €).

Vorteil: nicht invasiv, heute überall eingeführt, „Goldstandard“.

Als weiterer nicht invasiver Test stellt der Stuhl-Antigentest auf Hp (HpSA) eine Alternative zum ¹³C-Harnstoff-Atemtest dar. Diese Untersuchung basiert auf dem Nachweis eines Hp-spezifischen Antigens im menschlichen Stuhl. Es handelt sich um einen ELISA-Test, welcher einen qualitativen Antigen-Nachweis ermöglicht. Dieser Test ist bezüglich Sensitivität (90–95%) wie auch Spezifität (97%) dem ¹³C-Harnstoff-Atemtest nur wenig unterlegen. Der Patient muss dazu nur eine Stuhlprobe abgeben, zwei bis drei Tage später liegt das Laborergebnis vor. Die Kosten für die Laboruntersuchung liegen bei ca. 20 bis 25 €. Der Stuhltest ist besonders bei Kindern angezeigt, da er ohne Kooperation durchführbar ist. Daten über die Zuverlässigkeit der Stuhluntersuchung zur Eradikationskontrolle im Kindesalter liegen allerdings noch nicht vor.

Vorteil: nicht invasiv, relativ einfache Auswertung, preisgünstigster Test.

Nachteil: dem Atemtest (allerdings nur minimal) in Spezifität und Sensitivität unterlegen. Muss im Zweifelsfall wiederholt werden.

Wann kontrollieren?

Die Kontrolle des Eradikationserfolges sollte frühestens am 35. Tag nach Therapieende erfolgen. Bei allen Nachweismethoden kann eine verfrühte Diagnostik zu falschen oder negativen Ergebnissen führen.

Zur Überprüfung einer Eradikation ist die serologische Untersuchung nicht geeignet, da das Antikörpermuster gegen Hp auch bei erfolgreicher Eradikation persistiert.

Abschließende Anmerkungen

Kosten-Nutzen-Analysen ergaben, dass der Stuhltest im Vergleich zu anderen diagnostischen Strategien die geringsten Kosten bei korrekter Diagnose verursacht. Seit dem 01.07.2001 ist diese Diagnostik auch für Kassenpatienten zugelassen: EBM-Ziffer 4676 (nach Therapie), budgetrelevante Punktzahl 584.

Trotz der vielversprechenden Studienlage für den Stuhltest gilt der ¹³C-Harnstoff-Atemtest zurzeit noch als Goldstandard. Steht dieser Test nicht zu Verfügung, so wird auf den Stuhltest verwiesen. Bei der durchaus vorteilhaften Kostensituation und bei fast gleichwertiger Aussagefähigkeit wird der Stuhltest jedoch in Zukunft sicherlich zu einem ebenbürtigen Stellenwert avancieren und möglicherweise den Atemtest verdrängen.

*Dr. med. Christoph Athmann
Prof. Dr. med. Michael P. Manns,
Hannover
manns.michael@mh-hannover.de*

FAZIT

Der Erfolg einer Helicobacter-pylori-Eradikation muss unter anderem deshalb kontrolliert werden, da es resistente Stämme gibt und die Therapie-treue des Patienten nicht immer sicher gegeben ist. Neben dem ¹³C-Harnstoff-Atemtest, der zur Zeit als „Goldstandard“ gilt, bietet sich heute der Stuhltest an, der bei nahezu gleich sicherer Aussage einfacher und billiger ist.

Zitate

Herzinfarkt und Fernsehfußball

In England werden Statistiken darüber geführt, wie viele Patienten und weshalb sie in einem Krankenhaus aufgenommen werden. Am 30.06.1998 spielte England im Endspiel um die Fußball-Weltmeisterschaft und verlor durch Elfmeterschießen. Innerhalb von zwei Tagen nach diesem Ereignis wurden

25% mehr Menschen wegen eines Herzinfarktes in Krankenhäusern aufgenommen als sonst. Bemerkenswerterweise stieg die Rate an Schlaganfällen oder Verkehrsunfällen (Einweisungsgründe, die man zum Vergleich herangezogen hatte) nicht an. Die Ergebnisse stützen die auch bei gutachterlichen Fragestel-

lungen immer wieder diskutierte These, dass intensive emotionale Reaktionen einen Herzinfarkt auslösen können.

Carroll D, Ebrahim S, Tilling K et al.: Admissions for myocardial infarction and world cup football: database survey. *BMJ* 2002; 325: 1439–1442. Hö

Der NuvaRing®, eine neue Kontrazeptionsmethode

Zur Kontrazeption steht seit über einem Jahr auch ein Vaginalring mit Ethinyl-estradiol und Etonogestrel zur Verfügung (NuvaRing®). Dieser Östrogen-Gestagen-Ring wird für drei Wochen getragen mit einer Woche Pause. Die Einlage in die Scheide erfolgt durch die Frau selbst, eine besondere Position des flexiblen Rings zur Portio ist nicht relevant, um die kontrazeptive Sicherheit zu gewährleisten. Beim Geschlechtsverkehr kann der Ring disloziert werden, dann ist eine Wiedereinführung erforderlich. Manifeste Beeinträchtigungen des Partners beim Vaginalverkehr durch einen liegenden Ring sind nicht bekannt.

Da leider keine vergleichenden Studien vorliegen, ist es nicht möglich, zu den Vorteilen und Risiken einer vaginalen Hormontherapie im Vergleich zu anderen hormonellen Kontrazeptiva, wie den kombinierten Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva, fundierte Empfehlungen auszusprechen (1). Insbesondere zu den langfristigen, potenziellen Risiken einer vaginalen Hormonanwendung liegen derzeit keine publizierten Daten vor. In der Packungsbeilage werden Risiken aufgeführt, die auch bei oralen Kontrazeptiva gelistet werden (u.a. Thromboembolierisiko). Als häufigste Nebenwirkungen werden Kopfschmerzen, Vaginitis und Leukorrhoe benannt.

Literatur

1. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF: Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford.

Prof. Dr. med. M. Dören, Berlin
martina.doeren@medizin.fu-berlin.de

FAZIT

Eine Empfehlung kann auf Grund der bisherigen Datenlage nicht ausgesprochen werden.

In eigener Sache

Heinz Heidrich erhielt das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse

Professor Dr. med. Heinz Heidrich, seit 1988 ordentliches Mitglied der AkdÄ, erhielt am 5. Mai 2003 das Verdienstkreuz 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland. In der Begründung wird ausgeführt, dass sich Heidrich in außergewöhnlicher Weise für das umfangreiche und den internistischen Rahmen sprengende Spezialgebiet der Angiologie eingesetzt habe. Er könne als Pionier auf diesem medizinischen Spezialgebiet gelten. Auch nachdem er mit 65

Jahren in den Ruhestand ging, habe er sich weiter aktiv für dieses Fach engagiert. Dass sich Heidrich mit Leib und Seele für die Angiologie einsetzt, beweisen allein die über 400 Publikationen, deren Autor er ist. Außerdem hat er zwölf Monografien und Kongressbände herausgegeben.

Für die AkdÄ zählt Heidrich zu den aktivsten Mitgliedern: Beteiligt ist er unter anderem an zahlreichen Projekten, wie

gutachterliche Stellungnahmen, UAW-Beurteilungen und nicht zuletzt als Autor für die AVP.

Der Vorstand der AkdÄ gratuliert zu dieser Ordensverleihung sehr herzlich und hofft, in Heidrich weiterhin einen kompetenten Berater in Sachen „Angiologie“ zur Seite zu haben.

AkdÄ